



**HAL**  
open science

# Phtalates et parabènes dans les médicaments : impact pour l'industrie pharmaceutique d'une évolution de la réglementation visant à les interdire

Alexandre Marques

► **To cite this version:**

Alexandre Marques. Phtalates et parabènes dans les médicaments : impact pour l'industrie pharmaceutique d'une évolution de la réglementation visant à les interdire. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01128686

**HAL Id: dumas-01128686**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01128686>**

Submitted on 10 Mar 2015

**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.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015

N° 7

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par Alexandre MARQUES

Né le 26 décembre 1987 à Mantes la Jolie (78)

le 21 novembre 2014

**Titre de la thèse**

Phtalates et parabènes dans les médicaments : impact pour l'industrie pharmaceutique d'une évolution de la réglementation visant à les interdire

**Directeur de thèse**

Madame le Professeur Marine Aulois-Griot

**Jury**

Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT Président

*Professeur de Droit et Economie de la Santé à l'Université de Bordeaux*

*Docteur en Pharmacie, Docteur en Sciences Pharmaceutiques*

Madame le Docteur Isabelle PASSAGNE Membre

*Maître de Conférences en Toxicologie à l'Université de Bordeaux*

Madame Françoise TUBERY Membre

*Directeur Affaires Réglementaires chez UCB Pharma*

*Docteur en Pharmacie*



# **Remerciements**

## **A mes parents,**

Pour leur présence, leur patience, leurs encouragements, leur soutien sans faille tout au long de mes études. Je leur dois en grande partie qui je suis devenu. Trouvez en cette thèse le témoignage de mon amour et de ma profonde reconnaissance.

## **A ma sœur Sandra et mon frère Maxime,**

Vous comptez énormément pour moi. Merci infiniment pour votre présence (notamment lorsque je rentre les week-ends !) et votre soutien qui, je n'en doute pas, ne fera qu'augmenter au fil du temps. En tant qu'ainé de la famille, j'ai essayé de montrer l'exemple. J'espère avoir été à la hauteur et vous souhaite une réussite encore plus grande.

## **A Agnès,**

Pour ton soutien, ta patience, tes encouragements lorsque j'en ai eu besoin, je te remercie du fond du cœur de toujours être à mes côtés.

## **A mes amis,**

Ceux de la « Pharma's friendlist », ces années n'auraient pas été les mêmes sans vous.

A Nico et Jérèm, votre amitié m'est chère.

## **Aux équipes officinales de la pharmacie Galand, de la pharmacie Gimenez,**

Un grand merci de m'avoir accueilli dans votre officine pour des stages ou pour y travailler.

## **A ceux qui comptent pour moi.**

## **A mes Juges**

**Madame le Docteur Isabelle PASSAGNE**

Maître de Conférences en Toxicologie à l'Université de Bordeaux

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour votre disponibilité et vos conseils.

**Madame Françoise TUBERY**

Directeur Affaires Réglementaires chez UCB Pharma

Docteur en Pharmacie

Je te remercie, d'une part pour m'avoir offert l'opportunité d'effectuer mon stage de fin d'études au sein de ton service, et d'autre part pour tes conseils, ta sympathie, et surtout de m'avoir proposé ce sujet. Je suis honoré de te compter aujourd'hui parmi les membres de mon jury.

**A mon Président de thèse,**

**Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT**

Professeur de Droit et Economie de la Santé à l'Université de Bordeaux

Docteur en Pharmacie, Docteur de l'Université

Vos précieux conseils et votre disponibilité m'ont permis de mener à bien ce travail. Merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de toute ma gratitude.

# Sommaire

|   |    |
|---|----|
| Abréviations .....  | 10 |
| Liste des figures .....   | 13 |
| Liste des tableaux .....  | 13 |
| Liste des annexes.....  | 14 |
| Introduction .....  | 15 |
| Partie 1 : Les phtalates et les parabènes identifiés comme perturbateurs endocriniens ..... | 17 |
| I. Les perturbateurs endocriniens.....  | 18 |
| A. Définition .....   | 18 |
| B. Mécanisme d'action .....   | 19 |
| C. Les principales substances identifiées et leurs sources .....                            | 19 |
| D. Exposition aux perturbateurs endocriniens .....  | 20 |
| E. Effets probables sur la santé.....   | 21 |
| 1. Altération des fonctions de reproduction chez l'homme .....                              | 21 |
| a) Altération de la qualité spermatique .....   | 21 |
| b) Malformations du système reproducteur .....  | 22 |
| c) Augmentation de la fréquence de cancers du testicule.....                                | 22 |
| 2. Effets suspectés chez la femme .....   | 22 |
| a) Augmentation de l'incidence du cancer du sein et de l'endométriose .....                 | 22 |
| b) Evolution de l'âge de la puberté .....   | 23 |
| 3. Inversement du « sex-ratio » .....   | 23 |
| 4. Maladies métaboliques et neurologiques .....   | 23 |
| 5. Fonction immunitaire .....   | 23 |
| F. Une approche particulière des relations dose-effet .....                                 | 24 |
| II. Phtalates et parabènes, description de deux familles de molécules omniprésentes .....   | 26 |
| A. Les phtalates .....  | 26 |
| 1. Définition .....   | 26 |
| 2. Utilisation des phtalates .....  | 27 |
| 3. Exposition de la population.....   | 28 |
| B. Les parabènes .....  | 31 |
| 1. Définition .....   | 31 |
| 2. Utilisations des parabènes .....   | 32 |
| 3. Exposition de la population.....   | 33 |
| III. Phtalates et parabènes : évaluation de la toxicité .....                               | 35 |
| A. Toxicocinétique .....  | 35 |
| 1. Rappels .....  | 35 |
| a) Absorption .....   | 35 |
| b) Distribution.....  | 36 |
| c) Métabolisme .....  | 36 |
| d) Elimination .....  | 36 |
| 2. Devenir des phtalates .....  | 37 |
| a) DEP.....   | 37 |

