



HAL
open science

Les perturbateurs endocriniens dans les produits de santé

Perrine Planchon

► **To cite this version:**

Perrine Planchon. Les perturbateurs endocriniens dans les produits de santé. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01081489

HAL Id: dumas-01081489

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01081489>

Submitted on 8 Nov 2014

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

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

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2014

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 29 octobre 2014

par

Perrine PLANCHON

Née le 14 juillet 1988 à Amiens

**LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DANS LES
PRODUITS DE SANTE**

Président du jury : *M. GUERBET Michel, Professeur*

Membres du jury : *Mme MONTEIL Christelle, Professeur*

Mme HARDY Aurélie, Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

A Monsieur Michel GUERBET

Professeur à l'Université de Médecine-Pharmacie de Rouen.

Qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse avec gentillesse et bienveillance.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon admiration la plus sincère.

A Madame Christelle MONTEIL

Professeur à l'Université de Médecine-Pharmacie de Rouen.

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de participer à mon jury de thèse.

Qu'elle en soit vivement remerciée.

A Madame Aurélie HARDY

Docteur en Pharmacie.

Merci de m'avoir fait découvrir le métier de pharmacien d'officine avec tout ton dévouement, ta gentillesse et ton professionnalisme. Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse.

A ma famille

Mes parents qui m'ont donné l'opportunité, la force et l'envie de faire ces études. Merci pour tout l'amour et le bonheur que vous m'apportez chaque jour.

Merci à Aline, ma sœur, pour ton soutien et ta relecture.

A mes amis

Merci à tous mes amis, rencontrés lors de mes études à la faculté, au lycée, au collège et tous ceux que j'ai rencontré sur mon chemin. Merci pour votre aide et votre soutien ainsi que pour tous les merveilleux moments passés avec chacun d'entre vous.

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse.
Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
<i>(surnombre)</i>		
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques

Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (<i>surnombre</i>)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie

Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie

Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique

Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) (UMR 1079)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Neurophysiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	14
INDEX DES FIGURES.....	16
INDEX DES TABLEAUX.....	17
1. INTRODUCTION.....	18
1.1. PROBLEMATIQUE.....	18
1.2. HISTORIQUE	18
1.3. RAPPEL SUR LE SYSTEME ENDOCRINIEN	22
2. GENERALITES SUR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS.....	28
2.1. DEFINITIONS	28
2.2. MODES D’ACTION ET EFFETS CONNUS SUR L’HOMME	31
2.2.1. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET CANCERS.....	32
2.2.2. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET FERTILITE.....	35
2.2.3. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET OBESITE.....	41
2.2.4. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET MALADIES NEURO- DEGENERATIVES.....	44
2.3. DESCRIPTION DE QUELQUES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	45
2.3.1. DIETHYLSTILBOESTROL.....	45
2.3.2. BISPHENOL A	47
2.3.3. LES PESTICIDES ORGANOCHLORES.....	50
2.3.4. ALKYLPHENOLS.....	51
3. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DANS LES PRODUITS DE SANTE	52
3.1. ANTALGIQUES	52
3.2. EXCIPIENTS	53
3.2.1. PHTALATES	53

3.2.1.1. GENERALITES SUR LES PHTALATES	53
3.2.1.2. PHTALATES UTILISES COMME EXCIPIENT DANS CERTAINS MEDICAMENTS.....	57
3.2.2. PARABENES.....	61
3.2.2.1. GENERALITES SUR LES PARABENES.....	61
3.2.2.2. PARABENES UTILISES COMME EXCIPIENT DANS LA FORMULE DE CERTAINES FORMES PHARMACEUTIQUES.....	62
3.3. MATERIEL MEDICAL, COSMETOLOGIE.....	64
3.3.1. MATERIEL MEDICAL.....	64
3.3.2. PRODUITS DE COSMETOLOGIE, DE PARAPHARMACIE.....	65
4. CONCLUSION	72
BIBLIOGRAPHIE.....	74
ANNEXE	79

INDEX DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Schéma résumant l'organisation du système endocrinien.....	22
<u>Figure 2</u> : Schéma résumant les mécanismes hormonaux et histologiques à l'origine de la différenciation sexuelle.....	27
<u>Figures 3 et 4</u> : Diminution de la concentration spermatique au cours des dernières décennies.	37
<u>Figure 5</u> : Illustration synthétique de l'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire.	39
<u>Figure 6</u> : Schéma illustrant la diminution de l'âge moyen des premières règles au cours des dernières décennies.	40
<u>Figure 7</u> : Augmentation de l'obésité (BMI : Body Mass Index \geq 30%).....	42

INDEX DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Fonctions nécessitant l'intervention d'hormone et leurs rôles.	23
<u>Tableau 2</u> : Principales sources des perturbateurs endocriniens.....	30
<u>Tableau 3</u> : Description des principaux phtalates pour usage de type commercial et industriel.....	56
<u>Tableau 4</u> : Spécialités contenant du DBP, en quantités supérieures à celles recommandées par l'Agence Européenne du Médicament.....	59
<u>Tableau 5</u> : Différentes substances controversées dans les produits cosmétiques.	71

1. INTRODUCTION

1.1. PROBLEMATIQUE

Après l'affaire du Chlordécone et du Distilbène, de plus en plus de questions se posent quant à la présence dans l'environnement d'un grand nombre de perturbateurs endocriniens avérés et potentiels. Qu'en est-il des médicaments ? Que sait-on sur certains produits (phtalates, parabènes...) entrant dans la composition des excipients ? Qu'en est-il du principe actif de certains médicaments susceptibles également de perturber le système endocrinien ? En juin 2013 l'INSERM publie un article s'inquiétant des effets des antalgiques tels que paracétamol, aspirine et indométacine sur le système endocrinien. Ces médicaments très utilisés inhiberaient la production de testostérone chez l'adulte (INSERM, 2013)

Pour comprendre les enjeux sanitaires des perturbateurs endocriniens, nous verrons dans un premier temps les différentes définitions proposées des perturbateurs endocriniens ainsi que leurs mécanismes d'action avérés ou suspectés. Dans un second temps, nous étudierons plus particulièrement la question des produits de santé, d'une part les médicaments dont on a découvert récemment une activité de perturbation endocrinienne et d'autre part les excipients utilisés dans la composition des médicaments. Nous étudierons aussi le cas des produits de parapharmacie ainsi que celui du matériel médical.

1.2. HISTORIQUE

Depuis plusieurs décennies, l'effet de certaines substances sur le système endocrinien de la faune suscite un intérêt croissant et plusieurs événements ont conduit à cette prise de conscience des effets délétères susceptibles d'être engendrés par ces molécules.

Dans les années 1960, ont été constatés des troubles de la reproduction dans la faune sauvage. Rachel Carson dénonce dans son livre *Silent Spring*, paru en 1962, des effets délétères sur la faune, notamment sur les oiseaux. Leur absence au printemps avait en effet été constatée dans certaines régions des Etats-Unis. Des produits chimiques tels que des pesticides synthétiques (organochlorés, DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane)) ont été

retrouvés dans les sols et les rivières. Selon Rachel Carson ces substances auraient tendances à s'accumuler dans les organes comme les testicules, les glandes surrénales, la thyroïde de par leur importante liposolubilité (Carson et al., 1999) et entraîner ainsi des effets délétères sur le système endocrinien des organismes vivants.

Chez l'Homme, les effets indésirables des composés à activité endocrinienne se sont révélés au près du grand public dans les années 1970 suite à la découverte d'effets graves dus à l'administration de Distilbène (DES, diéthylstilbestrol) chez des femmes enceintes (Prescrire Rédaction, 2011). Cette hormone de synthèse, fabriquée par Charles Dodds en 1938, fut prescrite à de nombreuses femmes enceintes à partir de 1948 pour traiter certains avortements spontanés, hémorragies ou encore diminuer le nombre de fausses couches. Ce médicament fut également utilisé pour traiter l'acné, stopper la croissance des jeunes filles craignant de devenir trop grande, comme pilule du lendemain et pour traiter certains cancers de la prostate. Dans l'agriculture, il a aussi été utilisé pour doper la productivité du bétail. Le Distilbène fut administré chez la femme enceinte pendant une trentaine d'années et retiré du marché en 1971 aux états unis et en 1977 en France suite à différentes études ayant montré que l'exposition du fœtus féminin au Distilbène entraînait des anomalies du développement de l'appareil reproducteur, augmentait les risques de stérilité et de cancer du vagin, de l'utérus et du sein. Les fœtus masculins exposés au Distilbène sont également concernés avec une incidence accrue d'hypotrophie testiculaire, d'hypospadias et de cryptorchidie. Selon le site internet www.des-france.org, de l'association réseau DES France, plus de 200.000 femmes ont pris du Distilbène pendant leur grossesse en France et ont donné naissance à environ 160.000 enfants. On suppose qu'au niveau mondial 4 à 8 millions de femmes sont concernées (Barbier et al., 2011).

Dans les années 70, de plus en plus de questions se sont posées à propos du nombre croissant de troubles de la fertilité notamment chez les travailleurs exposés aux pesticides, comme le Chlordécone (Mirex®, Kepone®, Curlone®) (Fintz, 2009). L'affaire du Chlordécone prit son ampleur en juillet 1975 après la découverte d'atteintes neurologiques et testiculaires (oligospermie, anomalies morphologiques et diminution de la mobilité des spermatozoïdes) chez des travailleurs de l'usine Hopewell en Virginie fabricant le Kepone®. L'intensité des symptômes était corrélée à la concentration plasmatique de Chlordécone chez ces travailleurs. Par la suite des études ont montré une action œstrogénique de cet insecticide (Prescrire Rédaction, 2011).

Le 10 juillet 1976, un réacteur de l'usine située à Séveso (Italie) préparant du trichlorophénol s'emballa, provoquant l'émission d'un nuage de produits toxiques contenant une quantité importante de dioxines (TCDD : trichlorodibenzodioxine). Poussé vers le sud-est, le nuage contamine une région de 1.800 hectares. Vingt ans après sont constatés dans les populations exposées de multiples troubles : réduction de la concentration en spermatozoïdes et de leur mobilité, ainsi qu'une modification du sex-ratio dans la descendance des personnes exposées (augmentation des naissances de filles par rapport aux garçons). Les perturbations hormonales démontrées portaient sur une diminution de l'œstradiol et une augmentation de la FSH (hormone folliculo-stimulante) (Prescrire Rédaction, 2009).

Dans le courant des années 1990, des chercheurs danois ont mené différentes études. Se basant sur des expérimentations animales et épidémiologiques, ils ont développé l'idée d'un « syndrome de dysgénésie testiculaire » (en anglais « testicular dysgenesis syndrome » ou TDS). D'après ces scientifiques, la diminution de la qualité du sperme, l'augmentation des cancers du testicule, d'hypospadias (malformation de l'urètre) et de cryptorchidie (non-descente d'un des testicules) sont liés et trouvent une origine commune au stade fœtal. Ils ont aussi élargi le terme de perturbateur endocrinien aux xénoestrogènes (œstrogènes environnementaux) et aux substances antiandrogènes.

Ensuite, ce sont des troubles de la fertilité qui ont été suspectés, dans un premier temps plus fortement chez l'homme avec plusieurs études montrant des diminutions de la quantité et de la qualité des spermatozoïdes.

L'ensemble de ces phénomènes conduiraient à une hypofertilité. Ce syndrome s'expliquerait notamment par la baisse d'environ 1% par an depuis 40 à 50 ans de la production de testostérone chez les hommes (Barbier et al., 2011).

Plus récemment, des modifications de la répartition par sexe ont été constatés dans les zones où les perturbateurs endocriniens sont concentrés : de un garçon pour une fille en 1984, le ratio est passé à 1 garçon pour 2 filles en 1999 (WWF, 2011).

LA REGLEMENTATION REACH

REACH est le règlement sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques. Il est entré en vigueur le 1er juin 2007. REACH rationalise et améliore l'ancien cadre réglementaire de l'Union Européenne (UE) sur les produits chimiques.

Les principaux objectifs de REACH sont d'assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine et l'environnement contre les risques que peuvent poser les produits chimiques, la promotion de méthodes d'essai alternatives, la libre circulation des substances au sein du marché intérieur et de renforcer la compétitivité et l'innovation.

REACH fait porter à l'industrie la responsabilité d'évaluer et de gérer les risques posés par les produits chimiques et de fournir des informations de sécurité adéquates à leurs utilisateurs. En parallèle, l'Union Européenne peut prendre des mesures supplémentaires concernant des substances extrêmement dangereuses, quand une action complémentaire au niveau européen se révèle nécessaire (Commission Européenne, 2014).

Cela concerne toutes les entreprises de l'Espace Economique Européen (Union Européenne, Norvège, Islande, Lichtenstein) qui fabriquent, importent ou utilisent des substances chimiques dans leur activité.

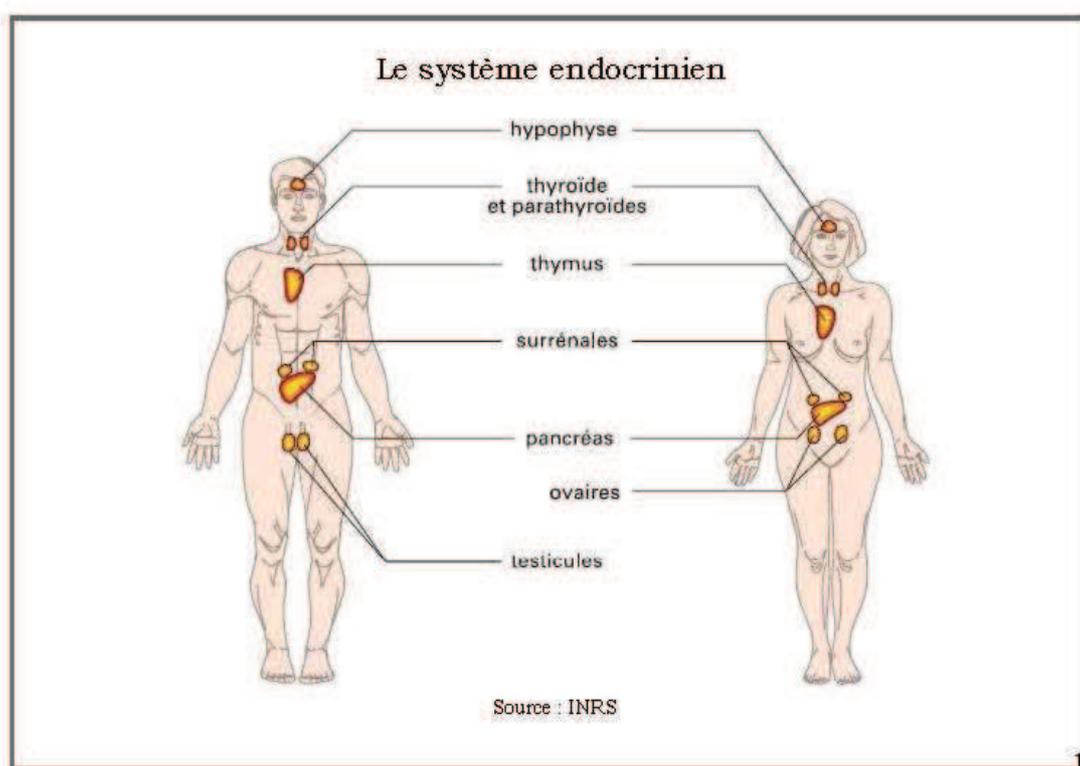
Tous les industriels doivent dorénavant enregistrer au niveau européen les substances qu'ils fabriquent ou importent en quantité supérieure à une tonne par an. Après enregistrement plusieurs hypothèses sont possibles :

- la substance est déclarée sans risque, elle peut être utilisée ;
- la substance présente des risques qui peuvent être maîtrisés par des précautions d'utilisation : la substance peut être utilisée sous conditions ;
- la substance présente certains risques : son utilisation est encadrée, voire interdite (et elle doit alors être remplacée par une substance de substitution).

1.3.RAPPEL SUR LE SYSTEME ENDOCRINIEN

Le système endocrinien constitue un réseau complexe de communication entre différents tissus. Il régule de nombreux processus biologiques : croissance, homéostasie, fonction de reproduction, disponibilité énergétique. Il est primordial et répond à des mécanismes très sensibles. Le système endocrinien (du grec : endon, « à l'intérieur de » et krinô, « je sécrète ») est un ensemble de glandes et de groupes de cellules (WWF, 2011). La figure représente l'organisation du système endocrinien.

Figure 1 : schéma résumant l'organisation du système endocrinien.



Il fonctionne à partir de trois principaux éléments : les glandes endocrines, les hormones sécrétées par ces dernières et les récepteurs qui fixent les hormones pour en extraire un message (Prescrire Rédaction, 2011). Les hormones (du grec *hormao*, « je stimule ») peuvent aussi être produites par d'autres cellules de l'organisme comme le système nerveux central (adrénaline, dopamine....) ou par certains organes (pancréas synthétisant l'insuline).

Le tableau représente les différentes fonctions nécessitant des hormones pour développer les actions vitales pour l'organisme.

Tableau 1 : fonctions nécessitant l'intervention d'hormone et leurs rôles.

FONCTIONS	HORMONES	REponses
REPRODUCTION	Androgènes, œstrogènes, progestérone, hormones hypophysaires (LH, FSH, prolactine)	Production de gamètes, facteurs de croissance, lactation, gestation ; instauration des caractéristiques secondaires et du comportement sexuel
CROISSANCE ET DEVELOPPEMENT	Hormone de croissance, hormones thyroïdiennes, insuline, glucocorticoïdes, androgènes, œstrogènes, progestérone	Large action sur la croissance
MAINTIEN DE L'ENVIRONNEMENT INTERNE	Vasopressine, aldostérone, hormone parathyroïdienne et prostaglandine Vasopressine, aldostérone, hormone parathyroïdienne et prostaglandine	Contrôle du volume et de la pression artérielle. Contrôle de la balance des électrolytes. Contrôle des os, des muscles et de la graisse
DISPONIBILITE ENERGETIQUE	Insuline, glucagon, hormones thyroïdiennes	Régulation du métabolisme

Une hormone est une molécule ayant les caractéristiques suivantes : elle est secrétée par un tissu glandulaire spécialisé, est déversée directement dans le sang, agit sur des cellules

cibles pouvant appartenir à des tissus différents et possède une action spécifique sur une cellule cible. Indépendamment de leur action à distance via la circulation sanguine certaines hormones ont aussi une action locale. On parle d'action paracrine quand l'hormone agit localement sur des cellules cibles du voisinage. On parle d'action autocrine quand l'hormone agit sur la cellule qui l'a produite (Perlemuter et Thomas, 2003).

On peut classer les hormones en deux grandes catégories en fonction de leur solubilité. Les hormones hydrosolubles agissent en se fixant sur des récepteurs de surface. Les hormones liposolubles sont les hormones stéroïdes (œstrogènes, androgènes), synthétisées à partir du cholestérol, qui agissent en se fixant à des récepteurs intracellulaires ou nucléaires dans le but d'agir principalement sur la transcription de l'ADN (Prescrire Rédaction, 2011).

Les hormones stéroïdes circulent dans l'organisme sous deux formes. La majeure partie se lie à une protéine transporteuse (albumine, globuline) et est ainsi inactive, à l'abri du métabolisme. Une autre partie, minoritaire, se retrouve libre dans la circulation, sous forme active. Une hormone libre dans la circulation va aller se fixer sur un récepteur de façon sélective. Par exemple, les œstrogènes se lient aux récepteurs œstrogéniques. Il peut exister différents récepteurs pour une même hormone entraînant ainsi une réponse différente selon le type de récepteur et sa localisation. Par exemple, dans l'utérus et l'épididyme sont présents en plus grande quantité les récepteurs œstrogéniques alpha capables de fixer le 17-beta-œstradiol, à l'origine d'une prolifération cellulaire. Au contraire, dans l'ovaire ou la prostate la fixation du 17-beta-œstradiol sur les récepteurs ostrogéniques beta inhibe la prolifération tissulaire. Une fois que l'hormone a agit, la cellule concernée renvoie un message à la cellule endocrine à l'origine de la sécrétion de l'hormone. Ce mécanisme appelé boucle de rétrocontrôle (« feedback loop ») est un système complexe de régulation de l'activité hormonale. Enfin, les hormones sont éliminées par différents processus faisant intervenir certaines isoenzymes du cytochrome P450 (Prescrire Rédaction, 2011).

MECANISME DE DIFFERENCIATION DU SEXE

Les hormones sexuelles, principalement œstrogène, testostérone et progestérone sont présentes dans les deux sexes à des niveaux et concentrations différents et avec des rôles parfois similaires. Elles sont entre autres actions à l'origine de la différenciation sexuelle.

Au début du développement, les gonades et les ébauches des organes génitaux sont indifférenciées. Le gène *SRY* (sex determining region of Y gene), localisé sur le chromosome Y, contrôle le signal qui détermine la formation du testicule et le blocage du développement embryonnaire en ovaire. L'expression transitoire du Gène *SRY* est à l'origine de la synthèse de la protéine TDF (Testis Determining Factor). La différenciation chez l'homme (présence du gène *SRY*) dépend de l'activité hormonale du testicule fœtal qui sécrète deux hormones. L'hormone anti-müllérienne (AMH), produite par les cellules de Sertoli est responsable de la régression des canaux de Müller. La testostérone sécrétée par les cellules de Leydig est responsable du maintien des canaux de Wolff. La testostérone et ses dérivés favorisent également le développement des organes génitaux externes (urètre, prostate, pénis, bourses). Peu de temps avant la naissance, les testicules, situés dans l'abdomen, descendent dans le scrotum. Cette migration est également sous le contrôle de la testostérone et d'une autre hormone sécrétée par les cellules de Leydig, l'insuline-like factor 3 (INSL3) (INSERM, 2011).

L'œstrogène est sécrété plus particulièrement par les ovaires mais également par les testicules chez l'homme et par le tissu adipeux et les glandes surrénales chez les deux sexes. Chez la femme cette hormone est à l'origine de la formation du système reproducteur féminin, ainsi qu'à la puberté de la formation des seins, et de l'apparition de la pilosité.... Chez l'homme elle intervient aussi dans la fertilité et plus particulièrement dans maturation des spermatozoïdes dans l'épididyme. Dans les deux sexes elle détermine également la croissance osseuse (stimulation puis arrêt).

La progestérone est produite principalement par les ovaires mais aussi en plus faible quantité par les testicules. Chez la femme elle intervient surtout pendant la gestation. Chez l'homme elle participe à l'élaboration du sperme (Prescrire Rédaction, 2011).

L'appareil génital est achevé à la fin du premier trimestre de grossesse. La poursuite de la maturation ne s'effectue que lentement pour s'achever au moment de la puberté. Les cellules germinales souches du testicule immature (gonocytes) restent inactives jusqu'à la

puberté puis se transforment en spermatogonies souches pour aboutir après plusieurs divisions et différenciations successives aux spermatozoïdes. La spermatogenèse se poursuit tout au long de la vie. Il s'agit d'un processus lent et continu qui dure environ 70 jours.

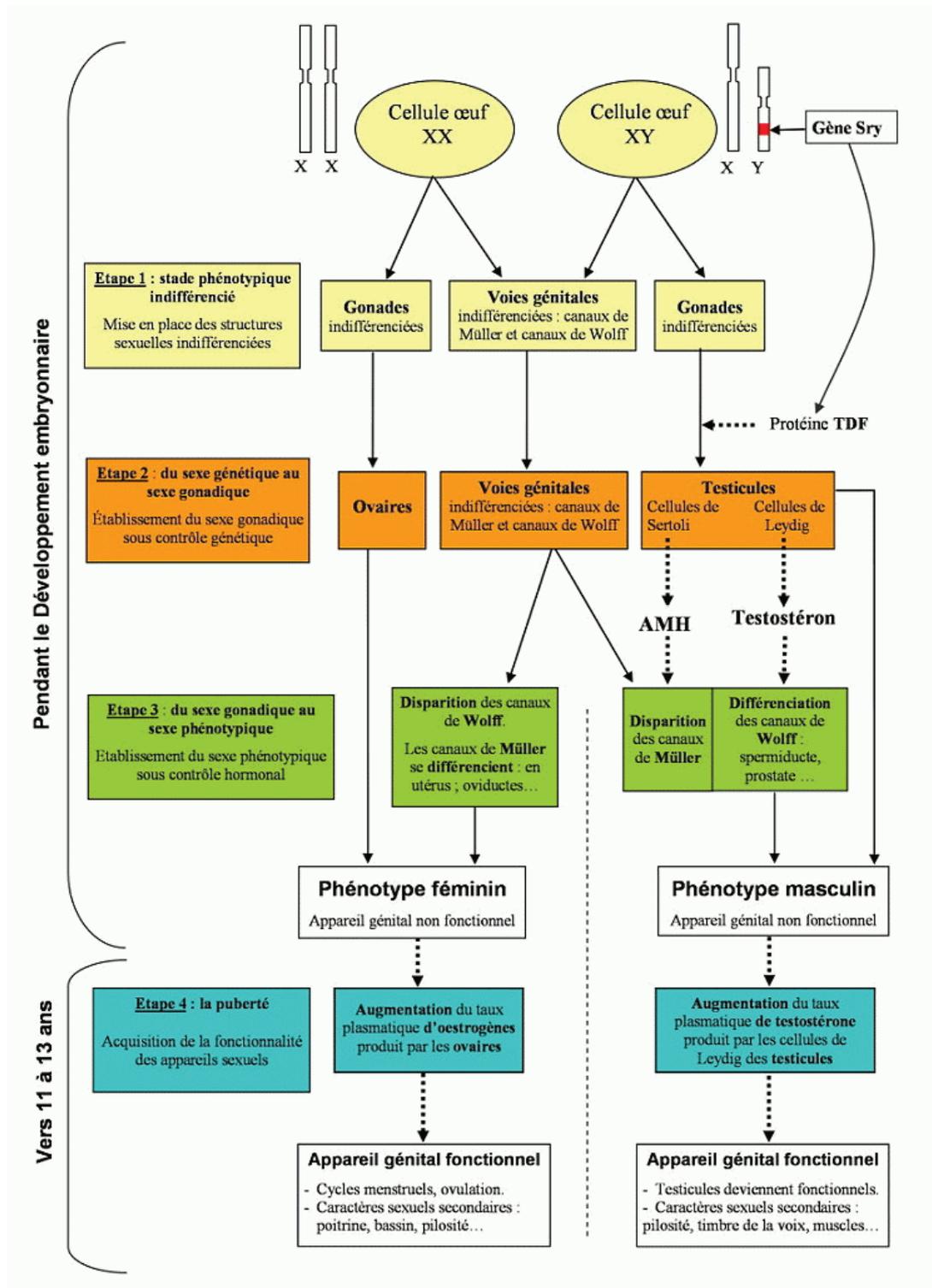
Comme toutes les glandes endocrines, le testicule est sous le contrôle du complexe hypothalamo-hypophysaire. La gonadotrophine (GnRH) libérée par l'hypothalamus stimule la sécrétion de deux hormones hypophysaires : la folliculostimuline (FSH) et l'hormone luthéinisante (LH). La FSH agissant sur les cellules de Sertoli participe à l'initiation de la spermatogenèse. À la puberté, la LH augmente la production de testostérone qui agit directement sur les cellules de Sertoli pour assurer le bon déroulement de la spermatogenèse.

Dans l'embryon féminin (en l'absence de *SRY*) et grâce à l'expression d'autres gènes, la gonade indifférenciée se transforme en ovaire. En l'absence de testostérone et d'AMH, les canaux de Wolff régressent tandis que les canaux de Müller se différencient en trompes de Fallope, utérus, et partie supérieure du vagin. Les organes génitaux externes se développent également.

Chez la fille, toutes les cellules germinales souches cessent de se diviser avant la naissance. Les ovaires produisent des ovules et sécrètent deux hormones, l'œstradiol et la progestérone. À la puberté, les ovocytes localisés dans les follicules primordiaux entrent régulièrement en croissance selon un processus dénommé folliculogenèse qui conduit l'ovocyte vers l'ovulation. Sur les 300.000 follicules primordiaux présents dans l'ovaire au moment de la puberté, seuls 400 au maximum auront une évolution complète au cours de la vie reproductive de la femme. L'épuisement du stock d'ovocytes et leur vieillissement expliquent la baisse de la fertilité chez la femme avec l'âge.

Au cours de la folliculogenèse, les cellules de la granulosa (qui ont la même origine que les cellules de Sertoli) deviennent sensibles à la FSH et vont continuer à se multiplier et à se différencier (comme les cellules de Leydig chez le mâle). Les androgènes sécrétés diffusent dans les cellules de la granulosa et, sous l'influence de la FSH, sont transformés en œstradiol. La différenciation des cellules de la granulosa produit également le liquide folliculaire et le follicule devient le follicule à antrum. La sécrétion brutale de LH déclenche la maturation finale de l'ovocyte et l'ovulation (INSERM, 2011).

Figure 2 : schéma résumant les mécanismes hormonaux et histologiques à l'origine de la différenciation sexuelle.



Source : Banque de schémas, académie de Dijon, disponible sur : http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/article.php3?id_article=702.

2. GENERALITES SUR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

2.1.DEFINITIONS

Ce terme est apparu dans les années 1990. Il existe plusieurs définitions mais à ce jour il n'y a aucun consensus général.

L'Agence Environnementale Américaine définit un perturbateur endocrinien comme « un agent exogène qui interfère avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme ».

En 1996, l'Union Européenne propose cette définition : « substance étrangère à l'organisme qui produit des effets délétères sur un organisme vivant ou sa descendance à la suite de changements d'une modification hormonale»

En 2002 le programme international sur la sécurité chimique, donne la définition suivante : « un perturbateur endocrinien potentiel est une substance ou un mélange exogène, possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, chez ses descendants ou au sein de (sous)- populations. Cette catégorie est divisée en deux sous- catégories : la catégorie 2a pour les perturbateurs endocriniens suspectés et la catégorie 2b pour les substances possédant des indications de propriétés de perturbation endocrinienne. » (ANSES, 2014).

Compte tenu de l'énorme diversité des molécules et des récepteurs moléculaires impliqués dans le système endocrinien des espèces vivantes, une classification générale n'est pas facile. Il n'en existe d'ailleurs aucune qui soit exhaustive à ce jour. Cependant on peut les différencier en fonction de leurs deux origines distinctes : naturelle et anthropique.

Les substances dites naturelles peuvent être fabriquées par l'organisme humain : œstrogène, progestérone, testostérone... ou être d'origine végétale comme les phyto-œstrogènes (plus de 300 plantes de 16 familles différentes (WWF, 2011)) contenus notamment dans les germes de soja et de luzerne. A ce propos, la question se pose quant à la surconsommation de produits à base de soja chez les jeunes enfants et chez les femmes enceintes. Par ailleurs, certains myco-œstrogènes sont produits par des champignons pouvant contaminer des cultures. C'est notamment le cas de la zéaralénone, un myco-œstrogène

pouvant être retrouvé dans le maïs utilisé dans l'élevage porcin, et qui peut avoir des effets toxiques à faible dose (WWF, 2011). On retrouve aussi les hormones de synthèse pouvant être des copies des hormones naturelles telles que les œstroprogestatifs contraceptifs, les traitements substitutifs hormonaux, ou encore certains additifs alimentaires destinés aux animaux. Ces hormones naturelles ou de synthèse ont une moindre capacité à s'accumuler que les substances dites anthropiques, cependant elles se retrouvent toutes plus ou moins excrétées dans les rejets humains et animaux à l'origine d'une sorte de pollution environnementale (Barbier et al., 2011).

Les substances dites anthropiques représentent des milliers de substances chimiques industrielles : phtalates, bisphénols, parabènes... mais aussi des produits phytosanitaires comme les pesticides (Barbier et al., 2011). Ce sont des substances liposolubles ayant une tendance à se stocker dans l'organisme. Le tableau 2, présente une liste non exhaustive des principales sources de perturbateurs endocriniens.

Tableau 2 : Principales sources des perturbateurs endocriniens confirmés ou potentiels.

<p>PRODUITS PHARMACEUTIQUES</p> <p>DES (Distilbène), Contraceptifs (ethynil-oestradiol), Antifongique : kétokonazole (traitement du pityriasis, pommade) Hormones thyroïdiennes : lévothyroxine.</p> <p>PRODUITS DENTAIRE</p> <p>Bisphénol A (résines dentaires)</p> <p>PRODUITS VETERINAIRES</p> <p>DES, trenbolones (augmentent la masse musculaire)...</p> <p>PRODUITS DE COMBUSTION</p> <p>Dioxines, furanes, HAP (hydrocarbure aromatique polycyclique)...</p> <p>PRODUITS A USAGE INDUSTRIEL OU DOMESTIQUE</p> <p>Phtalates, bisphénol A, styrène (polystyrène)...</p> <p>Polybromodiphényl éthers (PBDE), polychlorobiphényles, organoétains...</p> <p>Alkylphénols, parabènes (conservateurs dans les produits de beauté)...</p> <p>Arsenic, cadmium...</p> <p>PRODUITS PHYTOSANITAIRES</p> <p>Organochlorés (DDT, chlordécone...) Vinchlozoline (retirée en avril 2007), linuron (herbicide)...</p> <p>PHYTOOESTROGENES</p> <p>Isoflavones (soja, trèfle)...</p> <p>MYCOTOXINES</p> <p>Zéaralénone...</p>
--

Source : L. Multigner, P. Kadhel : Perturbateurs endocriniens, concept et réalité. Archives des maladies professionnelles et de l'environnement de 2008.

2.2.MODES D'ACTION ET EFFETS CONNUS SUR L'HOMME

Une substance peut perturber le fonctionnement endocrinien de trois façons :

- en imitant l'action d'une hormone naturelle : elle se fixe sur le récepteur cellulaire et entraîne une réponse normale (effet agoniste)

- en se liant au récepteur hormonal : elle empêche l'émission d'un signal et entrave alors l'action des hormones (effet antagoniste)

- en gênant ou bloquant le mécanisme de production ou de régulation des hormones ou des récepteurs : elle modifie les concentrations d'hormones naturellement présentes dans l'organisme.

En conséquence, la perturbation endocrinienne se caractérise non pas par un effet toxique, mais par une modification du système endocrinien susceptible d'entraîner un effet toxique lorsque les régulations homéostatiques sont perturbées. Un perturbateur endocrinien est donc défini par un mécanisme d'action et non par la nature de l'effet nocif potentiel ou par ses propriétés physico-chimiques ou toxico-cinétiques (Barbier et al., 2011).

Le risque que le perturbateur endocrinien puisse générer des dommages, se traduisant par des effets nocifs dépend de la dose, de la durée, et du moment d'exposition (exposition intra-utérine, croissance.... (EFSA, 2013). De plus, du fait du grand nombre de substances capables de générer une perturbation endocrinienne et de leur capacité à se stocker dans les tissus, un « effet cocktail », c'est-à-dire une exposition à plusieurs substances en même temps est possible. Cette réalité de la multi-exposition est d'autant plus difficile à appréhender que le système endocrinien est très complexe. Une molécule peut avoir plusieurs effets différents agonistes ou antagonistes avec plusieurs récepteurs, le problème se démultipliant avec le nombre de polluants (Barbier et al., 2011).

L'évaluation de l'exposition aux perturbateurs endocriniens et leur impact sur la santé humaine fait face à plusieurs difficultés méthodologiques, qui contribuent à expliquer l'origine de certaines controverses à leur sujet.

- L'effet des faibles doses : en dehors des expositions à forte dose (Distilbène, accidents comme celui de Sévés, ou expositions professionnelles), l'exposition aux perturbateurs endocriniens existe à très faibles doses pour la population générale, ce qui rend l'estimation de l'exposition complexe (Gérin, 2003). En revanche, en raison du phénomène de bioaccumulation subi par certaines substances perturbatrices endocriniennes, on peut les retrouver à des taux non négligeables dans l'organisme, et notamment dans les graisses.
- La nature chronique de l'exposition : les perturbateurs endocriniens sont présents dans plusieurs compartiments de l'environnement (air, eau, sol) ; l'organisme est exposé chaque jour durant toute la vie à ces contaminants, par inhalation, ingestion, ou contact. C'est donc un effet à long terme qu'il faut évaluer.
- L'effet « cocktail » : il existe une multiplicité de molécules perturbatrices endocriniennes et les effets biologiques de ces substances peuvent interagir entre eux. Une même substance peut avoir des effets multiples voire interdépendants. C'est le cas par exemple des molécules à la fois classées mutagènes et perturbatrices endocriniennes (INSERM, 2008).

L'interprétation des données relatives à l'évaluation des risques sanitaires ou environnementaux concernant les perturbateurs endocriniens est complexe et il est indispensable de prendre en compte les effets à long terme de mélanges de polluants détectés à des concentrations faibles (Unité Cancer et Environnement, 2014).

2.2.1. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET CANCERS

Les perturbateurs endocriniens sont suspectés d'être à l'origine d'un fort accroissement de maladies dont une des causes pourrait être d'origine environnementale, en particulier les cancers hormono-dépendants : sein, prostate, testicule, ovaire et thyroïde. D'après l'INSERM, les cancers sont en France la première cause de mortalité chez les hommes et la deuxième chez les femmes. Le taux d'incidence des cancers depuis 1980 a augmenté de 35% chez l'homme et de 43% chez la femme (en tenant compte de l'accroissement de la population et

de son vieillissement). En 2011, le nombre de nouveaux cas de cancer en France a été estimé à environ 365.500 pour les deux sexes confondus. À l'échelle mondiale et selon l'OMS, 19% de tous les cancers peuvent être attribués à l'environnement, y compris au milieu professionnel, et sont à l'origine de 1,3 million de décès chaque année (INSERM, 2009).

Les préoccupations de la population vis-à-vis du lien entre l'environnement et la santé, en particulier pour le risque de cancer, sont croissantes (Inpes/INCa, 2012). Or, s'il ne fait plus de doute, l'impact de l'environnement sur la survenue de cancers reste difficile à évaluer et à étudier. Un cancer peut résulter d'expositions simultanées, successives ou cumulées à plusieurs facteurs de risques et il peut s'écouler plusieurs dizaines d'années entre l'exposition à l'agent cancérigène et l'apparition de la maladie.

LE CANCER DE LA PROSTATE.

Le cancer de la prostate se situe au premier rang des cancers chez l'homme (hors hématologies malignes et « autres cancers »). Au niveau mondial, les différences d'incidence sont très fortes en fonction de différents facteurs (origine ethnique, niveau de vie, habitudes, durée de la vie ...). En France, on constate une très forte augmentation de 5,3% par an entre 1975 et 2000, soit une quasi multiplication par quatre de leur nombre.

En 2009, le nombre de nouveaux cas de cancer de la prostate est estimé à 53.465 avec un taux d'incidence standardisé à la population mondiale estimé à 99,4 pour 100.000 hommes. En faisant l'hypothèse de stabilité du taux d'incidence de ce cancer entre 2009 et 2012, on s'attendrait à 56.841 nouveaux cas en 2012. Il représente ainsi environ 28,5% de l'ensemble des cancers incidents masculins.

En 2012, le nombre de décès par cancer de la prostate est estimé à 8.876 (8.950 décès en 2009), soit un taux standardisé à la population mondiale de 10,2 pour 100.000 hommes (11,3 pour 100.000 estimés en 2009). Le cancer de la prostate se situe au troisième rang des décès par cancer chez l'homme (hors hématologies malignes et « autres cancers »), juste derrière le cancer colorectal (9.275 décès en 2012) et loin derrière le cancer du poumon (21.326 en 2012). Il représente environ 10% de l'ensemble des décès masculins par cancer (Institut National du Cancer, 2014).