|  |   |    |
|--|---|----|
| b)   | DBP .....   | 38 |
| c)   | PVAP – HPMCP – CAP .....  | 38 |
| 3.   | Devenir des parabènes .....   | 38 |
| a)   | Chez l’animal .....   | 39 |
| b)   | Chez l’homme .....  | 40 |
| B.   | Toxicité .....  | 41 |
| 1.   | Rappels .....   | 41 |
| a)   | La toxicité aigüe .....   | 41 |
| b)   | La toxicité chronique .....   | 42 |
| c)   | Effet mutagène .....  | 42 |
| d)   | Effet cancérogène .....   | 43 |
| e)   | Effets sur la reproduction .....  | 43 |
| 2.   | Toxicité des phtalates .....  | 44 |
| a)   | DEP .....   | 44 |
| b)   | DBP .....   | 45 |
| c)   | PVAP .....  | 46 |
| d)   | HPMCP .....   | 47 |
| e)   | CAP .....   | 47 |
| 3.   | Toxicité des parabènes .....  | 49 |
| a)   | Chez l’animal mâle .....  | 49 |
| b)   | Chez l’animal femelle .....   | 51 |
| c)   | Etudes chez l’homme : effet sur la fonction de reproduction masculine ..... | 52 |
| d)   | Etudes chez la femme : parabènes et cancer du sein .....                    | 52 |
| PARTIE 2 : Arguments et évolution de la réglementation visant à interdire les phtalates et les parabènes ..... |   |    |
| I. Les alternatives .....  |   | 56 |
| A. Concernant les parabènes .....  |   | 56 |
| 1.   | La substitution des parabènes .....   | 57 |
| 2.   | L’association de conservateurs .....  | 57 |
| 3.   | Les méthodes physiques de conservation .....                                | 58 |
| B. Concernant les phtalates .....  |   | 59 |
| 1.   | Dans les dispositifs médicaux .....   | 59 |
| a)   | Utiliser d’autres phtalates non toxiques .....                              | 59 |
| b)   | Autres plastifiants non phtalates .....                                     | 60 |
| 2.   | Dans les médicaments .....  | 61 |
| II. Les recommandations émises par les Autorités de santé, les instances scientifiques et les ONG .....        |   | 62 |
| A. Food and Drug Administration .....  |   | 62 |
| 1.   | Phtalates et médicaments .....  | 62 |
| 2.   | Concernant les parabènes .....  | 63 |
| B. European Medicine Agency .....  |   | 64 |
| 1.   | Phtalates et médicaments .....  | 64 |
| 2.   | Parabènes et médicaments .....  | 64 |
| C. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé .....                                   |   | 66 |



|      |   |    |
|------|---|----|
| 1.   | Phtalates et médicaments .....  | 66 |
| a)   | Vers une reformulation des médicaments .....  | 66 |
| b)   | Des actions déjà entreprises.....   | 67 |
| 2.   | Parabènes et médicaments.....   | 68 |
| a)   | Accentuer les efforts de recherche.....   | 68 |
| b)   | Des résultats ?.....  | 69 |
| D.   | Académie Nationale de Pharmacie.....  | 69 |
| E.   | Les recommandations des ONG.....  | 70 |
| 1.   | Réseau Environnement Santé.....   | 70 |
| 2.   | Woman in Europe for a Common future.....  | 72 |
| 3.   | Les listes de perturbateurs endocriniens.....   | 72 |
| a)   | Liste SIN.....  | 72 |
| b)   | Liste établie par TEDX.....   | 73 |
| III. | Les actions des gouvernements face aux parabènes et phtalates .....                             | 74 |
| A.   | Aperçu de la réglementation au niveau mondial .....   | 74 |
| 1.   | Aux Etats-Unis .....  | 74 |
| a)   | Réglementation des phtalates .....  | 74 |
| b)   | Réglementation des parabènes.....   | 74 |
| 2.   | Au Japon.....   | 75 |
| a)   | Réglementation des phtalates .....  | 75 |
| b)   | Réglementation des parabènes.....   | 75 |
| 3.   | En Australie.....   | 76 |
| a)   | Réglementation des phtalates .....  | 76 |
| b)   | Réglementation des parabènes.....   | 76 |
| 4.   | Au Brésil .....   | 76 |
| a)   | Réglementation des phtalates .....  | 76 |
| b)   | Réglementation des parabènes.....   | 76 |
| B.   | Evolution de la réglementation européenne .....   | 77 |
| 1.   | La stratégie communautaire du 17 décembre 1999.....   | 77 |
| 2.   | Evolution de la réglementation impactant les phtalates .....                                    | 78 |
| a)   | Classification des substances chimiques dangereuses, notamment pour la reproduction .....       | 78 |
| b)   | Limiter certains phtalates pour les enfants de moins de 3 ans.....                              | 78 |
| c)   | Règlement REACH .....   | 79 |
| d)   | Règlement 1272/2008/CE.....   | 81 |
| e)   | Directive 2007/47/CE relative à l'étiquetage des dispositifs médicaux .....                     | 82 |
| 3.   | Evolution de la réglementation impactant les parabènes .....                                    | 82 |
| a)   | Parabènes et additifs alimentaires.....   | 82 |
| b)   | Parabènes et cosmétiques .....  | 83 |
| C.   | Actions menées en France.....   | 83 |
| 1.   | Approfondir les connaissances sur les perturbateurs endocriniens .....                          | 83 |
| a)   | Plan d'action du Ministère de la santé.....   | 83 |
| b)   | Plan d'action du Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie (MEDDE)..... | 86 |