LE CANCER DU SEIN

Le cancer du sein, cancer féminin le plus fréquent dans l'Union européenne et aux États-Unis, est également le cancer le plus fréquent en termes d'incidence chez la femme en France. Toutefois, son incidence diminue à partir de 2005, même s'il reste la première cause de mortalité par cancer chez la femme en 2012. Il s'agit d'un cancer des pays développés (rapport de 1 à 5 entre les pays occidentaux et les pays d'Afrique et d'Asie sauf Japon).

Avec 48.763 nouveaux cas estimés en 2012, le cancer du sein se situe au premier rang des cancers incidents chez la femme. Il représente 31,5% de l'ensemble des cancers incidents féminins et près de 14% de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus en 2012. Le taux d'incidence (standardisés monde) du cancer du sein en 2012 est estimé à 88,0 pour 100.000 personnes-années (Institut National du Cancer, 2014).

Avec 11.886 décès estimés en 2012, le cancer du sein est le cancer qui cause le plus grand nombre de décès chez la femme, juste devant le cancer du poumon (8.623 décès) et le cancer du côlon-rectum (8.447 décès) (Institut National du Cancer, 2014).

LE CANCER DU TESTICULE

Le cancer du testicule est un cancer rare puisqu'il ne représente que 1 à 2% des cancers de l'homme et 3,5% des cancers traités en urologie. On comptabilise 2.202 nouveaux cas par an en France (2005). Et 85% sont diagnostiqués chez des hommes âgés de 15 à 49 ans. C'est le plus fréquent des cancers solides chez l'homme entre 15 et 34 ans. Son incidence (en France : 6.4/100.000 hommes) est en augmentation dans tous les pays industrialisés, ce qui s'explique peut-être par des facteurs liés à l'environnement (Ligue National Contre Le Cancer, 2009).

LE CANCER DE L'OVAIRE

Chaque année, en France, environ 4500 nouveaux cas de cancer de l'ovaire sont diagnostiqués (4400 en 2005 avec un taux d'incidence 8,2 pour 100.000). Le principal facteur de risque est l'avancée en âge, avec toutefois un facteur héréditaire reconnu dans 5 à 10% des

cas. Il représente environ 4% des nouveaux cancers féminins (mais son taux d'incidence a diminué en moyenne de 0,4% entre 1980 et 2005 avec une tendance à l'accélération de cette diminution). Comme pour le cancer du sein il existe un rapport d'incidence de 1 à 6 entre les pays occidentaux développés et les pays en développement.

LE CANCER DE LA THYROÏDE

Le cancer de la thyroïde est un cancer peu létal, qui était relativement rare il y a 25-30 ans, dont le nombre de diagnostics a beaucoup augmenté depuis, de 6% par an entre 1980 et 2005 en France. Il est environ trois fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme, et le type histologique le plus fréquent est le cancer papillaire.

Les facteurs de risque de cancer de la thyroïde ne sont pas encore tous connus et font l'objet de recherche. Deux facteurs de risque sont cependant établis : l'exposition aux rayonnements ionisants dans l'enfance, en particulier pour le cancer de type papillaire, et la carence en iode. Les facteurs nutritionnels, reproductifs, menstruels, hormonaux, anthropométriques (prise de poids) sont des facteurs de risque fortement suspectés. Dans une moindre mesure, l'exposition à des polluants environnementaux chimiques, comme les pesticides, connus pour être des perturbateurs endocriniens, est également évoquée.

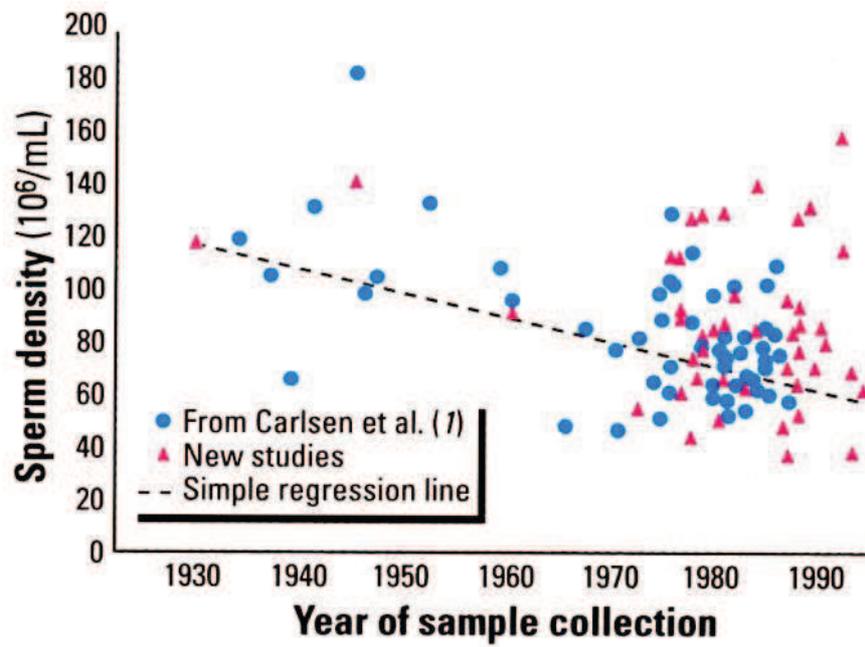
Le cancer de la thyroïde se situait en 2005 au cinquième rang pour son incidence et vingt-et-unième rang pour sa mortalité par cancer chez la femme (5.073 cas incidents et 256 décès) et au dix-neuvième rang pour les deux indicateurs chez l'homme (1.599 cas incidents et 147 décès) (Rogel et al., 2010).

2.2.2. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET FERTILITE.

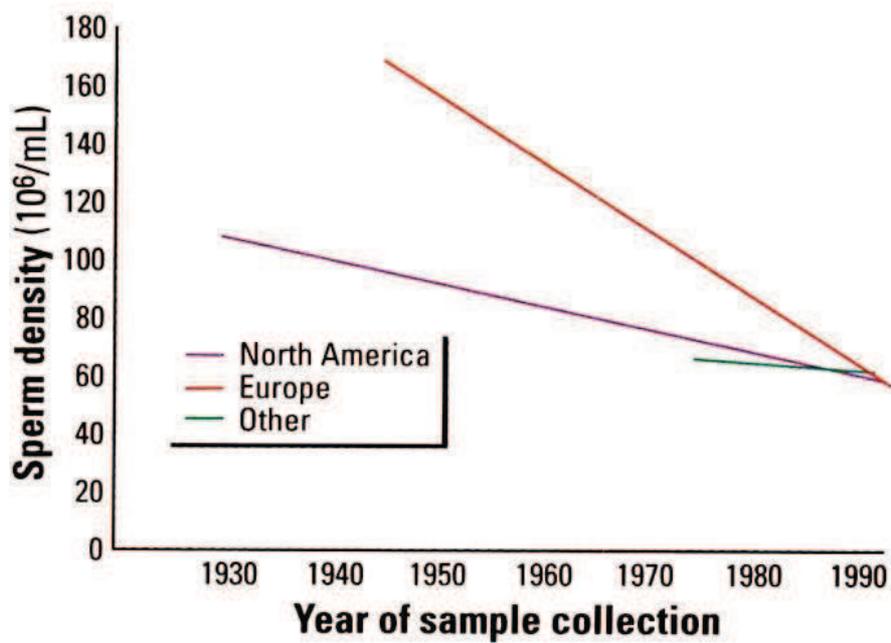
Entre 1974-1975, deux études ont démontré une diminution de 30 à 50% de la concentration en spermatozoïdes chez des hommes jeunes congelant du sperme avant vasectomie à Iowa City et New-York. Mais, c'est véritablement en 1992, lors de la publication dans le *British Medical Journal* de la méta-analyse menée par Niels-Erik Skakkebaek et Elisabeth Carlsen, reprenant 61 articles scientifiques de 1938 à 1990 et portant

sur près de 15.000 hommes de tous les continents que la question de l'altération de la qualité du sperme et de son explication est vraiment posée. En effet, ils montrent une décroissance régulière de la production spermatique de 1938 à 1990, la concentration moyenne étant passée de 113 millions à 66 millions par millilitre. Ce travail très contesté a été repris, élargi et très largement confirmé pour l'Europe et les États-Unis par l'américaine Shanna H. Swan. L'infertilité masculine est responsable de 10 à 25% de stérilité dans un couple (Slama et al., 2004).

Figures 3 et 4 : Diminution de la concentration spermatique au cours des dernières décennies.



Carlsen et al: 61 articles de 1938 à 1990.



Swan et al: 101 articles de 1934 à 1996.

Ce changement intervenant sur une période relativement courte serait plus probablement causé par des facteurs environnementaux ou liés à un mode de vie plutôt qu'à des facteurs génétiques. Selon les chercheurs danois, des doses même faibles (telles que celles présentes dans l'environnement) de substances à activités oestrogéniques peuvent être à l'origine des troubles constatés en cas de contamination *in utero* notamment au moment de la différenciation sexuelle. L'exposition d'animaux (rat et souris) à des œstrogènes, *in utero* et pendant la période néonatale, entraîne à l'âge adulte une réduction de la taille des testicules et de la concentration en spermatozoïdes (Prescrire Rédaction, 2011).

Des mécanismes d'action possibles des œstrogènes ont été identifiés, tels que la perturbation de la sécrétion de l'hormone antimüllérienne ou une réduction du nombre de cellules de Leydig (avec baisse de la testostérone) et des cellules de Sertoli (Prescrire Rédaction, 2011).

L'enjeu de cette inquiétude sur la fertilité est considérable puisqu'on estime qu'une baisse de 15% de la fécondabilité (durée pour concevoir naturellement) entraînerait une augmentation de près de 70% du nombre des couples susceptibles de recourir à une PMA (Procréation Médicalement Assistée) et concernerait alors près d'un couple sur cinq.

MALFORMATION DE L'APPAREIL UROGENITAL MASCULIN

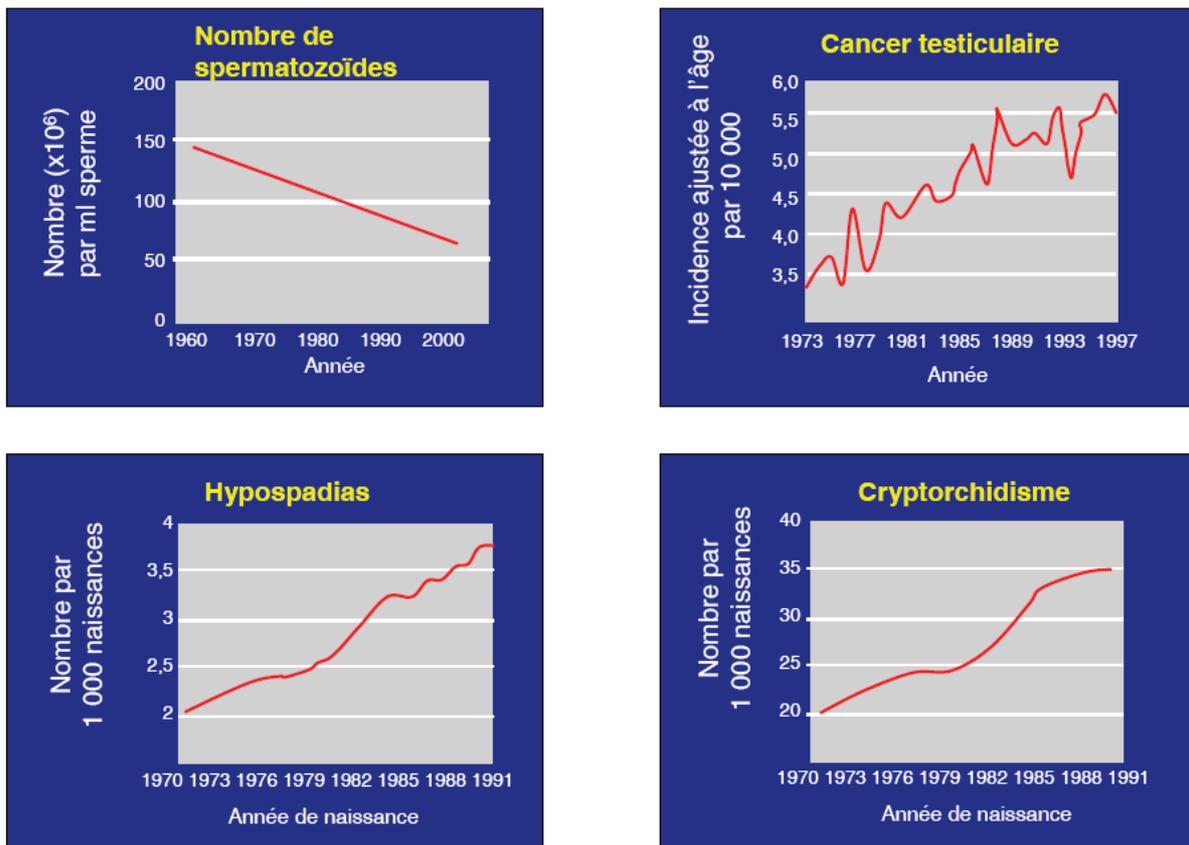
Les scientifiques danois s'appuyant sur différentes expérimentations animales et études épidémiologiques ont développés l'idée que diminution de la qualité du sperme, cancer du testicule, cryptorchidie, hypospadias sont des éléments d'une seule entité sous-jacente qu'ils ont dénommées « testicular dysgenesis syndrome » ou syndrome de dysgénésie testiculaire, alias TDS (Prescrire Rédaction, 2011). Les différentes composantes du TDS sont liées entre elles et trouvent une origine commune au stade fœtal.

La cryptorchidie correspond à la non-descente d'un des deux testicules. L'hypospadias est l'affection la plus fréquente du pénis puisque son incidence oscille selon les auteurs entre 1 à 8/1000 enfants de sexe masculin. Il s'agit d'une anomalie de la fermeture de la gouttière urogénitale à la face inférieure du pénis. Durant les dernières décennies l'incidence de ces deux pathologies a augmentée. Une étude menée au Danemark et en Finlande de 1997 à 2001 suggère une association entre le taux de polybromodiphényléthers (PBDE, utilisés comme

retardateurs de flamme notamment pour les tissus de revêtements et matériaux de construction) et de certains pesticides organochlorés dans le lait maternel et l'incidence de la cryptorchidie (Prescrire Rédaction, 2011).

Figure 5 : Illustration synthétique de l'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire.

Perturbations des fonctions de reproduction masculine



Source : Rapport sur les perturbateurs endocriniens, le temps des précautions, Barbier et al., 2011.

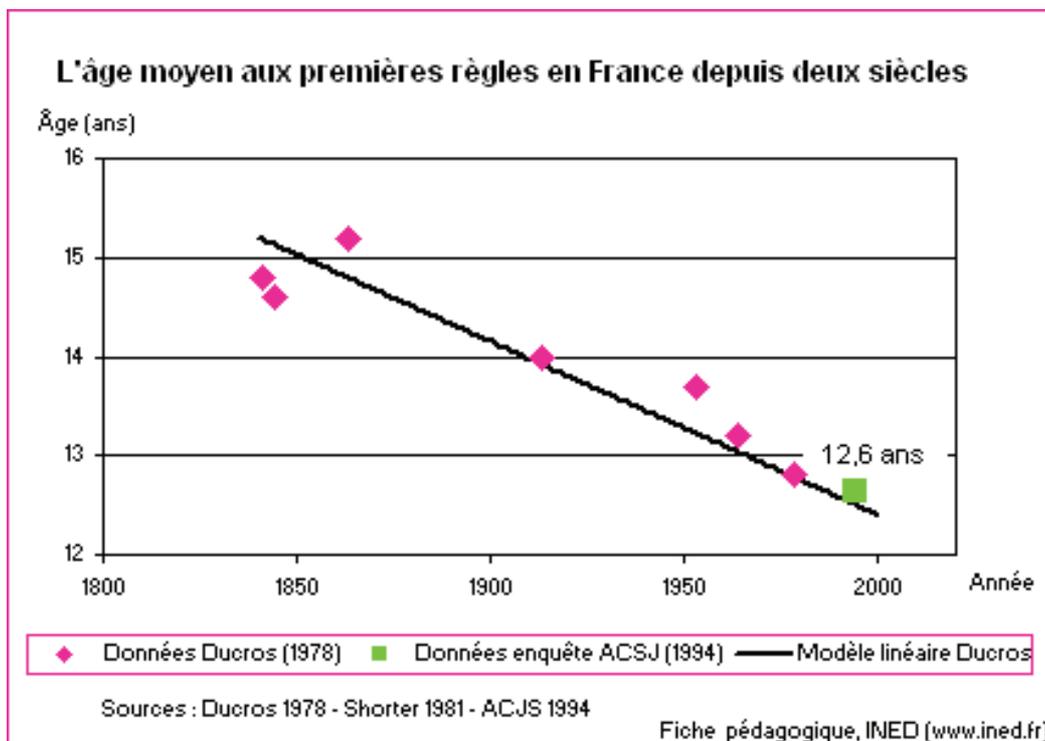
MODIFICATION DU SYSTEME REPRODUCTEUR FEMININ

Le rôle des perturbateurs endocriniens dans la survenue de plusieurs affections féminines (notamment ovariennes et utérines) est moins documenté que dans les malformations et cancers masculins. Cependant on sait, avec le Distilbène, que les effets d'une perturbation endocrinienne peuvent engendrer de nombreux troubles.

La puberté se définit chez la fille par le développement des caractères sexuels secondaires (pilosité, développement des seins, apparition des premières règles). L'âge de la

puberté ne cesse de diminuer dans les pays industrialisés. Entre le milieu du 19^e siècle et le milieu du 20^e siècle, l'âge moyen des premières règles est passé de 17 ans à 14 ans aux États-Unis et dans plusieurs pays de l'Europe de l'Ouest. Cependant, la courbe de cette évolution varie d'un pays à l'autre : une diminution de 0,3 ans par décennie a été calculée pour les données norvégiennes et finlandaises et dans les études prospectives américaines. En France, la diminution est estimée à 0,175 ans par décennie.(INSERM, 2011).

Figure 6 : schéma illustrant la diminution de l'âge moyen des premières règles au cours des dernières décennies.



Chez les filles, plus souvent concernées par ce phénomène, des études ont mis en évidence une corrélation positive entre surcharge pondérale et puberté précoce (Prescrire Rédaction, 2009).

L'endométriose est une maladie gynécologique assez fréquente puisqu'elle concerne une femme sur dix. Elle est liée à la présence de tissu semblable à la muqueuse utérine en dehors de l'utérus. Différents organes peuvent être touchés. La maladie peut être asymptomatique. Mais dans certains cas, elle provoque des douleurs fortes (notamment au moment des règles) et/ou une infertilité (INSERM, 2013). La progression de l'endométriose est œstrogénodépendante. Dans certaines expérimentations animales et dans plusieurs études épidémiologiques des substances chimiques ont été reconnues comme impliquées dans la

genèse de l'endométriose notamment des organochlorés et certaines dioxines. De plus, certaines études démontrent une corrélation entre le taux plasmatique de phtalates et endométriose (Prescrire Rédaction, 2011).

La fertilité correspond à la capacité biologique d'une femme, d'un homme ou d'un couple à avoir un enfant vivant. Elle varie fortement d'un individu et d'un couple à l'autre. Au-delà de ces variations individuelles, la fertilité des femmes est maximale vers 20 ans et diminue ensuite lentement jusqu'à 35 ans, plus rapidement après 35 ans, pour devenir nulle vers 45 ou 50 ans.

Selon l'Enquête nationale périnatale 2003 et l'Observatoire épidémiologique de la fertilité en France 2007-2008, entre 18% et 24% des couples ne parviennent pas à avoir un enfant après 12 mois sans contraception (INSERM, 2012).