|     |  |     |
|-----|--|-----|
| c)  | Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens.....                                    | 86  |
| d)  | La cohorte ELFE .....  | 87  |
| 2.  | Evolution de la réglementation .....   | 88  |
| a)  | Les lois entrées en vigueur .....  | 88  |
| b)  | Les propositions de loi.....   | 89  |
| IV. | L'impact pour l'industrie pharmaceutique d'une interdiction des phtalates et/ou parabènes..... | 92  |
| A.  | Développement pharmaceutique .....   | 92  |
| a)  | Sélection de deux plastifiants .....   | 93  |
| b)  | Les études de développement pharmaceutique .....   | 93  |
| c)  | Etudes de stabilité.....   | 93  |
| d)  | Transposition d'échelle.....   | 94  |
| e)  | Validation du processus de fabrication.....  | 94  |
| B.  | Etapes réglementaires.....   | 94  |
| 1.  | La rédaction du module 3 du dossier d'AMM .....  | 94  |
| a)  | Le CTD .....   | 94  |
| b)  | Les sections du CTD modifiées par le changement de formule .....                               | 95  |
| 2.  | Soumission de cette modification auprès des Autorités.....                                     | 98  |
| a)  | Positionnement réglementaire .....   | 98  |
| b)  | Le dossier de variation d'AMM .....  | 99  |
| c)  | Evaluation par l'ANSM.....   | 102 |
|     | Conclusion.....  | 103 |
|     | Bibliographie .....  | 105 |
|     | Annexes.....   | 114 |

## Abréviations

|                    |  |
|--------------------|--|
| ACCC :             | Australian Competition and Consumer Commission   |
| AFSSA :            | Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments  |
| AFSSAPS :          | Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé                               |
| AMM :              | Autorisation de Mise sur le Marché   |
| ANSES :            | Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail |
| ANSM :             | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé                        |
| BBP :              | Butylbenzyl phtalate   |
| BEE :              | Bureau Européen de l'Environnement   |
| BEUC :             | Bureau Européen des Unions de Consommateurs  |
| BPA :              | Bisphénol A  |
| BPL :              | Bonnes Pratiques de Laboratoire  |
| CAP :              | Acétate phtalate de cellulose  |
| CDER :             | Center of Drug Evaluation and Research   |
| ChemSec :          | International Chemical Secretariat   |
| CIEL :             | Center for International Environnement Law   |
| CL <sub>50</sub> : | Concentration Létale 50  |
| CMC :              | Chemical, Manufacturing and Control  |
| CMR :              | Cancérogène Mutagène Reprotoxique  |
| CNTE:              | Conseil National pour la Transition Ecologique   |
| CPSC :             | Consumer Product Safety Commission   |
| CPSIA:             | Consumer Product Safety Improvement Act  |
| CSP:               | Code de la Santé Publique  |
| CV:                | Curriculum Vitae   |
| DBP :              | Dibutyl phtalate   |
| DCHP :             | DiCycloHexyl Phtalate  |
| DEHA :             | DiEthylHexyl Adipate   |
| DEHP :             | Di (2-éthyl-hexyl) phtalate  |
| DEP :              | Diethyl Phtalate   |
| DES :              | DiEthylStilbestrol   |
| DHP :              | DiHexyl Phtalate   |
| DIBP:              | Diisobutyl phthalate   |
| DIDP :             | Diisodécyl phtalate  |
| DINCH :            | 1,2-cyclohexanedicarboxylic acid, diisonylester  |
| DINP :             | Diisononyl phtalate  |
| DJA :              | Dose Journalière Admissible  |
| DL <sub>50</sub> : | Dose Létale 50   |
| DM :               | Dispositif Médical   |