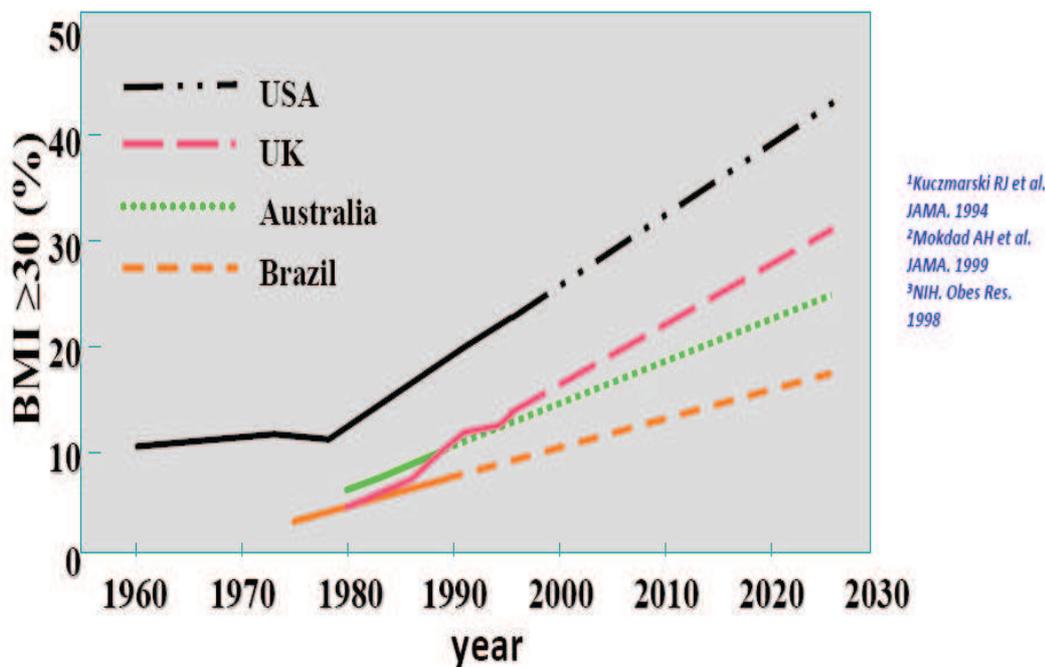
Le sex-ratio se mesure en divisant le nombre de naissances masculines par celui des naissances féminines. Il est physiologiquement de 1,05 (soit 105 garçons pour 100 filles) (Prescrire, Rédaction 2011). De récentes études montrent des modifications du sex-ratio dans les zones où les perturbateurs endocriniens sont concentrés : de 1 garçon pour 1 fille en 1984, le ratio est passé à 1 garçon pour 2 filles en 1999 (WWF, 2011). Après l'accident de Seveso, un excès de filles a été constaté dans la descendance des couples les plus exposés à la dioxine. L'effet persiste dans le temps, notamment chez les pères ayant été exposés avant leur 19 ans. Chez ces derniers le nombre de filles est statistiquement plus élevé que celui des garçons avec un sex-ratio de 0.382.(Prescrire Rédaction, 2009).

2.2.3. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET OBESITE

L'obésité est d'origine multifactorielle : statut socio-économique, sédentarité, alimentation, prédisposition génétique...Cependant, l'exposition à des agents perturbants le système endocrinien pourrait s'ajouter à ces facteurs. En effet, certains perturbateurs endocriniens sont connus pour augmenter l'obésité. Les rongeurs exposés au Distilbène présentent une obésité (Newbold, MCE, 2009) (Barbier et al., 2011). Le bisphénol A semble lui aussi impliqué dans une possible propension à l'obésité. Dans une étude datant de 2009 (Somm E. al. Environmental Health Perspect, 2009), des rates gestantes ont été exposées à du

BPA du sixième jour après la fécondation jusqu'à la fin de la lactation. A la naissance le poids des petits était supérieur de 7,3%. A la fin de l'allaitement, seules les femelles présentaient un surpoids. Cet effet persiste à l'âge adulte et sur leur descendance.

Figure 7 : Augmentation de l'obésité (BMI : Body Mass Index $\geq 30\%$).



Source : Rapport sur les perturbateurs endocriniens, le temps des précautions, Barbier et al., 2011.

L'hypothèse selon laquelle les produits chimiques pourraient affecter l'homéostasie en matière de poids (appelés obésogènes ou perturbateurs métaboliques) a émergé plus récemment de différentes lignes de recherche.

Tout d'abord, en ce qui concerne le récepteur aux œstrogènes, l'exposition à un faible taux d'œstrogènes peu entraîner une augmentation des tissus adipeux. Le récepteur ER α (un isotype du récepteur aux œstrogènes (estrogen receptor, ER)) semble y faire office de médiateur. Lors du développement, les œstrogènes contribuent à une augmentation du nombre d'adipocytes. Les perturbateurs endocriniens agissant comme des œstrogènes sont principalement le bisphénol A (BPA), le diéthylstilbestrol, les alkylphénols, ainsi que certains pesticides. D'autre part, les taux d'androgènes sont liés à un indice de masse corporelle (BMI) plus bas chez les hommes. Certains perturbateurs endocriniens sont susceptibles de bloquer le fonctionnement normal du récepteur aux androgènes, on les appelle « antagonistes » ou

« anti-androgènes » comme par exemple certains phtalates, les alkylphénols et certains pesticides (Casals-casas & Desvergne, 2011; Grün & Blumberg, 2009).

De plus, les hormones thyroïdiennes et leurs récepteurs ($TR\alpha$ et β) sont étroitement associés au métabolisme basal. Outre les récepteurs, les perturbateurs thyroïdiens peuvent viser ou interférer avec la synthèse de l'hormone thyrotrope, la synthèse et le métabolisme des hormones thyroïdiennes, l'assimilation de l'iode, ainsi que le transport de ces hormones pouvant entraîner une modification des taux d'hormones thyroïdiennes dans le sérum. Des taux élevés d'hormones thyroïdiennes accélèrent le métabolisme, augmentent la lipolyse et provoquent une perte de poids, l'effet opposé étant observé avec des niveaux peu élevés de ces hormones. Un certain nombre de perturbateurs endocriniens, incluant les phtalates, le bisphénol A, les retardateurs de flamme... sont suspectés d'être des perturbateurs thyroïdiens et de réduire le taux d'hormones thyroïdiennes en circulation (Zoeller et al., 2010; Grün & Blumberg, 2009).

Les glucocorticoïdes, agissant au travers des récepteurs de glucocorticoïdes ($GR1$ et $GR2$), permettent à l'organisme de réagir de façon adéquate aux stress physiques ou émotionnels en stimulant la gluconéogenèse, augmentant ainsi les taux de glucose dans le sang et mobilisant l'oxydation des acides gras. Le bisphénol A et le phtalate de dicyclohexyle ainsi que de nombreux composés pharmaceutiques interagissent avec ces récepteurs (Sargis et al., 2010).

D'autre part, les récepteurs PPAR (récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes, les principaux isotypes étant $PPAR\alpha$ et $PPAR\gamma$) jouent des rôles critiques dans l'adipogenèse et le métabolisme des lipides. Le but premier des $PPAR\alpha$ est la régulation de l'homéostasie énergétique, ils activent le catabolisme des acides gras et augmentent la gluconéogenèse. La stimulation des $PPAR\alpha$ au cours du développement serait susceptible d'entraîner une obésité à des stades ultérieurs. Les $PPAR\gamma$ sont décrits comme les principaux régulateurs du développement de cellules adipeuses, avec une activation requise pour la différenciation adipocytaire et le stockage des graisses, ils améliorent également la sensibilité à l'insuline. Il a été prouvé qu'une variété de produits chimiques se lie à ces récepteurs. C'est le cas par exemple, des composés perfluoroalkylés, qui se lient principalement aux $PPAR\alpha$, ainsi que certains phtalates ou leurs métabolites tels que le MEHP, qui se lient principalement aux $PPAR\gamma$ (Hatch et al., 2010; Feige et al., 2007; OECD draft, 2011).

Cependant, un effet observé dans un test de transactivation ne prouve pas que le composé spécifique soit obésogène. Dans les études, la lignée de cellules préadipeuses de la souris peut être utilisée (cellules 3T3-L1). Cette lignée cellulaire peut être induite pour différencier et accumuler les graisses. Pour plusieurs composés comme le 4-nonylphénol et le bisphénol A, une accumulation de lipides et une différenciation adipocytaire ont effectivement été observées dans ces cellules (Li et al., 2011). Néanmoins, cela ne signifie pas nécessairement que les changements de différenciation sont dus à une activation des PPAR γ , vu qu'ils peuvent être induits par différentes voies, par exemple ces cellules contiennent aussi des récepteurs ER (Estrogen Receptor) et GR (Glucocorticoïde Receptor) (OECD draft, 2011).

2.2.4. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET MALADIES NEURO-DEGENERATIVES

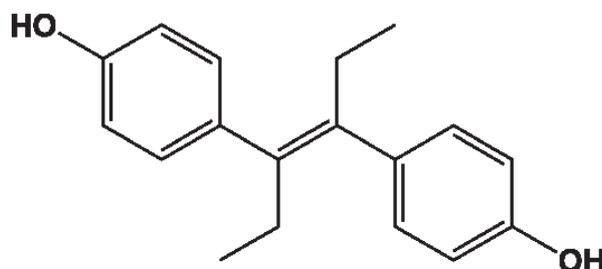
Les maladies neuro-dégénératives sont en constantes augmentations. Cela s'explique en partie par le vieillissement de la population (l'incidence augmentant avec l'âge). Cependant il y a aussi de plus en plus de cas dans les populations jeunes ce qui sous-entend probablement une cause environnementale. Claude Gatignol et Jean-Claude Etienne dans leur rapport pour l'OPECST intitulé *Pesticides et santé*, mettent en relation plusieurs études qui lient le déclenchement des maladies de Parkinson et d'Alzheimer avec l'usage des pesticides (Gatignol et Etienne, 2010). Les agriculteurs auraient ainsi deux fois plus de risque de développer une maladie de Parkinson que la population générale.

Certaines études menées aux Etats-Unis, dans des régions comme la Californie où l'usage des pesticides est important, montrent des conclusions similaires. Cependant il est difficile de déterminer une relation dose-effets entre ces pesticides dont les effets peuvent être multiples.

2.3. DESCRIPTION DE QUELQUES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

2.3.1. DIETHYLSTILBOESTROL

Formule chimique :



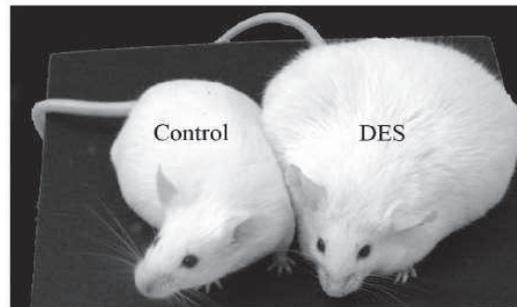
Le diéthylstilboestrol (DES ou Distilbène) est la dénomination commune internationale d'un œstrogène de synthèse découvert en 1938 par le médecin et chimiste anglais Charles Dodds.

Elle fut prescrite en cas de menace de fausse couche. En effet, les biologistes montraient à cette époque que le taux d'œstrogène dans les urines était diminué en cas de fausse couche. En France il fut prescrit jusqu'en 1977, sous trois principaux noms commerciaux : Distilbène®, Furostilboestrol® et Stilboestrol-Borne® (Réseau DES France, 2014).

La première alerte fut donnée aux Etats-Unis en 1971. Une équipe de gynécologues de Boston a émis une hypothèse mettant en lien l'administration de DES à des femmes enceintes et la survenue d'adénocarcinome du vagin à cellules claires chez les filles, âgées de 15 à 22 ans, issues de ces grossesses (Prescrire Rédaction, 2011). Ce cancer très rare n'avait jamais été observé chez des femmes aussi jeunes (Réseau DES France, 2014). La FDA (Food and Drug Administration) recommanda quelques mois plus tard l'arrêt des prescriptions de DES aux femmes enceintes. Quelques années plus tard, une étude signalait, chez les filles exposées *in utero*, une fréquence élevée de survenue de malformations morphologiques utérines avec augmentation de complications obstétricales notamment de grossesse extra utérine (risque multiplié par 6), ainsi que de fausses couches tardives (risque multiplié par 10) et d'accouchements prématurés. En France il faudra attendre 1977 pour que le DES soit contre-indiqué chez la femme enceinte.

Chez les garçons exposés *in-utero* au DES, une augmentation de certaines anomalies de l'appareil uro-génital a été mise en évidence : cryptorchidies, hypospadias, hypotrophies testiculaires, kystes épидидymaires.

En plus de son effet malformatif et cancérigène sur l'appareil génital, le Distilbène possède une action obésogène. Les rongeurs exposés au Distilbène en période néonatale à des doses de 1µg/kg/jour présentent une obésité.



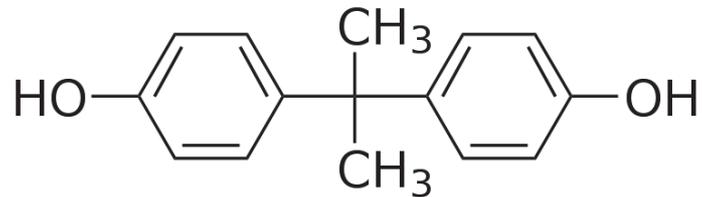
(Newbold, MCE, 2009).

Dans le courant des années 80 le DES n'est plus prescrit chez la femme enceinte mais reste utilisé dans le traitement substitutif de la ménopause, le blocage de la lactation, certains cancers de la prostate, comme pilule du lendemain, en traitement de l'acné et des problèmes gynécologiques, pour la préparation des transsexuels au changement de sexe, pour ralentissement ou accélération de la croissance des jeunes filles et garçons, et comme stimulateur de croissance du bétail.

Selon le site Internet de l'association réseau DES France (www.des-france.org), plus de 200.000 femmes ont pris du Distilbène pendant leur grossesse en France et ont donné naissance à environ 160.000 enfants. On suppose qu'au niveau mondial 4 à 8 millions de femmes sont concernées (Barbier et al., 2011).

2.3.2. BISPHENOL A

Formule chimique :



Le bisphénol A (BPA) ou 4,4'-isopropylidenediphenol est un produit industriel issu de la réaction entre deux molécules de phénol et une molécule d'acétone. Il est utilisé en tant que monomère dans la fabrication des matières plastiques et des résines époxy. Il est présent dans le revêtement des boîtes de conserve, dans les biberons (maintenant interdit en France depuis quelques années), dans certaines résines utilisées en dentisterie mais aussi dans les DVD, tickets de caisse, les lunettes, les bouteilles plastiques, toits et phares de voiture.... Environ trois millions de tonnes de BPA sont fabriquées chaque année dans le monde (Cravédi et al., 2007). Classé reprotoxique de catégorie 3 par l'Union européenne, il est donc jugé préoccupant pour la fertilité de l'espèce humaine (Barbier et al., 2011).

Le BPA est reconnu comme un agoniste faible des récepteurs œstrogéniques α et β (ER α et ER β). Cependant, plusieurs mécanismes complexes semblent interagir. En effet, il serait également capable d'interagir avec d'autres récepteurs cellulaires tels que les récepteurs androgéniques AR, avec un effet anti-androgénique modéré, mais aussi les récepteurs transmembranaires aux œstrogènes, les récepteurs aux hydrocarbures aromatiques, les récepteurs aux hormones thyroïdiennes ainsi que les récepteurs transmembranaire GPR30 impliqués dans la prolifération cellulaire (Bonacorsi *et al.*, 2008 ; INSERM, 2011 ; Lordanidou *et al.*, 2010). Plus récemment le BPA aurait été identifié comme ligand du récepteur γ apparenté à un récepteur œstrogénique dont les ligands et les effets physiologiques ne sont toujours pas connus.

A ce jour, le mode de contamination le plus connu est principalement alimentaire (contenants plastiques, biberons, conserves...) mais de plus en plus de questions se posent quant à la contamination par voie cutanée (tickets de caisse, reçus de carte bancaire).

En France, la loi du 30 juin 2010 interdit l'utilisation du BPA dans les biberons. La loi du 24 décembre 2012, interdit le bisphénol A dans les contenants destinés à des enfants de

moins de trois ans (en vigueur depuis le 1^{er} janvier 2013), puis dans tous les conditionnements directement en contact avec les denrées alimentaires à partir du 1^{er} janvier 2015 (Batho, 2013).

Le BPA se retrouve dans le sang et l'urine de la quasi-totalité des populations occidentales. Il a aussi été retrouvé dans le lait maternel, le liquide amniotique et les tissus adipeux (INSERM, 2011).

L'ANSES a récemment souligné que l'alimentation contribue à plus de 80% de l'exposition de la population.

EFFETS SUR L'APPAREIL REPRODUCTEUR MALE

Chez l'homme trois études ont examiné le lien entre BPA urinaire et qualité du sperme (Mendiola et al., 2010 ; Meeker et al., 2010 ; Li et al., 2011). Ces trois études rapportent des associations entre concentrations urinaires en BPA élevées et altération de différents paramètres de la qualité du sperme. Les effets observés sont une diminution de la concentration, de la mobilité, de la vitalité des spermatozoïdes (Li et al., 2011), augmentation de la fragmentation de l'ADN du noyau des spermatozoïdes et baisse de la concentration spermatique et du pourcentage de formes typiques (Meeker et al., 2010). Cependant, pour ces études les co-expositions professionnelles n'ont été que partiellement étudiées (ANSES, 2011).

EFFETS SUR L'APPAREIL REPRODUCTEUR FEMELLE

Selon les rapports de Santé Canada (2008) et de l'OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment) (2009), les études épidémiologiques, rapportent un lien entre l'exposition au BPA et l'hyperplasie endométriale, les fausses couches à répétition, le syndrome des ovaires polykystiques et des concentrations élevées d'androgènes. Cependant, ces études présentent des biais méthodologiques importants qui empêchent de considérer ces effets comme avérés (OEHHA, 2009; Santé Canada, 2008).

EFFETS SUR LE CERVEAU ET LE COMPORTEMENT

Selon le FAO (Food and Agriculture Organization) et l’OMS, chez l’Homme, une étude de cohorte prospective (Braun et al., 2009) montre des modifications du comportement (agressivité, hyperactivité) chez des filles; cette association était d’autant plus forte lorsque les concentrations urinaires de BPA en début de grossesse étaient élevées chez les mères. L’ANSES considère alors comme une priorité la conduite d’une étude prospective sur une large cohorte associée à plusieurs mesures urinaires, en particulier en début de grossesse (FAO/OMS, 2010). Une nouvelle étude de Braun et al. montrerait également une association positive entre les concentrations de BPA urinaires mesurées chez les mères pendant la grossesse et l’anxiété observés chez les enfants, ce qui est également rapporté chez l’animal (ANSES, 2011).

EFFETS SUR LA THYROÏDE

Un groupe d’expert réunis à Chapel Hill en 2007 mentionne un effet antithyroïdien du BPA (Zoeller et al., 2005 ; Richter et al., 2007). Le NTP (National Toxicology Program) indique également que le BPA interagirait avec les récepteurs aux hormones thyroïdiennes sur la base d’études in vitro (NTP-CERHR, 2008). Le BPA inhiberait la transcription médiée par les récepteurs aux hormones thyroïdiennes, l’action de la T3 (triiodothyronine) ou sa fixation aux récepteurs aux hormones thyroïdiennes. Le NTP rapporte également les résultats de Zoeller et al. (2005) suggérant un effet antagoniste du BPA sur les récepteurs TR β (NTP-CERHR, 2008). Cependant, l’étude de Meeker et al.(2010) portant sur une population d’hommes consultant pour des problèmes de fertilité montre une corrélation négative entre les concentrations urinaires en BPA et les concentrations sériques en TSH au premier prélèvement.

L’ANSES considère alors que chez l’homme, les données sont considérées comme limitées et peu conclusives car, d’une part, le protocole paraît peu adapté à une évaluation de la fonction thyroïdienne et, d’autre part, les effets observés (corrélation négative entre BPA et TSH) dépendent du modèle utilisé pour analyser les données (Meeker et al., 2010).

EFFETS SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE

Le BPA est classé sensibilisant cutané mais cliniquement, la prévalence reste faible. Les cas décrits se limitent aux industries et activités utilisant des résines époxydiques. Dans un

rapport de 2003 un groupe d'experts du département assessment of chemicals du Federal Institute for Risk Assessment a classé le BPA en catégorie B (Schlede et al., 2003).

Selon le panel d'experts réuni à Chapel Hill en 2007, le BPA modulerait la production des cytokines associées à la prolifération de lymphocytes Th1 et Th2 et altérerait la production d'anticorps (Richter et al., 2007).

L'ANSES conclue que chez l'animal, l'induction des lymphocytes T accompagnée de la surproduction des cytokines est considérée comme un effet avéré. Le déplacement de la réponse immunitaire observée est plutôt en faveur des Th2. Cependant, l'extrapolation de cette observation chez l'homme n'est pas connue (ANSES, 2011).

De nombreuses autres études ont été menées chez l'animal. Les organes étudiés sont l'intestin, la prostate, les seins mais ces études ne permettent pas de conclure sur les effets sur l'homme (ANSES, 2011).

2.3.3. LES PESTICIDES ORGANOCHLORES

Les pesticides organochlorés sont parmi les plus anciens pesticides organiques de synthèse mis sur le marché. Le DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane), a ainsi été utilisé dès les années 1950 en agriculture et fut interdit en France en 1972. Les pesticides sont généralement des insecticides, qui, du fait de leur caractère persistant, bioaccumulable et toxique, sont actuellement interdits ou très restreints d'utilisation en France et dans de nombreux pays (GIP Seine-Aval, 2007). Le DDT et ses métabolites, les isomères du HCH (Hexachlorocyclohexane) et l'HCB (Hexachlorobenzène) sont classés comme perturbateurs endocriniens avérés (catégorie 1) par l'UE.

Ce sont des toxiques neurotropes qui altèrent le fonctionnement des canaux sodium indispensables à la transmission de l'influx nerveux. Leur spectre d'action est large : insecticides, pesticides, fongicides....Le DDT par exemple, agit sur l'insecte par contact et ingestion, induisant un tremblement généralisé (incoordination motrice) puis une paralysie. La toxicité aiguë des organochlorés envers l'homme est relativement faible, dans les conditions normales d'utilisation, mais ce sont des substances très stables et bioaccumulables, donnant des produits de dégradation et de biotransformation (métabolites) encore plus stables, peu

solubles dans l'eau, à faible tension de vapeur, d'où des problèmes d'accumulation dans les organismes et les écosystèmes via les chaînes alimentaires. Certains peuvent persister très longtemps dans les sols, les tissus végétaux et les graisses, ce pourquoi ils ont été interdits dans bon nombre de pays (ACTU-ENVIRONNEMENT, 2014).

2.3.4. ALKYLPHENOLS

Les alkylphénols sont des substances chimiques non-halogénées fabriquées presque exclusivement pour produire des éthoxylates d'alkylphénol, une famille de surfactants (agents de surface actifs) non-anioniques. Les alkylphénols sont présents dans la fabrication de nombreux produits : adhésifs, peintures, émulsions de cires de parquets, nettoyants ménagers, matériaux de construction, pâtes et papiers, textiles... et sont des principes actifs de désinfectants industriels, ménagers (sprays, lingettes) ou médicaux ou des émulsifiants incorporés dans les cosmétiques. Les éthoxylates d'alkylphénol les plus largement utilisés sont les éthoxylates de nonylphénol et, dans une moindre mesure, les éthoxylates d'octylphénol.

Deux alkylphénols font l'objet d'une procédure de restriction et ne peuvent plus être utilisés ni mis sur le marché en tant que substance ou constituant de préparation à des concentrations égales ou supérieures à 0.1% en masse pour les applications de nettoyage, les traitements des textiles et du cuir, comme émulsifiant dans les produits agricoles de traitement par immersion des trayons, pour l'usinage des métaux, pour la fabrication de pâte à papier, dans les produits cosmétiques et autres produits d'hygiène corporelle, sauf spermicides, ou, enfin, en tant que co-formulants dans les pesticides et biocides (ANSES, 2011).

3. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DANS LES PRODUITS DE SANTE

3.1.ANTALGIQUES

En Juin 2013, l'INSERM, se basant sur des études épidémiologiques et animales (chez le rat), démontre un effet de certains antalgiques sur le système endocrinien. Trois antalgiques sont ainsi dénoncés : le paracétamol ainsi que deux AINS, l'aspirine et l'indométacine. Ces antalgiques sont très largement utilisés et cet effet est d'autant plus inquiétant qu'ils sont très souvent administrés chez des jeunes enfants et la femme enceinte en particulier pour le paracétamol.

L'équipe INSERM à l'origine de ce travail avait participé à la collecte de données épidémiologiques qui suggérait l'existence d'un lien entre la prise d'antalgiques pendant la grossesse et la cryptorchidie chez le fœtus (absence de descente d'un ou deux testicules dans le scrotum). Les chercheurs ont alors entamé de nombreux travaux chez l'animal pour évaluer le risque endocrinien des antalgiques. Jusqu'ici, tous les résultats obtenus convergent vers une confirmation du caractère perturbateur endocrinien de ces médicaments. Bernard Jégou, directeur de l'institut de recherche, santé, environnement et travail (IRSET) à Rennes déclare que quatre études de cohorte indépendantes mettent en évidence une association entre antalgiques et risque de cryptorchidie et que leurs travaux chez le rat montrent une baisse de la production de testostérone, ou encore une féminisation des rats nouveau-nés masculins (INSERM, 2013).

L'étude menée par l'INSERM début 2013, s'est intéressée à l'effet du paracétamol, de l'aspirine et de l'indométacine sur des cultures de testicules d'hommes adultes (lignée cellulaire NCIH295R) ayant eu un cancer de la prostate non traité de façon hormonale. Cette étude constitue la première preuve que l'exposition directe de ces antalgiques peut entraîner de multiples perturbations du système endocrinien sur le testicule humain. Cela a été particulièrement évident dans le compartiment interstitiel. Les doses efficaces de mise en culture utilisées furent dans le même intervalle que celles mesurées dans le plasma sanguin après traitement analgésique standard. La production de la testostérone et l'insuline-like facteur 3 (facteur impliqué dans la descente des testicules) par les cellules de Leydig a été altérée par l'exposition à l'ensemble de ces médicaments. La production d'inhibine B par les

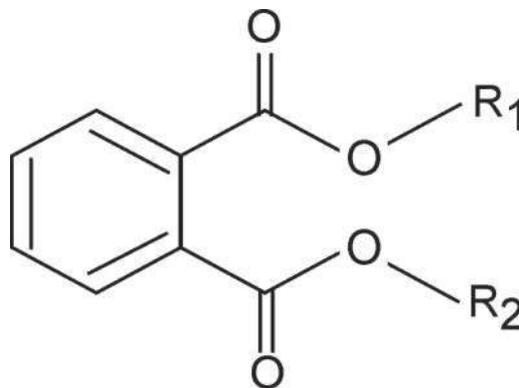
cellules de Sertoli a été légèrement affectée par l'aspirine seule. Il a été également montré que les analgésiques doux présentent une activité anti-prostaglandines directe, qui varie en fonction du médicament utilisé, la dose et la durée de l'exposition. Néanmoins, les associations entre la modification des profils de prostaglandines et de testostérone n'ont pas été systématiquement observées, ce qui suggère qu'une combinaison de mécanismes de perturbation endocrinienne est en jeu. L'INSERM met alors en alerte les grands utilisateurs des ces médicaments notamment les athlètes de haut niveau pour lesquels cette utilisation pourrait être contreproductive.

3.2.EXCIPIENTS

3.2.1. PHTALATES

3.2.1.1. GENERALITES SUR LES PHTALATES

Formule de base des phtalates :



Les phtalates sont des diesters de l'acide ortho-phtalique. Ils sont produits à environ trois millions de tonnes par an dans le monde et sont présents partout à des niveaux différents dans notre environnement quotidien. L'exposition, souvent difficile à évaluer en raison de la multiplicité des sources potentielles et des situations, peut se produire par inhalation, par contact ou par ingestion (Hervé-Bazin et al., 2004). Ce sont des molécules hydrophobes, ayant la capacité de se stocker dans l'environnement.

Ils sont principalement utilisés comme plastifiants du PVC (polychlorure de vinyle) auquel ils confèrent toute la flexibilité et la facilité de mise en forme. On les retrouve dans les cadres pour fenêtre, les ballons, les anneaux de dentition, les tuyaux, les rideaux de douche, colles, les lubrifiants, les fils et câbles, les imperméables, les produits cosmétiques (parfums, déodorants, lotions après rasage, shampooings, aérosols pour cheveux, vernis à ongles, ...). (Hervé-Bazin et al., 2004)(ANSES, 2011). On les retrouve aussi comme excipients d'enrobage de formes gastro-résistantes de certains médicaments (ANSM, 2013) ainsi que dans le matériel médical (tubulures en plastiques, poches souples....). Mais aussi dans les aliments (lait, fromages, poissons, viandes, céréales...) suite à leur migration à partir des emballages. L'alimentation est la principale voie d'exposition pour le DEHP, DBP et DIBP (INSERM, 2011).

Les plus utilisés sont le DEHP (phtalate de di-2-éthylhexyle), le DBP (phtalate de dibutyle), le BBP (phtalate de butylbenzyle), le DINP (phtalate de di-isononyle), le DIDP (phtalate de di-isopentyle), DNOP (phtalate de di-n-octyle), DEP (phtalate de diéthyle), DMEP (phtalate de bis(2-méthoxyéthyle), le DnPP(phtalate de di-n-pentyle) et le DiPP (phtalate de di-isopentyle).

Les cibles principales reconnues des phtalates sont les récepteurs PPAR α et γ . Le récepteur des androgènes, les récepteurs des xénobiotiques CAR (Constitutive Activated Receptor) et PXR (Pregnan X Receptor) ont été également identifiés comme des médiateurs possibles des effets de ces molécules (INSERM, 2011). Parmi les récepteurs nucléaires, les récepteurs des œstrogènes (ER) et des androgènes (AR) sont également des cibles. En effet, les phtalates sont des activateurs de faible affinité des récepteurs des œstrogènes (Ghisari et coll., 2009) et des anti-androgènes de très faible affinité *in vitro* (Stroheker et coll., 2005 ; Kruger et coll., 2008) et *in vivo* (Jarfelt et coll., 2005) (INSERM, 2011).

Les données obtenues chez les rongeurs montrent que l'administration de certains d'entre eux pendant la gestation entraîne des malformations de l'appareil reproducteur chez les descendants mâles. Cette toxicité est attribuée, pour partie, à un déficit en androgènes (testostérone), qui sont indispensables à la masculinisation du tractus génital pendant la vie fœtale (INRS, 2010).

L'impact des phtalates sur les fonctions reproductrices a fait l'objet de très nombreux travaux, surtout chez le rat. Les résultats montrent que ces composants entraînent des

anomalies de l'appareil uro-génital et une baisse de la testostérone chez le fœtus. Ils altèrent aussi la production de sperme ou encore de testostérone chez des adultes. Chez l'homme, les conclusions sont beaucoup plus hétérogènes et contradictoires. Selon l'expertise collective "Reproduction et environnement" de l'INSERM parue en 2011, le lien entre exposition aux phtalates et paramètres du sperme est par exemple controversé (INSERM, 2012).

Tableau 3 : Description des principaux phtalates pour usage de type commercial et industriel.

CATEGORIE DE PHTALATES	ABREVIATION	EXEMPLES D'UTILISATION
PHTALATE DE BENZYL BUTYLE	BBP	Fragrances, fixatifs pour cheveux, adhésifs et colles, produits pour l'automobile, revêtement de sol en vinyle
PHTALATE DE DIBUTYLE	DBP	Fragrances, déodorants, fixatifs pour cheveux, vernis à ongle, encres pour imprimante, insecticides, produits pharmaceutiques...
PHTALATE DE DIETHYLE	DEP	Fragrances, déodorants, gels et mousses pour les cheveux, shampooings, savons, fixatifs pour cheveux, vernis à ongle, lotions pour le corps.
PHTALATE DE DI-2-ETHYLHEXYLE	DEHP	Fragrances, produits flexibles en PVC (rideau de douche, tuyau d'arrosage, couche, revêtements de sols et toitures, contenant pour la nourriture, film d'emballage alimentaire, sac pour unités de sang, cathéter, tubulure pour soluté, gants, etc.)
PHTALATE DE DI-ISONONYLE	DINP	Produits flexibles en plastiques (utilisé pour remplacer le DEHP dans : les jouets, revêtements de sol, gants, produits d'emballage alimentaires, pailles à breuvage, tuyaux d'arrosage) encres, pigments, peintures, colles,...
PHTALATE DE DI-CYCLOHEXYLE	DCHP	Laboratoires de recherche
PHTALATE DE DI-N-OCTYLE	DNOP	Produits flexibles à base de plastique (revêtements de sols, tuyaux d'arrosage, jouets, gants, chaussures, produits d'emballage alimentaire,...)
PHTALATE DE DIMETHYLE	DMP	Déodorants

Source : Communiqué de veille toxicologique, Institut National de Santé Publique du Québec, 2004

3.2.1.2. PHTALATES UTILISES COMME EXCIPIENTS DANS CERTAINS MEDICAMENTS

Dans les médicaments autorisés en France, les phtalates sont utilisés comme excipients principalement dans l'enrobage gastro-résistant des comprimés ou gélules à libération modifiée (ANSM, 2013).

Le 25 avril 2013, l'Agence Européenne du Médicament (European Medicines Agency, EMA) a mis en ligne un projet de recommandation ouvert à commentaires sur l'utilisation des phtalates dans les médicaments à usage humain. Il y est rappelé que l'utilisation d'un excipient présentant un risque, notamment de type cancérigène, mutagène, ou reprotoxique, dans les médicaments à usage humain est acceptable à condition qu'il n'existe pas de substituant présentant un risque moindre, que les effets toxiques mis en évidence chez l'animal n'ont pas de pertinence pour l'Homme, ou que la balance bénéfice/ risque du produit supplante les risques potentiels (ANSM, 2013).

La toxicité varie d'un phtalate à un autre. Chez l'animal, certains phtalates ont été reconnus nocifs pour la santé en raison de leur toxicité sur la reproduction. Les données cliniques disponibles concernant les effets potentiels des phtalates chez l'Homme ne permettent pas d'exclure un risque, en particulier pour les populations sensibles comme les enfants exposés in utero, les nouveau-nés exposés via l'allaitement et les enfants exposés directement.

Une Valeur Toxique de Référence (VTR) est un indice qui établit la relation entre une dose externe d'exposition à une substance toxique et la survenue d'un effet nocif. Les VTR sont spécifiques d'un effet, d'une durée, et d'une voie d'exposition. On considère que la VTR représente la dose d'exposition en deçà de laquelle il n'y aura pas de manifestation de l'effet nocif considéré pour l'Homme. Les VTR sont déterminées sur la base d'une dose n'induisant pas d'effet chez l'animal à laquelle sont appliqués des facteurs de sécurité pour protéger les populations. L'EMA (Agence Européenne du Médicament) a déterminé des VTR pour une exposition chronique par voie orale aux phtalates utilisés comme excipients dans certains médicaments, et pour lesquels des effets sur la reproduction ont été observés chez l'animal : phtalate de dibutyle (DBP, 0,01 mg/kg/jour), phtalate de diéthyle (DEP, 4 mg/kg/jour), acétate phtalate de polyvinyle (PVAP, 2 mg/kg/jour).

Pour les médicaments autorisés en France, l'ANSM a identifié cinq phtalates entrant dans la composition d'environ 150 spécialités pharmaceutiques : le phtalate de dibutyle (DBP), le phtalate de diéthyle (DEP), l'acétate phtalate de polyvinyle (PVAP), le phtalate d'hypermellose (HPMCP) et l'acétate phtalate de cellulose (CAP). Parmi ces 5 phtalates, seuls 3 (DBP, DEP, PVAP) sont potentiellement toxiques pour l'espèce humaine, selon les données disponibles. En l'état actuel des connaissances, les spécialités notées dans le tableau 4 ont été identifiées comme contenant un phtalate potentiellement toxique pour l'espèce humaine, en l'occurrence le DBP, en quantités supérieures à celles recommandées par l'Agence Européenne du médicament :

Tableau 4 : Spécialités contenant du DBP, en quantités supérieures à celles recommandées par l'Agence Européenne du Médicament.

Spécialité	Dénomination commune internationale	Dosage concerné	Forme pharmaceutique concernée
ACADIONE	Tiopronine	250 mg	Comprimé dragéifié
ATRICAN*	Ténonitrozole	250 mg	Capsule molle gastrorésistante
PROKINYL	Métoclopramide	15 mg	Gélule à libération prolongée
ROWASA	Mésalazine	250 mg	Comprimé enrobé gastrorésistant
ROWASA**	Mesalazine	500 mg	Comprimé enrobé gastrorésistant

** spécialité en arrêt de commercialisation depuis le 31/03/2012*

*** une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché pour remplacer le phtalate entrant dans la composition de cette spécialité est en cours d'instruction*

Source : ANSM, questions/réponses phtalates et médicaments.

En parallèle de la réglementation européenne, l'ANSM a décidé de prendre certaines mesures afin de minimiser les risques potentiels et a mis en place un plan d'action pour les spécialités exposant les patients à des quantités de phtalates supérieures à celles recommandées par l'Agence européenne du médicament (voir tableau ci-dessus). Ainsi, il a été demandé aux laboratoires titulaires des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) de ces spécialités de :

- les reformuler afin de mettre à disposition, dans un délai de 18 mois, des formes pharmaceutiques dépourvues de phtalate de dibutyle ;

- modifier le résumé des caractéristiques du produit destiné aux professionnels de santé et la notice destinée aux patients de sorte à informer les populations sensibles (femmes enceintes et allaitantes, enfants) de la présence de phtalates pendant cette période transitoire.

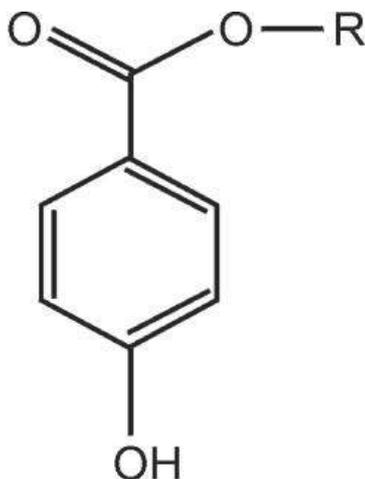
Compte tenu de la présence de phtalates à des seuils dépassant les seuils recommandés par l'EMA et par mesure de précaution, l'ANSM recommande de limiter l'utilisation des spécialités concernées (voir tableau ci-dessus) pour les personnes les plus sensibles :

- la femme enceinte afin de limiter l'exposition *in utero* aux phtalates,
- la femme allaitant afin de limiter l'exposition de l'enfant via l'allaitement,
- les enfants afin de limiter l'exposition directe.

3.2.2. PARABENES

3.2.2.1. GENERALITES SUR LES PARABENES

Formule semi-développée des parabènes :



R=CH₃, méthyl parabène; R=C₂H₅, éthyl parabène; R=C₃H₇, propyl parabène; R=C₄H₉, butyl parabène; R=C₆H₅, benzyl parabène (INSERM, 2011).