|            |   |
|------------|---|
| DMEP :     | Bis(2-MethoxyEthyl) Phtalate  |
| DMP :      | DiMethyl Phtalate   |
| DnOP :     | Di-n-octyl phtalate   |
| EAT2 :     | Deuxième Etude de l'Alimentaion Totale française                            |
| ECHA :     | Agence Européenne des Produits Chimiques                                    |
| EFSA :     | Autorité Européenne de Sécurité des Aliments                                |
| ELFE :     | Etude longitudinale depuis l'enfance  |
| EMA :      | Agence Européenne des Médicaments   |
| EPA :      | Agence Américaine de l'Environnement  |
| FDA :      | Food and Drug Administration  |
| FD&C Act : | Federal Food, Drug and Cosmetic Act   |
| FOEE :     | Friends to the Earth Europe   |
| HEAL :     | Health and Environnement Alliance   |
| HPMCP :    | Phtalate d'hypromellose   |
| ICCM :     | International Conference on Chemicals Management                            |
| ICH :      | International Conference on Harmonisation                                   |
| INPES :    | Institut National de la Prévention et d'éducation pour la Santé             |
| INRS :     | Institut National de Recherche et de Sécurité                               |
| INSERM :   | Institut National de la Santé Et de la Recherche Médical                    |
| InVS :     | Institut de Veille Sanitaire  |
| I.P :      | Intra-Péritonéal  |
| ISAS :     | Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud                             |
| I.V :      | Intra-Veineux   |
| LOAEL :    | Dose minimale avec effet toxique observé                                    |
| MEDDE :    | Ministère de l'Ecologie, du Développement Durable et de l'Energie           |
| MEP :      | Phtalate de monoéthyle  |
| MHLW :     | Ministry of Health, Labour and Welfare                                      |
| MIT :      | MethylIsoThiazolinone   |
| NICNAS :   | National Industrial Chemical Notification and Assessment Scheme             |
| NOAEL :    | Dose sans effet toxique observable  |
| NOEL :     | Dose sans effet observable  |
| OCDE :     | Organisation de Coopération et de Développement Economiques                 |
| OEWG :     | Open Ended Working Group meeting  |
| OMS :      | Organisation Mondiale de la Santé   |
| ONG :      | Organisation Non Gouvernementale  |
| OPECST :   | Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques |
| OTC :      | Over The Counter  |
| PE :       | Perturbateurs Endocriniens  |
| Ph. Eur. : | Pharmacopée Européenne  |
| PNRPE :    | Plan National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens               |

|         |   |
|---------|---|
| PNSE2 : | Deuxième Plan National Santé-Environnement              |
| PVAP :  | Acétate phtalate de polyvinyle                          |
| PVC :   | Polychlorure de vinyle                                  |
| QOS :   | Quality Overall Summary                                 |
| RBA :   | Affinité de liaison relative                            |
| RCP :   | Résumé des Caractéristiques du Produit                  |
| REACH : | Registration, Evaluation and Autorisation of CHemicals  |
| RES :   | Réseau Environnement Santé                              |
| RH :    | Relative Humidity                                       |
| SAICM : | Strategic Approach to International Chemical Management |
| SCCS :  | Comité Scientifique sur la Sécurité des Consommateurs   |
| SFD :   | Société Française de Dermatologie                       |
| SGH :   | Système Général Harmonisé                               |
| SIN :   | Substitution Immédiate Nécessaire                       |
| SNPE :  | Stratégie Nationale Perturbateurs Endocriniens          |
| SUPAC : | Scale-Up and Post Approval Changes guidance             |
| SVHC :  | Substance extrêmement préoccupante                      |
| TDI :   | Dose tolérable quotidienne                              |
| TEDX :  | The Endocrine Disruption Exchange                       |
| TOTM :  | TriOctylTriMellitate                                    |
| UE :    | Union Européenne  |
| UHT :   | Ultra Haute Température                                 |
| USP :   | U.S. Pharmacopeial Convention                           |
| VM :    | Visiteurs Médicaux                                      |
| V.O :   | Voie Orale  |
| VTR :   | Valeur Toxicologique de Référence                       |
| WECF :  | Woman in Europe for a Common Future                     |

## Liste des figures

- Figure 1 : Le système endocrinien
- Figure 2 : Structure chimique de base des phtalates
- Figure 3 : Formule semi-développée des parabènes
- Figure 4 : Schéma métabolique des parabènes chez les animaux de laboratoire
- Figure 5 : Régime transitoire d'enregistrement dans le cadre du règlement REACH
- Figure 6 : Description des modules du CTD