Les parabènes sont des substances présentant des propriétés conservatrices antibactériennes et antifongiques. Ils sont très largement utilisés comme conservateurs dans les cosmétiques (shampoings, crèmes hydratantes, mousses à raser...), les médicaments et les aliments comme additifs alimentaires. Ils peuvent également être utilisés comme conservateur dans les produits du tabac, dans certains produits ménagers (lessives) et entrent dans la formulation de vernis, colles, adhésifs, cirages (ANSES, 2011). On les retrouve aussi dans les aliments comme additifs : E218, méthyl parabène, et E219, son sel de sodium, E214, éthyl parabène et son sel de sodium, E215. Leur usage dans les cosmétiques est quasi systématique (80 %) : méthyl, éthyl, propyl, butyl et isobutyl parabène. Enfin, il y en a dans de nombreux médicaments. Le journal *Le Monde* avait d'ailleurs, le 24 mai 2011, publié une liste de 400 médicaments courants en contenant (annexe). En raison de leur omniprésence, les parabènes sont retrouvés dans quasiment toute la population avec une surreprésentation chez les femmes et les jeunes filles.

De façon générale les parabènes ont une action œstrogénique et faiblement anti-androgénique. Plusieurs études *in vivo* ont mis en évidence des effets œstrogéniques des parabènes (Darbre et coll., 2002 et 2003 ; Vo et Jeung, 2009). Dès 1998, des études ont mis en évidence la capacité des parabènes à se lier aux récepteurs œstrogéniques. Les parabènes ont cependant une capacité de liaison au récepteur des œstrogènes de 10.000, 30.000, 150.000 et 2.500.000 fois plus faible (respectivement pour le butyl, le propyl, l'éthyl et le méthyl parabène) que le ligand naturel, le 17 β -œstradiol (Routledge et coll., 1998). Une très faible activité anti-androgénique a également été observée *in vitro* avec le méthyl, propyl et butyl parabène (Chen et coll., 2007 ; Kim et coll., 2010). L'intensité d'activité des parabènes varie en fonction de la longueur des chaînes alkyles (Terasaka et coll., 2006), plus la chaîne est longue (butyl), plus l'action est forte.

Cependant, les études sur l'homme sont incertaines ou insuffisantes, y compris sur le lien entre parabènes et cancer du sein. Chez le rat et la souris des études ont montré l'absence d'effet sur les organes reproducteurs du butyl parabène. Concernant le méthyl et l'isopropyl parabènes, les résultats concluraient plutôt pour un effet sur l'appareil reproducteur de la femelle chez le rongeur (Barbier et al., 2011).

3.2.2.2. PARABENES UTILISES COMME EXCIPIENT DANS LA FORMULE DE CERTAINES FORMES PHARMACEUTIQUES

Les parabènes sont présents dans de nombreux produits que nous consommons : les produits agroalimentaires; les cosmétiques et les médicaments. Les concentrations et le type de parabènes présents sont différents selon les produits. Il n'y a pas d'approche commune sur ces différents produits. Par ailleurs, pour le médicament, la question intègre toujours l'évaluation d'un rapport bénéfices/risques.

Afin de limiter la présence des conservateurs en général dont les parabènes, l'ANSM comme les autorités européennes incitent les laboratoires à privilégier les méthodes physiques et non chimiques de conservation : modifier les conditionnements, développer les préparations unidoses permettant de s'affranchir de conservateurs chimiques. Mais cela n'est pas toujours possible, notamment dans le cas de solutions buvables (ANSM, 2011).

Il ne semble pas possible de proposer aujourd'hui des alternatives chimiques ayant un meilleur profil de sécurité et une efficacité de conservation égale aux parabènes. Par définition, tous les conservateurs sont biologiquement actifs. En conséquence, tout conservateur peut conduire potentiellement à des problèmes de sécurité. Certains conservateurs ont un profil connu, par exemple, le sucre et l'éthanol mais ne sont pas sans conséquences sur la santé. Nul n'est besoin de décrire les effets nocifs possibles de l'éthanol ni du sucre avec son action cariogène. D'autres conservateurs chimiques pourraient être utilisés mais le risque lié à leur utilisation n'est pas documenté.

L'ANSM s'est intéressée à la question des parabènes dans les médicaments dès 2004, à la suite de la publication d'une étude britannique. Une chercheuse de l'université de Reading, Philippa Darbre, et ses collègues avaient retrouvé des parabènes dans des biopsies de tumeurs du sein (Darbre et al., 2004). Malgré les insuffisances méthodologiques de l'étude, reconnues largement y compris par l'auteur de la publication, l'agence a pris en compte ce signal d'alerte.

L'ANSM a alors pris l'initiative de réunir un groupe d'expertise ad hoc qui a statué sur ces produits. Selon les experts le recul clinique dans l'utilisation de ces produits était suffisant pour permettre d'écartier un risque immédiat sur la santé.

Si les études expérimentales dites *in vitro* faisaient état d'une faible probabilité de risque cancérigène (sur la base des données de la littérature, d'études expérimentales dites *in vitro* et d'études précliniques), un doute persistait. Des études chez l'animal mettaient en évidence un possible effet sur la fertilité masculine, signal d'alerte qui est apparu le plus important à documenter dans un premier temps.

Enfin, il faut rappeler que les parabènes sont classés « excipient à effet notoire » pour leur risque allergisant.

A la suite de cette alerte, l'ANSM s'est attachée à recenser l'ensemble des spécialités pharmaceutiques contenant des parabènes. Elle a identifié 400 spécialités de médicaments contenant des parabènes dont 306 plus particulièrement ciblés parce que contenant du propylparabène (parabène le plus utilisé dans les médicaments et suspecté de présenter un risque pour la fertilité).

Parmi ces médicaments, l'agence a ciblé les produits les plus à risque théoriques qui combinent :

- les doses les plus importantes de propylparabène (posologie quotidienne),
- la commercialisation la plus importante et en particulier quand l'utilisation concerne la population pédiatrique considérée comme particulièrement à risque.

L'analyse de risques de ces médicaments a conduit l'agence à contacter les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché pour les inciter à mettre en place une étude ad hoc à réaliser chez l'animal.

3.3.MATERIEL MEDICAL, COSMETOLOGIE

3.3.1. MATERIEL MEDICAL

Seringues, tubulures, poches, cathéter..., tous ces dispositifs sous formes plastiques contiennent pour la plupart des phtalates qui associés au PVC confèrent une meilleure flexibilité au produit final. Les experts rapportent que dans le groupe des phtalates, le DEHP (di(2-ethylhexyl) phtalate) est le plus utilisé comme plastifiant du PVC. Ce diester aromatique de l'acide phtalique entre actuellement pour plus de 50% dans la composition des plastiques à usage médical. Il est combiné par voie thermique au PVC pour former le PVC plastifié.

A l'intérieur du PVC, le DEHP demeure au sein de la matrice comme un élément semi-solide n'ayant pas de liaison covalente avec elle, ce qui donne au PVC une structure souple. Il peut donc migrer facilement hors de la structure PVC, a fortiori dans les produits ayant une forte affinité comme le sang, les mélanges nutritifs contenant des lipides, ou autres médicaments lipophiles en contact. Du fait de la toxicité du DEHP, ce phénomène d'extraction est préjudiciable, à une exception notable, celui des produits sanguins labiles (PSL). En effet, il a été décrit, dès le début des années 80 (Peck and Albro, 1982) que la stabilité des PSL était améliorée par le stockage dans une poche plastifiée avec des phtalates.

Le rapport du SCENIHR (Scientific Committee on Emergency and Newly Identified Health Risks) propose une synthèse actualisée des connaissances toxicologiques sur les phtalates. Ce rapport fait état du risque particulier d'intoxication aigüe due à l'exposition au DEHP du nouveau-né en soin intensif (NICU : Neonat Intensive Care Unit). Du fait de sa

petite taille, de sa vulnérabilité physique et des nombreux soins reçus utilisant des dispositifs médicaux contenant du DEHP (matériel de nutrition entérale, matériel de perfusion, cathéter central ombilical, systèmes de transfusion, d'hémodialyse ou de dialyse péritonéale continue et de canule endotrachéale), le nouveau-né est très exposé. Les doses reçues dans ce cas de figure peuvent atteindre 20 fois la dose journalière tolérable c'est-à-dire et selon la FDA à 3 mg/Kg/jour pour un enfant de 4 Kg. Face à des études épidémiologiques encore insuffisantes, le rapport ne donne pas de réponse définitive sur les effets délétères à long terme du DEHP chez l'homme. Seules les études toxicologiques menées depuis longtemps chez l'animal montrent une toxicité sur la reproduction (ANSM, 2009).

3.3.2. PRODUITS DE COSMETOLOGIE, DE PARAPHARMACIE

Les cosmétiques sont devenus les produits incontournables de notre quotidien. Pourtant, chacun d'entre eux peut contenir 20 à 50 ingrédients dont la plupart sont considérés comme perturbateurs endocriniens, allergisants, irritants, voire même cancérigènes.

LES PARABENES

Les crèmes hydratantes sont utilisées pour apaiser la peau et dans certains cas pour traiter certaines pathologies comme eczéma, psoriasis, acné.... Cependant, elles peuvent contenir de nombreux produits toxiques. Parmi les principaux, on retrouve les parabènes. Les structures les plus souvent rencontrées sont méthylparabène, éthylparabène, propylparabène, butylparabène, benzylparabène.

Comme dit précédemment, ils sont utilisés pour leur pouvoir conservateur antibactérien et antifongique. Cependant, ils perturbent le système endocrinien (activité oestrogénique).

Pour remplacer les parabènes, les industriels intègrent dans leurs cosmétiques du méthylisothiazolinone (MIT) comme conservateur. Il est ainsi présent dans les produits de toilette (lingettes nettoyantes, savons, shampoings), les produits ménagers (produits vaisselle, liquides nettoyants des surfaces) et dans les produits professionnels. Mais le problème est que selon la société française de dermatologie (SFD), il est trop irritant et entraînerait un nombre

croissant d'irritations et d'eczémas, notamment aux mains, au visage, et au siège avec l'utilisation de plus en plus répandue des lingettes. Cet exemple met en lumière la difficulté de remplacer des molécules potentiellement à risque.

En 2013, l'association UFC Que Choisir a publié des résultats préoccupants concernant les produits de beauté et d'hygiène corporelle. Parmi les 66 produits cosmétiques et d'hygiène testés (savon, shampoing, gel douche, lait corporel, déodorant, dentifrice, maquillage), le propylparabène a été détecté dans 28 produits. Les analyses ont aussi décelé la présence d'autres substances toxiques : du phénoxyéthanol, du butylparabène et du triclosan (ASEF, 2014).

LE PHENOXYETHANOL

Le phénoxyéthanol est un ester aromatique utilisé comme conservateur.

Selon un rapport de l'ANSM, certaines lingettes utilisées chez les jeunes enfants seraient toxiques en raison de leur teneur en phénoxyéthanol. Ce composé est un agent conservateur entrant également dans la composition de nombreux autres cosmétiques. Actuellement, la concentration maximale d'utilisation de cette substance en tant que conservateur dans les produits cosmétiques, est fixée à 1 %. Mais l'ANSM a considéré que les marges de sécurité ne sont pas suffisantes chez les enfants de moins de trois ans. Elle a ainsi recommandé aux fabricants de ne plus utiliser le phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques destinés au siège, et de réduire, autant que possible, l'utilisation de tous les autres produits contenant du phénoxyéthanol à la concentration de 0,4%. Le phénoxyéthanol est absorbé par voie orale et cutanée. Il est métabolisé, principalement par le foie, et est éliminé essentiellement dans les urines. D'après le rapport de l'ANSM, le phénoxyéthanol induit des effets systémiques, tels que l'hémato-toxicité et l'hépatotoxicité se caractérisant par une hémolyse intra vasculaire avec anémie régénérative (augmentation du taux de réticulocytes) (ASEF, 2014; ANSM, 2012).

LE TRICLOSAN

Le triclosan est un produit de synthèse utilisé depuis plus de trente ans comme antibactérien, antifongique, antiviral, antitartre et agent de conservation. On le retrouve dans de nombreux produits : savon, dentifrice, rince-bouche, lotion hydratante, crème à raser, déodorant, éponges et serviettes de nettoyage démaquillantes, matériau des poignées de brosses à dents...

Une étude menée par des toxicologues de l'Université de Californie – Davis aux USA a montré que le triclosan peut avoir des effets délétères sur les fonctions musculaires, et notamment celles du cœur. Pour arriver à ces conclusions, les chercheurs américains ont soumis des vairons (des petits poissons) et des souris à des doses de triclosan comparables à celles reçues par l'homme dans la vie quotidienne. Ils ont alors découvert que chez ces souris les muscles se contractaient avec plus de difficultés, y compris le muscle cardiaque. Vingt minutes après l'exposition, les rongeurs présentaient une réduction de leur fonction cardiaque de 25%, et une réduction de 18% de la force de préhension. Quant aux vairons étudiés, ils ont montré une réduction sensible de leur capacité à nager après sept jours d'exposition à l'antibactérien. Selon les auteurs de l'étude, chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque, le triclosan pourrait avoir un effet significatif en raison de son utilisation massive (Cherednichenko et al., 2012).

Déjà soupçonné d'agir comme perturbateur endocrinien ayant des effets néfastes sur la thyroïde, le triclosan est aussi accusé, comme tout antibactérien de développer une résistance à certains antibiotiques. D'autres études animales effectuées sur le triclosan ont également avancé un risque augmenté d'allergie.

LES FILTRES UV

Les crèmes solaires sont composées de deux types de filtres : les filtres organiques (ou chimiques) qui absorbent les rayons UV et les filtres minéraux qui reflètent la lumière. Les premiers sont suspectés d'agir comme des perturbateurs endocriniens. En effet, une étude menée en 2004 sur des rats a montré que les filtres chimiques sont capables de mimer les hormones féminines, et d'augmenter le poids de l'utérus des rattes immatures (Schlumpf et al., 2004). Les chercheurs ont également constaté que l'exposition des animaux au 4-

méthylbenzylidène camphre (4-MBC) avant et après la naissance affecte le développement hormonal et modifie l'expression des gènes régulés par les hormones femelles. Ont ainsi été observés des malformations chez les bébés rats, des retards de puberté chez les mâles ainsi que des poids anormaux des organes reproducteurs tels que les testicules.

Face à la dangerosité des filtres chimiques, il est souvent recommandé d'utiliser des crèmes solaires ne contenant que des filtres minéraux. Ils sont souvent constitués de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc. L'inconvénient est que ces crèmes solaires sont difficiles à étaler et laissent des traces blanches sur la peau. Pour pallier à ce problème, certaines marques ont recours au dioxyde de titane ou à l'oxyde de zinc sous forme de nanoparticules. Grâce à leur petite taille, ils confèrent fluidité et bonne tenue aux crèmes solaires. Mais les nanoparticules peuvent elles aussi présenter des risques pour la santé. D'une part parce qu'en 2006, une étude a montré que leur petite taille facilite leur passage à travers les cellules de l'organisme puis vers la circulation sanguine et les organes internes (Ryman-Rasmussen et al., 2006). Et d'autre part parce que d'après une autre étude menée sur des souris, l'oxyde de titane induirait des dommages au niveau des chromosomes et des ruptures des brins d'ADN, pouvant augmenter les risques de développement d'un cancer. Néanmoins, les scientifiques se veulent prudents, car les études se contredisent et ne permettent pas de conclure quant à la dangerosité des nanoparticules. L'ANSES recommande tout de même de ne pas utiliser de cosmétiques, en particulier les crèmes solaires contenant des nanoparticules de dioxyde de titane sur une peau lésée ou sur les coups de soleil du fait des risques potentiels pour la santé humaine.

LES PARFUMS

Les parfums sont fabriqués à partir de produits chimiques aux effets très préoccupants pour la santé révélés une étude réalisée par l'Environmental Working Group (EWG) en mai 2010. Les chercheurs ont détecté la présence de 38 produits chimiques non mentionnés sur les étiquettes de 17 produits de grand nom, avec une moyenne de 14 produits chimiques par produit (Sarantis et al., 2010).

Les parfums testés contenaient en moyenne 10 produits chimiques connus pour leur potentiel allergisant et pouvant entraîner de l'asthme, du « wheezing » (sifflement), des maux de têtes et des dermatoses de contact. Douze perturbateurs endocriniens différents ont

également été retrouvés, avec une moyenne de quatre par parfum. Par ailleurs, la majorité des produits chimiques détectés n'ont jamais été testés pour leur innocuité.

Parmi ces perturbateurs endocriniens, on retrouve des phtalates, et notamment le diéthyl phtalate (DEP), utilisé pour dénaturer l'alcool dans les parfums, c'est-à-dire pour les rendre, conformément à la loi, impropres à la boisson.

Les parfums sont d'autant plus néfastes pour notre santé qu'ils sont conditionnés sous forme de vaporisateur. Propulsées en petites gouttelettes, les substances chimiques restent en suspension et peuvent alors facilement être inhalées et entrer en contact avec les yeux, la peau et les voies respiratoires.

LES DEODORANTS ET ANTITRANSPIRANTS

Certains déodorants et anti-transpirants sont pointés du doigt notamment en raison de leurs teneurs en aluminium. Le plus suspecté est l'anti-transpirant qui ont pour rôle de réduire la transpiration en formant un bouchon à la surface des canaux sudoripares. Ils sont constitués de sels d'aluminium tels que le chlorhydrate d'aluminium dans des proportions allant jusqu'à 25%. Il a été démontré que ces sels d'aluminium pénètrent dans la peau et certains scientifiques et dermatologues les suspectent de jouer un rôle dans l'apparition du cancer du sein. En effet, des chercheurs sont parvenus à démontrer que la teneur en aluminium chez des patientes atteintes de cancer du sein était plus importante dans les tissus proches de l'aisselle que dans le reste du corps (Darbre et al., 2011).

D'autres études ont mené au même résultat. Parmi elles, une étude américaine de 2003 a suivi 437 femmes atteintes d'un cancer du sein. Celles qui n'avaient jamais utilisé de déodorant ni d'anti-transpirant et qui ne s'étaient jamais rasées les aisselles, avaient un âge moyen de survenue du cancer du sein de 67 ans. Inversement, celles qui avaient largement utilisé des déodorants et des anti-transpirants, tout en se rasant les aisselles, avaient un âge moyen de survenue du cancer du sein de 59 ans, soit 8 années plus tôt (McGrath, 2003).

Les déodorants peuvent également contenir des parabènes. Une étude a révélé que les déodorants contenant du parabène seraient directement responsables de l'apparition de nombreux cancers du sein. Sur 20 tumeurs mammaires analysées par les chercheurs, 18 contenaient une concentration élevée en parabène. Le parabène trouvé dans les tumeurs

indique qu'il provient d'une source appliquée directement sur la peau, comme les déodorants en spray, en crème ou à bille (Harvey et Everett, 2004).

Dans les déodorants, on peut également trouver du triclosan qui comme dit précédemment affecte les fonctions musculaire et entraîne aussi des troubles de la thyroïde.

Tableau 5 : Différentes substances controversées dans les produits cosmétiques.

SUBSTANCES	MENTIONS SUR LES ETIQUETTES	PRINCIPAUX EFFETS SUR LA SANTE
ALKYLPHENOLS	Nonylphénol ; nonoxynol ; octylphénol ; O-phénylphénol ; propylphénol ; amylyphénol ; heptylphénol, dodécylphénol ; méthylphénol (ou crésol) ; éthylphénol (ou xylénol) ; 4-tert-octylphenol	Perturbateurs endocriniens
FILTRES UV	Benzophenone-3, 2-benzoyl-5-methoxyphenol ; 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone ; (2-hydroxy-4-methoxyphenyl) phenylmethanone ; methanone, (2-hydroxy-4-methoxyphenyl) phenyl- ; (2-hydroxy-4-methoxyphenyl) phenyl- methanone ; oxybenzone (benzophenone-3) ; oxybenzone 6; methanone, (2hydroxy4methoxyphenyl) phenyl ; b3 ; durascreen ; solaquin.	Perturbateurs endocriniens
FORMALDEHYDE	Formol ; Formalin ; Formic aldehyde ; Paraform ; Methanal ; Methyl aldehyde ; Methylene oxide ; Oxymethylene ; Oxomethane ; DMDM hydantoin ; Diazolidinyl urea ; Imidazolidinyl urea, Methenamine ; quarternium-15	Irritant, allergisant, cancérigène avéré
PARABENES	E214 à E219 ; butylparaben ; methylparaben ; thylparaben ; propylparaben ; isopropylparaben ; N-propyl p-hydroxybenzoate (E216) ; P-hydroxybenzoate ; N-butyl p-hydroxybenzoate ; Ethyl p-hydroxybenzoate ; Méthyl p-hydroxybenzoate (E218)	Allergisant, perturbateurs endocriniens
PHTALATES	Parfum ; fragrance ; Diisodecyl-phtalate (DIDP)	Perturbateurs endocriniens
SODIUM LAURYL SULFATE	SLS; Laurylsulfate de Sodium	Irritant pour les yeux et la peau
TRICLOSAN	Cloxifenolum, Irgasan, Lexol 300	Perturbateur endocrinien, affecte les fonctions musculaires, allergisant.

Source : asef-asso disponible sur : <http://www.asef-asso.fr/mon-bien-etre/nos-syntheses/1397-les-cosmetiques-passes-au-crible-la-synthese-de-l-asef>.

4. CONCLUSION

Le nombre de perturbateurs endocriniens répertoriés ne cesse d'augmenter. Actuellement, la commission européenne en recense plus de 550. Du fait d'un très grand nombre de molécules et de mécanismes différents et complexes, il est difficile de toujours montrer un lien de causalité. De plus, leurs effets sur la santé humaine sont difficiles à mettre en évidence notamment en raison du délai long entre période d'exposition et apparition de troubles de la santé. Cependant, suite aux événements passés tels que l'affaire du Distilbène et de la Chlordécone ainsi que l'incident de Séveso, il est certain que des molécules perturbant le système endocrinien ont des effets néfastes sur la santé humaine. Troubles de la fertilité, malformations génitales, cancers hormono-dépendants, obésité, troubles neurologiques...la liste des effets constatés est longue.

Les voies d'exposition sont multiples : orales, cutanées, respiratoires. Les perturbateurs endocriniens sont présents quasiment partout, dans l'alimentation, dans l'environnement, dans les matériaux de construction, les tickets de caisse... mais aussi dans les produits de santé. On retrouve des phtalates comme excipients de certains médicaments ainsi qu'associés au PVC dans le matériel médical, des parabènes et du triclosan comme conservateurs des produits de parapharmacie...

Les tests mis en œuvre pour détecter leur présence ont permis de mettre en évidence une synergie des perturbateurs endocriniens (Arnold et al., 1996). Donc les effets sur l'Homme et les animaux peuvent être potentiellement plus importants que les effets étudiés expérimentalement molécule par molécule. Beaucoup d'études ont été réalisées chez les animaux, principalement les rongeurs, cependant l'extrapolation des effets observés à l'Homme, n'est pas toujours évidente et beaucoup de questions subsistent.

Les recherches dans ce domaine sont nombreuses. Des actions prioritaires ont été mises en œuvre aux USA (EDSTAC, 1998) et en Europe (European Commission, 1997) pour identifier et tester ces molécules. Certaines sont financées par le MEDDE (ministère de l'Ecologie, du Développement durable et de l'Energie) et l'ANSES au travers d'actions comme le Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens (PNRPE) ou le Programme National de Recherche Environnement-Santé-Travail. Le PNRPE axe ces recherches sur sept thèmes principaux (Ministère de l'Écologie et al., 2012):

- Caractérisation de l'exposition aux perturbateurs endocriniens ;
- Développement d'outils et de stratégies permettant d'améliorer l'évaluation des dangers et des risques des perturbateurs endocriniens ;
- Phénomènes de cocktail de substances et de leurs métabolites (ou produits de dégradation) ;
- Modulation de la réponse aux perturbateurs endocriniens ;
- Analyse du risque sanitaire ou des coûts induits par l'exposition aux perturbateurs endocriniens ;
- Prise en charge du problème des perturbateurs endocriniens dans les politiques publiques ;
- Perturbateurs endocriniens et pratique scientifique.

La période d'exposition est importante, notamment chez le fœtus, le jeune enfant et l'adolescent. Le pharmacien d'officine pourrait avoir un rôle de prévention et d'information des effets potentiels liés aux expositions multiples aux perturbateurs endocriniens. Informer les femmes enceintes et les parents quant à l'utilisation de produits contenant des perturbateurs endocriniens (cosmétologies, alimentation, biberons....) afin de privilégier les produits n'en contenant pas ou peu. Il devrait aussi favoriser la vente de produits limitant leur composition en perturbateurs endocriniens via les méthodes de conservations mécaniques, pour les crèmes par exemple, et favoriser les présentations unidoses permettant de s'affranchir d'un certain nombre de conservateurs.

En ce qui concerne les médicaments contenant des phtalates ou des parabènes, il n'est pas évident de modifier leur composition. En effet l'utilisation d'autres substances n'est pas assez connue. Il faut donc évaluer la balance bénéfique/risque au cas par cas. Quant aux antalgiques (paracétamol, aspirine, indométacine), une seule étude à ce jour démontre des effets sur la production de testostérone. Il semble nécessaire d'étendre ces études à ce propos notamment sur l'utilisation de paracétamol chez la femme enceinte et le jeune enfant, car il s'agit, le plus souvent, du seul antalgique pouvant être utilisé pour ces populations, d'où son utilisation très largement répandue.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACTU-ENVIRONNEMENT. Définition d'Organochloré [Internet]. Actu-Environnement. 2014 [cité 26 juill 2014]. Disponible sur: http://www.actu-environnement.com/ae/dictionnaire_environnement/definition/organochlore.php4
2. ANSES. Effets sanitaires du bisphénol A-rapport d'expertise collective. [Internet]. 2011 p. 383. Disponible sur: <https://www.anses.fr/sites/default/files/documents/CHIM-Ra-BisphenolA.pdf>
3. ANSES. Phtalates, parabènes, alkylphénols : quatre questions à Marc Mortureux [Internet]. ANSES. 2011 [cité 26 juillet 2014]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/phtalates-parab%C3%A8nes-alkylph%C3%A9nols-quatre-questions-%C3%A0-marc-mortureux>
4. ANSES. Perturbateurs endocriniens [Internet]. ANSES. 2014 [cité 24 janvier 2014]. Disponible sur: <http://www.anses.fr/fr/content/perturbateurs-endocriniens-1>
5. ANSM. Recommandations portant sur les phtalates dans les dispositifs médicaux. mars 2009;1-6.
6. ANSM. Médicaments et Parabènes - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. ANSM. 2011 [cité 28 juill 2014]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-et-Parabenes-Point-d-information>
7. ANSM. Evaluation du risque lié à l'utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques. mai 2012;41.
8. ANSM. Question/réponse : Phtalates et médicaments. 2013;1-3.
9. Arnold SF, Klotz DM, Collins BM, Vonier PM, Guillette LJ, McLachlan JA. Synergistic activation of estrogen receptor with combinations of environmental chemicals. *Science*. 7 juin 1996;272(5267):1489-92.

10. Barbier G, France. Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, France. Assemblée nationale, France. Sénat. Rapport sur les perturbateurs endocriniens, le temps des précautions. Paris, France: Assemblée Nationale : Sénat; 2011. 131 p.
11. Batho D. Communiqué de presse. Bisphénol A : de nouvelles mesures à la suite du rapport de l'agence nationale de sécurité de l'alimentation de l'environnement et du travail. [Internet]. 2013 [cité 23 juillet 2014]. Disponible sur: http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/2013-04-09_Nouvelles_mesures_Bisphenol_A.pdf
12. Carson RL, Lear LJ, Huxley JS. Silent spring. Harmondsworth, Royaume-Uni; 1999. 323 p.
13. Cherednichenko G, Zhang R, Bannister RA, Timofeyev V, Li N, Fritsch EB, et al. Triclosan impairs excitation-contraction coupling and Ca²⁺ dynamics in striated muscle. Proc Natl Acad Sci U S A. 28 août 2012;109(35):14158-63.
14. Commission Européenne. REACH - enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des produits chimiques - Produits chimiques - Entreprises et industrie [Internet]. 2014 [cité 15 mai 2014]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/chemicals/reach/index_fr.htm
15. Cravédi J-P, Zalko D, Savouret J-F, Menuet A, Jégou B. Le concept de perturbation endocrinienne et la santé humaine. MEDECINE SCIENCES. 2007;23:198-204.
16. Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS. Concentrations of parabens in human breast tumours. J Appl Toxicol. févr 2004;24(1):5-13.
17. Darbre PD, Pugazhendhi D, Mannello F. Aluminium and human breast diseases. J Inorg Biochem. nov 2011;105(11):1484-8.
18. Demaegdts H. Perturbateur endocriniens : un lien avec l'obésité ? Labinfo. 2012;8-11.
19. EFSA. EFSA Dossier: Substances actives sur le système endocrinien [Internet]. 2013 [cité 30 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/eas.htm>

20. Fintz M. Article de synthèse Éléments historiques sur l'arrivée du chlordécone en France entre 1968 et 1981. 2009;21.
21. Gatignol C, Etienne J-C. Rapport sur pesticides et santé. 29 avril 2010;262.
22. GIP Seine-Aval. La contamination chimique : quel risque en estuaire de Seine ? fiche substance : les pesticides organochlorés. 2007;1-23.
23. Harvey PW, Everett DJ. Significance of the detection of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens) in human breast tumours. J Appl Toxicol. févr 2004;24(1):1-4.
24. Hervé-Bazin B, Laudet-Hesbert A, Mahieu C, Dornier G. Le point des connaissances sur les phtalates. INRS. 2004;1-4.
25. INRS. INRS - Etude du mode d'action reprotoxique de phtalates : Cas du phtalate de di-n-hexyle [Internet]. INRS. 2010 [cité 26 juillet 2014]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/accueil/recherche/etudes-publications-communications/doc/etude.html?refINRS=B.4/2.164>
26. INSERM. Cancers et environnement [Internet]. 2009 [cité 9 juin 2014]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/cancers-et-environnement>
27. INSERM. Reproduction et environnement [Internet]. ipubli inserm. 2011 [cité 14 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/Sommaire.html>
28. INSERM. Phtalates, soupçons supplémentaires sur une baisse de la fertilité humaine [Internet]. 2012 [cité 28 juillet 2014]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/phtalates-soupcons-supplementaires-sur-une-baisse-de-la-fertilite-humaine>
29. INSERM. Après un an d'essais, près d'un quart des couples infertiles [Internet]. 2012 [cité 10 juillet 2014]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/apres-un-an-d-essais-pres-d-un-quart-des-couples-infertiles4>

30. INSERM. Les antalgiques sur le banc des perturbateurs endocriniens [Internet]. 2013 [cité 4 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/les-antalgiques-sur-le-banc-des-perturbateurs-endocriniens>
31. INSERM. Endométriose [Internet]. 2013 [cité 10 juillet 2014]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/biologie-cellulaire-developpement-et-evolution/dossiers-d-information/endometriose>
32. Institut National du Cancer. Les cancers en France - Edition 2013 - Publications - Institut National Du Cancer. janvier 2014 [cité 1 juillet 2014]; Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/758-les-cancers-en-france-edition-2013>
33. INVS. Evolution de l'incidence du cancer de la thyroïde en France métropolitaine - bilan sur 25 ans. 2010;55.
34. Ligue National Contre Le Cancer. Le Cancer Du Testicule. Octobre 2009 [cité 1 juillet 2014]; Disponible sur: <http://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/cancer-testicule.pdf>
35. McGrath KG. An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. déc 2003;12(6):479-85.
36. Ministère de l'Écologie du D durable et de l'Énergie. [Les] perturbateurs endocriniens en 12 projets. Comprendre où en est la recherche. Décembre 2012. [Internet]. 2012 [cité 16 sept 2014]. Disponible sur: <http://isidoredd.documentation.developpement-durable.gouv.fr/document.xsp?id=Temis-0078984>
37. Perlemuter L, Thomas J-L. Endocrinologie. Paris, France: Masson; 2003. 493 p.
38. Prescrire Rédaction. Seveso 1976, un accident industriel et une prise de conscience. Revue Prescrire. 2009;29(310):602-5.
39. Prescrire Rédaction. Taille, poids et puberté : évolutions. 2009;29(305):216-7.
40. Prescrire Rédaction. Les perturbateurs endocriniens. Deuxième partie : une hypothèse plausible pas encore vérifiée. 2011;31(331):378-85.
41. Prescrire Rédaction. Les perturbateurs endocriniens. Première partie : l'hypothèse d'un

- danger commun à la faune et à l'espèce humaine. *Revue Prescrire*. mars 2011;31(329):222-8.
42. Réseau DES France. Réseau DES France [Internet]. Réseau DES France. [Cité 22 juillet 2014]. Disponible sur: <http://www.des-france.org/accueil/article.php?rubrique=16>
 43. Rogel A, Colonna M, Lacour B, Schwartz C, Pascal L. Evolution de l'incidence du cancer de la thyroïde en France métropolitaine - bilan sur 25 ans. *Institut de veille sanitaire*. 2010;55.
 44. Ryman-Rasmussen JP, Riviere JE, Monteiro-Riviere NA. Penetration of intact skin by quantum dots with diverse physicochemical properties. *Toxicol Sci*. mai 2006;91(1):159-65.
 45. Sarantis H, Naidenko O, Gray S. Campaign for Safe Cosmetics, Secret chemicals revealed in celebrity perfumes, teen body sprays. Campaign For Safe Cosmetics and Environmental Working Group. mai 2010;1-44.
 46. Schlumpf M, Schmid P, Durrer S, Conscience M, Maerkel K, Henseler M, et al. Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters--an update. *Toxicology*. 1 déc 2004;205(1-2):113-22.
 47. Unité Cancer et Environnement. Liste perturbateur endocrinien et cancer, perturbateurs endocriniens cosmétique | Cancer et environnement [Internet]. 2014 [cité 9 juin 2014]. Disponible sur: http://www.cancer-environnement.fr/274-Perturbateurs-endocriniens.ce.aspx#Perturbateurs_endocriniens_et_cancer
 48. WWF. Perturbateurs endocriniens et biodiversité, la diversité biologique face au risque chimique : nécessité d'un changement de paradigme [Internet]. WWF; 2011 [cité 22 mai 2014] p. 23. Disponible sur : http://awsassets.wwffr.panda.org/downloads/rpperturbateursbdversionfinale_110809051304_phpapp01_1.pdf

ANNEXE

LISTE ETABLIE PAR LE JOURNAL *LE MONDE* DE 400 MEDICAMENTS CONTENANT DES PARABENES

Disponible sur :

http://s1.lemde.fr//mmpub/edt/doc/20110523/1525968_fb80_parabenes_1_.pdf, publié le
23/05/2011.

ACTI 5 sol buv

ACTISOUFRE sol p pulv bucc/nasal

ACTIVOX LIERRE sirop

ADAPALENE TEVA 0,1% crème

ADAPALENE TEVA 0,1% gel

ADAPALENE WINTHROP 0,1% crème

ADAPALENE WINTHROP 0,1% gel

ALFA-AMYLASE BIOGARAN 200U.CEIP/ml sirop

ALFATIL 250 mg gél

ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM BIOGARAN 250mg/133,5mgp5ml susp buv

ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM EG 250mg/133,5mg p 5ml susp buv

ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM SANDOZ 250mg/133,5mg p 5ml susp buv

ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM TEVA 250mg/133,5mg pour 5ml susp buv

ALLOPURINOL RATIOPHARM 300 mg caps

ALLOPURINOL TEVA 100mg caps molle

ALLOPURINOL TEVA 200mg caps molle

ALLOPURINOL TEVA 300mg caps molle

AMBROXOL BIOGARAN 0,6% sol buv sans sucre

AMBROXOL EG 0,6% sol buv

AMBROXOL MYLAN 0,6 %sol buv

AMBROXOL RATIOPHARM 0,6% sol buv

AMBROXOL TEVA 0,3 % sol buv
AMBROXOL TEVA 0,6 % sol buv
ANTARENE 20 mg/ml susp buv enfant nourrisson
APHILAN DEMANGEAISONS 0,5% crème
ARGININE VEYRON sol buv
ARGININE VEYRON sol buv en ampoule
ARNICAN 4% crème
AROMASINE 25mg cp enr
ARPHOS sol buv
ARTANE 0,4% sol buv
ARTHRODONT 1% pâte gingiv
ARTISIAL sol p pulv endobucc
BACTRIM susp buv pédiatrique
BETESIL 2,25mg emplâtre médicamenteux
BETNESOL 5 mg/100 ml sol rect
BETNEVAL LOTION 0,1% émuls p appl cut
BIAFINE émuls p appl cut
BIAFINEACT émuls p appl cut
BIOCALYPTOL 6,55 mg/5 ml sirop sans sucre
BIOTINE BAYER 0,5% sol inj IM
BRONCALENE SANS SUCRE sirop ad
BRONCALENE sirop ad
BRONCALENE sirop enf
BRONCATHIOL ENFANT sol buv
BRONCATHIOL EXPECTORANT sol buv ad
BRONCHOKOD 2% sirop enfant
BRONCHOKOD 2% sol buv sans sucre enfant
BRONCHOKOD 5% sol buv sans sucre adulte
BRONCHOKOD sirop adulte
BRONCOCLAR sirop adulte

BRONKIREX 2% sirop sans sucre enfant
BRONKIREX 5% sirop sans sucre adulte
CALMIXENE sirop
CARBOCISTEINE ARROW 5% sol buv sans sucre adulte
CARBOCISTEINE BIOGARAN 2% sol buv sans sucre enfant
CARBOCISTEINE BIOGARAN 5% sol buv sans sucre
CARBOCISTEINE EG 2% sirop Enf
CARBOCISTEINE EG 5% sol buv sans sucre adulte
CARBOCISTEINE MYLAN 2% sirop Enf
CARBOCISTEINE MYLAN 2 % sol buv sans sucre enfant
CARBOCISTEINE MYLAN 5% sirop Ad
CARBOCISTEINE MYLAN 5% sol buv sans sucre adulte
CARBOCISTEINE RATIOPHARM CONSEIL 2% sirop enfant
CARBOCISTEINE RATIOPHARM CONSEIL 5% sol buv sans sucre adulte
CARBOCISTEINE SANDOZ CONSEIL 2% sirop enfant
CARBOCISTEINE SANDOZ CONSEIL 5% sol buv sans sucre adulte
CARBOCISTEINE SANDOZ CONSEIL 5% sirop Ad
CARBOCISTEINE SANDOZ CONSEIL sans sucre 2% sol buv enfant
CARBOCISTEINE TEVA CONSEIL 2% sirop enfant
CARBOCISTEINE TEVA CONSEIL 2% sol buv sans sucre enfant
CARBOCISTEINE TEVA CONSEIL 5% sirop adulte
CARBOCISTEINE TEVA CONSEIL 5% sol buv sans sucre adulte
CARBOCISTEINE WINTHROP 5% sirop sans sucre adulte
CEFUROXIME BIOGARAN 125mg cp pellic
CEFUROXIME BIOGARAN 250mg cp pellic
CEFUROXIME BIOGARAN 500 mg cp pellic
CELLCEPT 1g/5ml pdre p susp buv
CELLTOP 100 mg caps
CELLTOP 25 mg caps
CELLTOP 50 mg caps