## Liste des tableaux

- Tableau 1 : Exemple de familles de molécules à effets perturbateurs endocriniens et de leurs sources potentielles de diffusion dans l'environnement
- Tableau 2 : Identité des principaux phtalates
- Tableau 3 : Utilisation des principaux phtalates
- Tableau 4 : Estimation de l'exposition journalière aux phtalates, exprimée en  $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{jour}$ , prenant en compte l'ensemble des voies d'exposition
- Tableau 5 : Propriétés physico-chimiques des principaux parabènes
- Tableau 6 : Principaux parabènes et leur usage
- Tableau 7 : Les formes d'intoxication
- Tableau 8 : Description de l'effet allergisant dans les médicaments
- Tableau 9 : Spécialités pharmaceutiques devant être reformulées
- Tableau 10 : Comparaison des changements entre l'ancienne et la nouvelle loi sur l'hygiène des aliments au Japon
- Tableau 11 : Actions de l'Union Européenne sur les perturbateurs endocriniens
- Tableau 12 : Classement des substances dangereuses selon la Directive 67/548/CE
- Tableau 13 : Classification des substances toxiques pour la reproduction selon le règlement 1272/2008/CE
- Tableau 14 : Classification européenne du DEHP, du DBP et du BBP
- Tableau 15 : Sections du module 3 du dossier d'AMM impactées par le changement de formulation
- Tableau 16 : Positionnement de la variation du changement d'excipient
- Tableau 17 : Documentation nécessaire pour la variation n° B.II.a.3.b)6
- Tableau 18 : Evaluation d'une variation d'AMM de type IB par l'ANSM

## Liste des annexes

- Annexe 1 : Guidance for Industry Limiting the Use of Certain Phthalates as Excipients in CDER-Regulated Products.
- Annexe 2 : Colloque international 2012: Programme.
- Annexe 3 : Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens.
- Annexe 4 : Décret n° du relatif à l'avertissement sanitaire déconseillant l'usage des conditionnements comportant du bisphénol A destinés à entrer en contact direct avec des denrées alimentaires aux enfants de moins de 3 ans et aux femmes enceintes ou allaitantes.
- Annexe 5 : Formulaire d'identification de la demande.
- Annexe 6 : Lettre d'accompagnement destinée à l'ANSM.

## Introduction

Les excipients ont pour rôle de protéger, véhiculer ou conserver le(s) principe(s) actif(s) dans les médicaments. Les phtalates, utilisés pour leurs propriétés plastifiantes, et les parabènes, connus pour leurs actions antifongiques et antibactériennes, font partie des excipients employés depuis des décennies dans la fabrication des médicaments.

Toutefois, au-delà de cette utilisation pharmaceutique, ces deux familles chimiques sont très présentes dans notre environnement (alimentation, cosmétiques), d'où une exposition massive de la population. C'est la raison pour laquelle ils sont très surveillés, et que leur sécurité d'emploi est remise en question régulièrement depuis le début des années 90.

En effet, des études sur les animaux, et quelques-unes chez l'homme, montrent des effets délétères sur la santé, plus particulièrement sur la fertilité et le développement. Ils agiraient sur le système endocrinien en le dérégulant via différents mécanismes d'action qui ne sont pas clairement identifiés. C'est pourquoi les phtalates et les parabènes ont été classés parmi une famille de substances chimiques appelée les perturbateurs endocriniens, dans laquelle on retrouve également le Bisphénol A et certains pesticides par exemple.

En plus de leurs effets délétères suspectés sur la fertilité et le développement, les experts scientifiques soupçonnent les perturbateurs endocriniens d'être à l'origine de certaines pathologies qui évoluent sans cesse depuis des décennies : augmentation des allergies chez les enfants, augmentation de l'incidence du diabète de type II, augmentation en 25 ans du nombre de nouveaux cas de certains cancers tant chez l'homme que chez la femme, augmentation de l'obésité et des maladies chroniques.

Face à ces observations, les chercheurs comme les Organisations Non Gouvernementales poussent les pouvoirs publics à agir rapidement et à prendre des décisions pour interdire ces substances, en affirmant que le principe de précaution doit être appliqué étant donné l'enjeu majeur sur la santé. En retour, des actions sont menées par les gouvernements pour augmenter la recherche sur ces substances et pour tenter de limiter l'exposition de la population aux perturbateurs endocriniens, certaines ciblant les parabènes et les phtalates.

Néanmoins, les données disponibles sont-elles suffisantes pour interdire ces substances ? Le principe de précaution ne devrait-il pas primer face à des substances qui pourraient interférer avec la reproduction de l'espèce humaine ? Quelles seraient les conséquences d'une interdiction au niveau industriel ? Au niveau de la santé publique ?

Pour l'industrie pharmaceutique, une évolution de la réglementation visant à interdire les phtalates et/ou parabènes entraînerait des coûts de Recherche & Développement considérables



pour trouver de nouvelles molécules et pour reformuler les médicaments, sans compter les étapes réglementaires pour modifier les dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché. Au niveau de la santé publique, il existe un risque en remplaçant ces substances par d'autres dont le profil toxicologique à long terme n'est pas connu.

***Le remplacement des phtalates et des parabènes dans les médicaments par d'autres produits, dont les profils de sécurité et d'efficacité ne sont pas connus, doit-il être envisagé à court terme alors que la balance bénéfices/risques n'est pas défavorable pour certains d'entre eux ?***

Nous décrirons dans la première partie le profil physico-chimique et toxicologique des principaux phtalates et parabènes utilisés dans les médicaments afin d'identifier les risques connus et suspectés sur la santé.

La seconde partie fera, dans un premier temps, un point sur la réglementation actuelle et à venir qui encadre ces substances et les solutions mises en avant pour éliminer ces deux familles chimiques, et dans un deuxième temps évaluera l'impact pour l'industrie pharmaceutique, via un cas pratique, si une interdiction d'utilisation de ces substances était décidée prochainement.

## **Partie 1 : Les phtalates et les parabènes identifiés comme perturbateurs endocriniens**

## ***I. Les perturbateurs endocriniens***

### **A. Définition**

Le terme de perturbateurs endocriniens (PE) est apparu en juin 1991, aux Etats-Unis, lors de la Conférence de Wingspread, et a été défini comme toute substance susceptible d'altérer le fonctionnement du système endocrinien. En complément de cette définition globale, plusieurs autres définitions ont été proposées au fur et à mesure de l'évolution des connaissances.

Aujourd'hui, il n'y a pas de consensus international sur la définition. Pour l'Union Européenne (UE), la définition adoptée en 2002 est celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui définit un perturbateur endocrinien comme étant « une substance exogène ou un mélange, qui peut altérer le fonctionnement du système endocrinien et donc induire des effets néfastes sur la santé dans un organisme intact, chez ses descendants ou au sein de (sous-) populations »<sup>[1]</sup>. Pour l'Agence américaine de l'environnement (EPA), ces substances peuvent interférer avec « la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones naturelles »<sup>[2]</sup>.

Rappelons que le système endocrinien, présenté dans la figure 1, est un système composé de nombreuses glandes (hypophyse, thyroïde et parathyroïdes, thymus, surrénales, pancréas, ovaires et testicules) qui sécrètent des hormones diffusées dans notre corps par le sang, à destination d'organes cibles afin d'y exercer des fonctions spécifiques. Le fonctionnement du système endocrinien, soumis à une stricte régulation interne, est donc indispensable au maintien des équilibres biologiques nécessaire à la vie (pression artérielle, équilibre des fluides, contrôle de la balance des électrolytes), les hormones contrôlant notre développement, notre métabolisme énergétique et le processus reproducteur<sup>[3]</sup>. Par exemple, le pancréas en sécrétant l'insuline va permettre le contrôle de la glycémie et des hormones sexuelles (œstrogènes et testostérone). La plupart des organes sont sous le contrôle constant et précis du cerveau grâce à la sécrétion de substances régulatrices : Releasing Factors (hypothalamus) et stimulines (hypophyse).

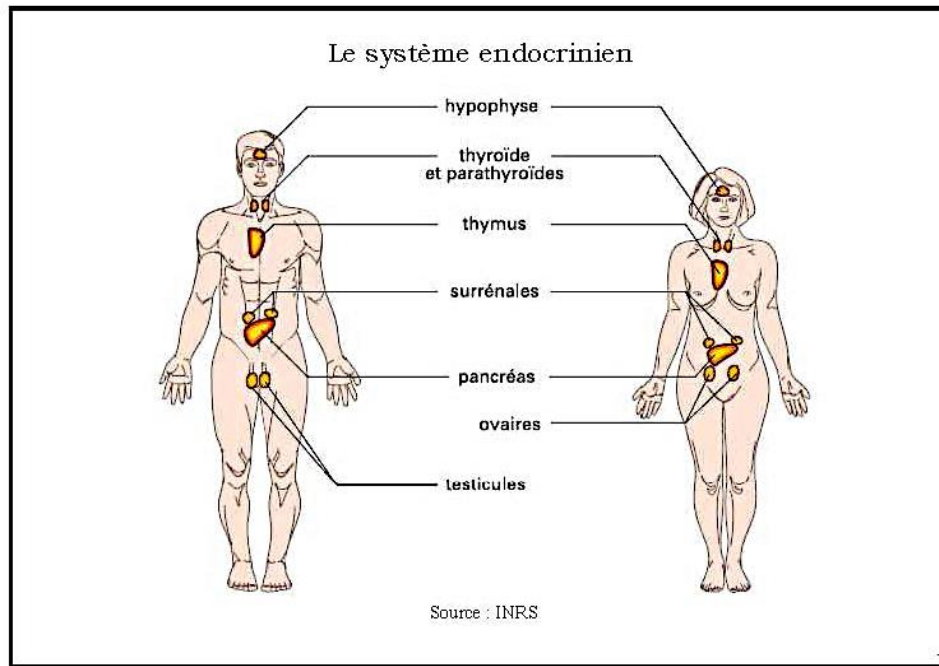


Figure 1 : Le système endocrinien<sup>[3]</sup>

## B. Mécanisme d'action

Les perturbateurs endocriniens peuvent agir de différentes façons :

- ✓ Imiter l'action d'une hormone naturelle. Le perturbateur endocrinien se fixe sur le récepteur cellulaire et entraîne une réponse normale : c'est l'effet agoniste ;
- ✓ Se lier au récepteur hormonal et ainsi diminuer ou empêcher l'émission d'un signal. Le perturbateur endocrinien entrave alors l'action des hormones : c'est l'effet antagoniste ;
- ✓ Perturber indirectement les fonctions d'une hormone, via une modification de sa synthèse, de son transport, de son métabolisme et de l'excrétion. Ils peuvent aussi perturber le récepteur en modifiant la concentration en récepteur d'une hormone, et ainsi modifier les concentrations d'hormones présentes dans l'organisme<sup>[3]</sup>.