CETAVLON 0,5% crème
CETIRIZINE ARROW 10mg/ml sol buv en gte
CETIRIZINE BIOGARAN 10mg/ml sol buv en gte
CETIRIZINE TEVA 10mg/ml sol buv en gte
CHOPHYTOL 20% sol buv
CHOPHYTOL cp enr
CHROMARGON sol p appl loc
CICATRYL pom
CITRARGININE sol buv
CITRATE DE BETAINE CRISTERS 2g/5ml sol buv
CITROCHOLINE sol buv
CLAIRODERMYL 10% pom
CLAIRODERMYL 5% pom
CLARIX EXPECTORANT CARBOCISTEINE 2% ENFANTS sirop
CLARIX EXPECTORANT CARBOCISTEINE 5% ADULTES SANS SUCRE sol buv
CLARIX EXPECTORANT CARBOCISTEINE ADULTES SANS SUCRE 750 mg/10 ml sol buv
CLARIX sirop
CLARIX TOUX SECHE PENTOXIVERINE 0,15% ENFANTS sirop
CLARIX TOUX SECHE PHOLCODINE ERYSIMUM ADULTES SANS SUCRE sirop
CODEDRILL SANS SUCRE 0,1% sol buv
CODENFAN 1mg/ml sirop
CODOTUSSYL TOUX SECHE ADULTES, sirop
CODOTUSSYL TOUX SECHE sirop Enf
COLOFOAM mousse rect
COLPOTROPHINE 1% crème
COLPOTROPHINE 10mg caps vagin
CORTAPAISYL 0,5% crème
CORTISAL crème
COZAAR 2,5 mg/ml pdre/solv susp buv
CREME 3 FLEURS D' ORIENT 10% pom

CYCLO 3 crème
DEBRUMYL sol buv
DEFILTRAN crème
DEPAKINE 57, 64 mg/ml sirop
DEPO-PRODASONE 250 mg/5 ml susp inj
DEPO-PRODASONE 500 mg/3,3 ml susp inj
DEPOPROVERA susp inj
DEPURATIF PARNEL sirop
DEROXAT 20mg/10ml susp buv
DESINTEX CHOLINE sol buv
DESINTEX sol buv
DEXERYL crème
DEXIR sirop adulte
DEXIR sirop enfant
DEXTRARINE PHENYL BUTAZONE pom
DEXTROCIDINE 0,3% sirop
DIFFERINE 0,1% crème
DIFFERINE 0,1% gel p appl cutanée
DIGOXINE NATIVELLE 5µg/0,1ml sol buv
DIMEGAN 0,04% sirop
DIMETANE SANS SUCRE 133mg/100ml sirop
DIPIPERON 40mg/ml sol buv
DIPROSTENE susp inj en seringue préremplie
DISTILBENE 1mg cp enr
DOGMATIL 0,5 g/100 ml sol buv sans sucre édulcorée au cyclamate de sodium
DOLGIT 5% crème
DOLIRHUME THIOPHENECARBOXYLATE 2% sol p pulv nasal
DOLKO 60mg/2ml sol buv
DOMPERIDONE ARROW 1mg/ml susp buv
DOXORUBICINE ACTAVIS 2mg/ml pdre p sol p perf

DRAGEES FUCA cp enr
DRAINACTIL sol buv
DRILL EXPECTORANT 5% sirop ad
DRILL EXPECTORANT SANS SUCRE 5% sol buv ad
DRILL TOUX SECHE SANS SUCRE 15 mg/5 ml sirop ad
DRILL TOUX SECHE SANS SUCRE 5 mg/5 ml sirop enf
DROSETUX sirop
DULCIPHAK collyre
DYNAMISAN 3g/10ml sol buv
EFFORTIL sol buv
EFUDIX 5% crème
ELGYDIUM pâte dentifr
ELIXIR SPARK sol buv
EMTRIVA 10mg/ml sol buv
ENERGITUM 2,5 g/10 ml sol buv
EPIRUBICINE ACTAVIS 2 mg/ml pdre p sol p perf
EPIVIR 10 mg/ml sol buv
ERGIX EXPECTORANT SANS SUCRE 5% sol buv
ERGIX MAL DE GORGE collut
ERGIX TOUX SECHE sirop ad
ERGIX TOUX SECHE sirop enf
ESBERIVEN crème
ESOMEPRAZOLE BIOGARAN 20 mg, gélule gastro-résistante
ESOMEPRAZOLE EG 20 mg, gélule gastro-résistante
ESOMEPRAZOLE MYLAN 20 mg, gélule gastro-résistante
ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, gélule gastro-résistante
ESOMEPRAZOLE SANDOZ 20 mg, gélule gastro-résistante
ESOMEPRAZOLE SANDOZ 40 mg, gélule gastro-résistante
ESOMEPRAZOLE WINTHROP 20 mg, gélule gastro-résistante
ESOMEPRAZOLE WINTHROP 40 mg, gélule gastro-résistante

ETIZOL 20 mg, gélule gastro-résistante
ETIZOL 40 mg, gélule gastro-résistante
EUCALYPTINE LE BRUN sirop
EUPHON sirop
EUPHYTOSE cp enr
EXOTOUX sol buv
EXPANFEN 200 mg cp enr
FARLUTAL 500mg/2,5ml susp inj LP
FARMORUBICINE 10mg pdre p sol p perf
FARMORUBICINE 150 mg pdre p sol inj
FARMORUBICINE 50mg pdre p sol p perf
FASTENYL sol buv
FERROSTRANE 0,68% sirop
FLAGYL 4% susp buv
FLECTOR TISSUGEL HEPARINE 1 g/40 000 UI pour 100 g emplâtre médicamenteux
FLECTORTISSUGELEP 1% emplâtre
FLOGENCYL gel gingiv
FLUDITEC 2% sirop enfant
FLUDITEC EXPECTORANT 5% sirop
FLUIMUCIL 2% sol buv adulte
FLUIMUCIL 2% sol buv enfant
FLUOCARIL BI-FLUORE ANIS 250mg pâte dentifr
FLUOCARIL BI-FLUORE MENTHE 250mg pâte dentifr
FLUOCARIL BI-FLUORE MENTHE ADULTE 250mg gel dentifr
FLUOCARIL BI-FLUORE MENTHE FORTE 250 mg pâte dentifr
FLUODONTYL 1350 pâte dentifr
FLUOREX 1 mg/ml sol buv
FLUOSTEROL 0,25mg/800UI/dose sol buv
FLUVERMAL 2% susp buv
FUNGIZONE 10% susp buv enf/nour

FUNGIZONE 10% susp buv
GALIRENE sol buv
GAVISCON susp buv en flacon
GAVISCON susp buv en sachet
GAVISCON susp buv nourrisson
GAVISCONELL SANS SUCRE MENTHE susp buv sachet-dose
GELDOLOR gel
GELOX susp buv en sach
GENTALLINE 10mg sol inj
GENTALLINE 160mg sol inj
GENTALLINE 40mg sol inj
GENTALLINE 80mg sol inj
GENTAMICINE CHAUVIN 0,3% pom ophtalm
GENTAMICINE DAKOTA PHARM 40mg/2ml sol inj
GENTAMICINE DAKOTA PHARM 80mg/2ml sol inj
GENTAMICINE PANPHARMA 10mg sol inj
GENTAMICINE PANPHARMA 160mg sol inj
GENTAMICINE PANPHARMA 40mg sol inj
GENTAMICINE PANPHARMA 80mg sol inj
GRINAZOLE pâte p us dent
GYNO DAKTARIN 400 mg caps molle vagin
HALDOL 2 mg/ml sol buv
HALOPERIDOL RENAUDIN 0,05% sol buv en goutte
HELICIDINE 10% sirop
HEMEDONINE 5mg/ml sol buv
HEMOCLAR 0,5% crème
HEPANEPHROL sol buv
HEPARINE SODIQUE PANPHARMA 25 000 UI/5 ml sol inj IV
HEPATO-SOLUTINES sol buv
HEPATOUM sol buv

HEPT A MYL 30,5% sol buv
HEPT A MYL 30,5% sol buv
HEXAPNEUMINE sirop adulte
HEXAPNEUMINE sirop enfant
HEXAPNEUMINE sirop nourrisson
HEXASPRAY collut
HEXTRIL pâte dentifr
HIRUCREME crème
HUMEX 5% EXPECTORANT SANS SUCRE sol buv Ad
HUMEX EXPECTORANT CARBOCISTEINE 750 mg/10 ml ADULTES SANS SUCRE sol buv
HUMEX EXPECTORANT sirop ad
HUMEX TOUX SECHE PHOLCODINE sirop ad
HUMEX TOUX SECHE PHOLCODINE sirop enf
HYDROSOL POLYVITAMINE PHARMADEVELOPPEMENT sol buv en gte
IBIS crème
IBUPROFENE ARROW 200mg cp enr
IBUPROFENE CRISTERS 200 mg cp enr
IBUPROFENE ISOMED 200 mg cp enr
IBUPROFENE MYLAN 200 mg cp enr
IBUPROFENE QUALIMED 200mg cp enr
IBUPROFENE RATIOPHARM 200mg cp enr
IBUPROFENE RATIOPHARM CONSEIL 200 mg cp enr
IBUPROFENE SANDOZ 200mg cp enr
IBUPROFENE SANDOZ CONSEIL 200mg cp enr
IBUPROFENE TEVA 200mg cp enr
IBUPROFENE TEVA CONSEIL 200 mg cp enr
IMIZINE 10% pâte p us dent
IMODIUM 0,2 mg/ml sol buv enfant
INSTILLAGEL gel urétral
INTRAIT DE MARRON D'INDE "P" sol buv

ITAX shampoing antipoux
ITEM ANTI POUX lotion
ITEM ANTI POUX shampoing
JOSACINE 125mg/5ml glé p susp buv
JOSACINE 250mg/5ml glé p susp buv
JOSACINE 500mg/5ml glé p susp buv
JOUVENCE DE L'ABBE SOURY sol buv
KEAL 1g susp buv
KEAL 2g susp buv
KEPPRA 100mg/ml sol buv
KETREL 0,05% crème
LAMIDERM 0,67% émuls p appl cut
LAMPRENE 100 mg caps
LAMPRENE 50 mg caps
LAROSCORBINE 1g/5ml sol inj IV
LASILIX 10mg/ml sol buv
LEVOCARNIL 100mg/ml sol buv
LIDOCAINE 10 mg/ml ADRENALINE AGUETTANT sol inj
LIDOCAINE AGUETTANT 5% sol p pulv bucc
LITHIAGEL susp buv
LITHIODERM 8% gel
LOCACID 0,05% crème
LOCAPRED 0,1% crème
LOCOID 0,1% crème
LOCOID 0,1% émuls p appl loc fluide
LOCOID crème épaisse
LOMEXIN 600 mg caps vagin
LUMIREM 175 mg/l susp buv/rectal
MAALOX MAUX D'ESTOMAC susp buv en fl
MAG 2 SANS SUCRE 122mg sol buv

MAXIDROL pom ophtalm
MAXILASE MAUX DE GORGE ALPHA-AMYLASE 200 UCEIP/ml sirop
MEDIBRONC sirop enf
MEDIBRONC sol buv adulte
MEGAMYLASE 200 U/ml sirop
METOPIRONE 250mg caps
METVIXIA 168mg/g crème
MICROPAQUE SCANNER susp buv
MICROPAQUE susp buv/rect
MICROTRAST pâte oral
MONAZOL 2% crème
MOTILIUM 1 mg/ml susp buv
MOXYDAR susp buv en sach
MUCINUM A L'EXTRAIT DE CASCARA cp enr
MUCOMYST 200mg/5ml pdre p susp buv
MUXOL 0,3% sol buv
MYCODECYL crème
MYCOSTATINE 100.000 UI/ml susp buv
NAUSICALM sirop
NEO-CODION sirop adulte
NEO-CODION sirop enfant
NEO-CODION sirop nourrisson
NERISONE 0,1% crème
NIFUROXAZIDE ARROW 4% susp buv
NIFUROXAZIDE EG 4% susp buv
NIFUROXAZIDE TEVA 4% susp buv
NOCTIUM sirop
NODEX sirop ad en unidose
NOOTROPYL 1.200 mg sol buv
NOOTROPYL 20% sol buv

NOPRON 15 mg/5 ml sirop enf
NORMACOL LAVEMENT sol rect adulte
NORMACOL LAVEMENT sol rect enfant
ONCOVIN 1mg sol inj
OPTREX sol p lav ocul
ORACILLINE 1 M UI/10 ml susp buv
ORACILLINE 250 000 UI/5 ml susp buv
ORACILLINE 500 000 UI/5 ml susp buv
OSMOGEL gel p appl loc
PADERYL 0,1% sirop
PANFUREX 4% susp buv
PAPAIN TROUETTE PERRET sirop
PAPAIN TROUETTE PERRET sol buv
PARA SPECIAL POUX shampooing
PARACETAMOL SMITHKLINE BEECHAM 2,4% susp buv
PARGINE 5 g/10 ml sol buv
PASSEDYL sirop enf/nour
PASSIFLORINE sol buv
PAXELADINE 10 mg/5 ml sirop
PECTOSAN EXPECTORANT 5% sirop ad
PECTOSAN TOUX SECHE ETHYLMORPHINE sirop
PEPSANE gel buvable sachet-dose
PERIDYS 1 mg/ml susp buv
PHENERGAN 2% crème
PHOLCODYL sirop
PHOSPHATE SODIQUE DE DEXAMETHASONE MYLAN 20 mg/5 ml sol inj
PHOSPHATE SODIQUE DE DEXAMETHASONE MYLAN 4 mg/ml sol inj
PHYTAT DB sirop
PHYTOTUX sirop
PIRACETAM ARROW 20% sol buv

PIRACETAM MYLAN 20% sol buv
PIRACETAM QUALIMED 20% sol buv
PIRACETAM SANDOZ 20% sol buv
PIRACETAM TEVA 20% sol buv
PNEUMOREL 0,2% sirop
PO 12 2 % crème
POLARAMINE 0,01% sirop
POLARAMINE 5mg/1ml sol inj
POLERY sirop ad
POLERY sirop enf
POLERY sirop sans sucre adulte
POLYSILANE UPSA gel oral en tube
POLYSILANE UPSA gel oral sachet-dose
POTASSIUM RICHARD 3% sirop
POTASSIUM RICHARD 440 mg/15 ml sirop
POVANYL 50 mg cp enr
PREPULSID 1mg/ml susp buv enfant nourrisson
PRIMADRILL sol p pulv bucc
PRIMALAN sirop
PRIMPERAN 0,1% sol buv édulcoré adulte
PRIMPERAN ENFANTS 2,6 mg/ml sol buv
PRIMPERAN NOURRISSONS ET ENFANTS 2,6 mg/ml sol buv
PROCTOLOG crème rect
PYOREX pâte dentifr/gingiv
QUINTONINE sirop
QUITAXON 10mg/ml sol buv
QUITAXON 10mg/ml sol buv
QUOTANE 0,5% crème
REGRANEX 0,01% gel
REMINYL 4mg/ml sol buv

RESPILENE 3mg/5ml sirop enfant
RETACNYL 0,025% crème
RETACNYL 0,05% crème
REVITALOSE sol buv
RHINADVIL cp enr
RHINATHIOL CARBOCISTEINE 2% sirop expectorant enfant
RHINATHIOL CARBOCISTEINE 2% sirop sans sucre expectorant enfant
RHINATHIOL CARBOCISTEINE 5% sirop expectorant adulte
RHINATHIOL CARBOCISTEINE 5% sirop sans sucre expectorant adulte
RHINATHIOL Pholcodine 0,06% sirop toux sèche enfant
RHINATHIOL PROMETHAZINE sirop
RHINO SULFURYL sol p pulv nasal
RHINOTROPHYL sol p pulv nasal
RIFADINE 2 % susp buv
ROCALTROL 0,25µg caps molle
ROCGEL susp buv
ROSICED 0,75% gel p appl loc
ROZAGEL 0,75% gel p appl loc
ROZEX 0,75% gel
SANOGYL BLANC pâte dentifr
SARGENOR 0,5g/5ml sol buv enfant
SARGENOR 1g/5ml sol buv
SARGENOR A LA VITAMINE C sol buv
SCHOUM sol buv
SEDATIF TIBER sirop
SENSIVISION AU PLANTAIN 2% collyre en unidose
SEROPRAM 40 mg/ml sol buv
SOLIAN 100 mg/ml sol buv
SOLUTION STAGO DILUEE sol buv
SOLUVIT pdre p sol inj

SURELEN sol buv ad
SURFORTAN sol buv
SYMPAVAGOL cp enr
SYNEDIL 0,5g/100ml sol buv
TALOXIA 600mg/5ml susp buv
TEGRETOL 20mg/ml susp buv
TELZIR 50mg/ml susp buv
TERCIAN 40 mg/ml sol buv
TERLOMEXIN 200 mg caps vagin
THERALENE 0,05% sirop
THERALENE 4% sol buv en gte
TIAPRIDAL 5mg/gte sol buv
TITANOREINE crème
TITANOREINE lidocaïne 2% crème
TOCLASE TOUX SECHE SANS SUCRE 0,213% sol buv
TOCO 500mg caps molle
TONICALCIUM sol buv ad
TONICALCIUM sol buv enf
TONIQUE VEGETAL sol buv
TOPAAL susp buv
TRIDESONIT 0,05% crème
TRILEPTAL 60mg/ml susp buv
TRIMETAZIDINE ARROW 20 mg/ml sol buv
TRIMETAZIDINE BIOGARAN 20 mg/ml sol buv
TRIMETAZIDINE EG 20 mg/ml sol buv
TRIMETAZIDINE MYLAN 20 mg/ml sol buv
TRIMETAZIDINE QUALIMED 20 mg/ml sol buv
TRIMETAZIDINE RATIOPHARM 20 mg/ml sol buv
TRIMETAZIDINE SANDOZ 20 mg/ml sol buv
TRIMETAZIDINE TEVA 20 mg/ml sol buv

TRIMETAZIDINE WINTHROP 20 mg/ml sol buv
TRIMETAZIDINE ZYDUS 20 mg/ml sol buv
TROLAMINE BIOGARAN 0,67% émuls p appl cut
TROSYD 1% crème
TRUE TEST disp transderm
TUSSILENE 5% sol buv sans sucre adulte
TUSSILENE sirop Ad
TUSSILENE sirop Enf
TUSSISEDAL sirop
ULCAR 1 g susp buv
UN ALFA 0,1 µg/gte sol buv
UROSIPHON 2g sol buv
UVIMAG B6 sol buv
VANIQA 11,5% crème
VASTAREL 20 mg/ml sol buv
VEDROP 50 mg/ml sol buv
VEPESIDE 50mg caps
VERASKIN gel p appl cut
VERMIFUGE SORIN 10% sirop
VERSATIS 5% emplâtre médicamenteux
VIMPAT 15 mg/ml sirop
VINCRISTINE TEVA 0,1% (1 mg/1 ml) sol inj IV
VIRAMUNE 50mg/5ml susp buv pédiatrique
VIRLIX 10mg/ml sol buv
VITA-DERMACIDE crème
VOGALENE 0,1% sol buv
XOLAAM susp buv en fl
XYLOCAINE NAPHAZOLINE % sol p appl loc
XYLOCAINE NEBULISEUR 5% sol p pulv bucc
XYLOCAINE VISQUEUSE 2% gel oral

ZADITEN 1mg/5ml sol buv

ZEFFIX 5 mg/ml sol buv

ZIAGEN 20mg/ml sol buv

ZINNAT 125mg cp pellic

ZINNAT 250mg cp pellic

ZINNAT 500mg cp pellic

ZOPHREN 4 mg lyoph oral

ZOPHREN 8 mg lyoph oral

ZOVIRAX 200 mg/5 ml susp buv

ZOVIRAX 800 mg/10 ml susp buv

ZYMADUO 150 UI sol buv

ZYMADUO 300 UI sol buv

ZYPREXA VELOTAB 10mg cp orodispers

ZYPREXA VELOTAB 15mg cp orodispers

ZYPREXA VELOTAB 20mg cp orodispers

ZYPREXA VELOTAB 5mg cp orodispers

ZYRTEC 10 mg/ml sol buv

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