## C. Les principales substances identifiées et leurs sources

Les perturbateurs endocriniens sont représentés par une grande diversité de familles chimiques aussi bien organiques que minérales. Parmi ces substances, on distingue :

- ✓ Les substances produites intentionnellement pour leur effet hormonal (dites hormones de synthèse) telles que les contraceptifs ou les molécules utilisées dans le traitement de la stérilité ;
- ✓ Les substances chimiques de synthèse fabriquées avec des objectifs variés, sans que l'effet sur le système hormonal n'ait été recherché. C'est le cas des pesticides organochlorés, de certains plastifiants alimentaires (Bisphénol A, phtalates), des

dioxines ou apparentés, des retardateurs de flamme, de certains conservateurs (parabènes) ;

- ✓ Les hormones naturelles comme les phyto-œstrogènes présents dans certaines plantes comme le soja ou encore le pois chiche <sup>[4]</sup>.

La liste des molécules pour lesquelles un effet perturbateur endocrinien a été suspecté ou avéré est importante. Ainsi, au cours de l'année 2000, une première liste de substances devant être examinées en priorité a été établie et dénombrait 553 substances artificielles et 9 hormones de synthèse ou naturelles. Plus récemment, en octobre 2013, une liste d'environ 1000 substances suspectées de posséder un effet perturbateur endocrinien était établie par l'Organisation Non Gouvernementale TEDX <sup>[5]</sup>. Le tableau 1 ci-après présente les principales substances identifiées et leurs sources potentielles :

| Famille chimique                        | Sources potentielles  | Exemples                    |
|---|---|-----------------------------|
| Phtalates                               | Plastiques, cosmétiques, médicaments                                    | Dibutyl phtalate (DBP)      |
| Alkylphénols                            | Détergents, plastiques, pesticides                                      | Nonylphénol                 |
| Polychlorobiphényles                    | Transformateurs électriques   | PCB, Arochlor               |
| Retardateurs de flamme                  | Mousse pour les mobiliers, tapis  | Polybromodiphényles (PBDE)  |
| Hydrocarbures aromatiques polycycliques | Sources de combustion : fumée de cigarette, émission des moteurs diesel | Benzo(a)pyrène              |
| Pesticides                              | Agriculture, nettoyages urbains   | Atrazine, éthylène thiourée |
| Dérivés phénoliques                     | Désinfectants, plastiques, cosmétiques, médicaments                     | Parabènes, bisphénol A      |

*Tableau 1 : Exemple de familles de molécules à effets perturbateurs endocriniens et de leurs sources potentielles de diffusion dans l'environnement <sup>[6]</sup>*

## **D. Exposition aux perturbateurs endocriniens**

Les expositions des individus aux perturbateurs endocriniens sont à ce jour peu documentées. On peut cependant affirmer que la population générale est principalement exposée aux perturbateurs endocriniens via l'eau et l'alimentation. De nombreux perturbateurs chimiques sont retrouvés dans l'alimentation. Les premiers incriminés sont les organochlorés et les organophosphorés, mais également les fongicides. De plus, les emballages plastiques ainsi que les processus de conserverie sont également une source de contamination pour les aliments, avec des substances comme le bisphénol ou les phtalates retrouvées. Il ne faut pas oublier que l'on peut retrouver également des substances naturelles ou phytoestrogènes

comme les coumestranes et les flavonoïdes. Une exposition peut avoir lieu également via l'air, les cosmétiques et les médicaments. Les compléments alimentaires riches en isoflavonoïdes peuvent être une source d'exposition et sont connus comme de puissants perturbateurs œstrogéniques. Ils peuvent s'accumuler au fil de la chaîne alimentaire pour se concentrer dans les derniers maillons jusque dans le lait maternel.

Par conséquent, l'ensemble de la population est potentiellement exposée aux perturbateurs endocriniens, à tous les stades de la vie, y compris pendant la vie fœtale.

En milieu professionnel, les sources d'exposition sont nombreuses du fait de la multiplicité des familles chimiques (pesticides, médicaments, etc.). Plusieurs secteurs professionnels sont concernés aussi bien au niveau de la production que de l'utilisation, comme les agriculteurs, l'industrie pharmaceutique, les industries de fabrication de pesticides. Pour exemple, dans l'industrie pharmaceutique, il a été observé des gynécomasties et une diminution de la quantité de spermatozoïdes chez les personnes travaillant à la production des hormones stéroïdiennes ; des anomalies des surrénales pour ceux travaillant sur les sites de fabrication des corticostéroïdes <sup>[7]</sup>.

## **E. Effets probables sur la santé**

Les effets potentiels des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine sont très difficiles à évaluer du fait de l'impossibilité, à l'heure actuelle, de trouver une relation causale entre exposition à une substance spécifique et des effets néfastes sur la santé via un mécanisme précis de perturbation endocrinienne. En effet, seul certains cas concernant des pesticides (DBCP), le Diéthylstilbestrol ou des situations accidentelles (riz contaminé par du DBCP) sont répertoriés avec des conséquences sur la santé via une perturbation endocrinienne. Il est donc très difficile d'évaluer la toxicité des perturbateurs endocriniens vu que nous sommes soumis à de nombreuses substances et ceci à de très faibles doses d'exposition dont la teneur est actuellement inconnue. Des interrogations persistent quant au niveau d'exposition entraînant des effets sur le système endocrinien.

Les conséquences soupçonnées d'une action sur le système endocrinien sont énumérées en suivant :

### **1. Altération des fonctions de reproduction chez l'homme**

#### **a) Altération de la qualité spermatique**

Depuis 50 ans, on observe une diminution qualitative et quantitative des spermatozoïdes de 1,5 % par an aux Etats-Unis et de 3 % par an en Europe. Une étude menée par l'Institut National de Veille Sanitaire portant sur 26000 hommes en âge de se reproduire montre une diminution significative de la concentration spermatique entre 1989 et 2005, puisque la concentration moyenne est passée de 75 à 50 millions de spermatozoïdes par millilitre <sup>[8]</sup>. Un

des premiers effets sur la qualité spermatique avait été observé chez les pilotes d'avion assurant l'épandage du DDT (ou dichlorodiphényltrichloroéthane).

### **b) Malformations du système reproducteur**

Les cryptorchidies (malposition testiculaire) et les hypospadias (malformation de l'uretère) sont des malformations congénitales de l'appareil urogénital masculin. La fréquence des interventions chirurgicales pour ces deux pathologies a été évaluée en France chez le garçon de moins de 7 ans sur la période 1998 - 2008. Cette étude épidémiologique montre une augmentation annuelle du taux d'opérations pour cryptorchidie (+ 1,8 % par an en France et + 4 % par an pour les DOM), et une augmentation moins marquée pour l'hypospadias (+ 1,2 % par an en France et pas d'augmentation significative dans les DOM) <sup>[9]</sup>. Suite à l'accident de Seveso survenu en 1976 en Italie, une hausse de l'incidence de l'hypospadias a été observée chez les enfants dont les pères avaient été exposés à la dioxine, montrant une transmission à la descendance. De même, une hausse du risque d'hypospadias a été mise en évidence chez les fils dont les mères avaient été traitées par le Diethylstilbestrol (DES).

### **c) Augmentation de la fréquence de cancers du testicule**

L'incidence du cancer du testicule a globalement augmenté au cours des 50 dernières années. Le cancer du testicule touche le plus souvent des hommes entre 20 et 35 ans et est augmenté significativement dans les pays industrialisés avec des différences géographiques. Ainsi, les taux actuellement les plus élevés sont observés en Australie, en Amérique du Nord et en Europe du Nord (à l'exception de la Finlande). Cette constatation doit être mise en parallèle avec une diminution de la production spermatique et une augmentation des pathologies de l'appareil reproducteur <sup>[10]</sup>.

## **2. Effets suspectés chez la femme**

### **a) Augmentation de l'incidence du cancer du sein et de l'endométriose**

Le cancer du sein est devenu un véritable fléau avec plus de 40000 nouveaux cas par an en France, en augmentation régulière et importante car il a doublé en 20 ans <sup>[11]</sup>. De plus, les gynécologues semblent observer une augmentation de l'incidence de l'endométriose, maladie liée à la présence de muqueuse utérine en dehors de l'utérus. Ces données laissent supposer l'implication de facteurs environnementaux qui viendraient perturber le système endocrinien et ainsi augmenter l'incidence de cancers hormono-dépendants. L'utilisation importante des méthodes de contraception hormonales ont très probablement dû avoir un rôle dans l'augmentation de la fréquence de ces pathologies.

## **b) Evolution de l'âge de la puberté**

Elle peut se traduire par d'importantes conséquences pour la santé des femmes (cancer du sein, de l'ovaire, hypertension artérielle, trouble de la fertilité), c'est pourquoi elle fait l'objet de nombreuses études aux Etats-Unis et au Danemark entre autre. On estime aujourd'hui, dans les pays occidentaux, que l'âge de la puberté s'abaisse de 0,3 an par décennie (Norvège, Finlande, Etats-Unis) et de 0,18 an en France.

### **3. Inversement du « sex-ratio »**

Depuis 1950 au Danemark et aux Pays-Bas, et depuis 1970 dans d'autres pays comme les Etats-Unis, l'Allemagne et la Suède, on a observé la naissance d'un plus grand nombre de filles que de garçons <sup>[12]</sup>.

### **4. Maladies métaboliques et neurologiques**

L'obésité progresse rapidement dans la plupart des pays, et principalement chez les enfants. Au Japon, la tendance au surpoids serait passée de 4 à 10 % chez les garçons et de 4 à 9 % chez les filles entre 1970 et 1996. En Angleterre, la tendance au surpoids chez les filles de 4 à 11 ans aurait triplé entre 1984 et 1994. Bien que cette pathologie soit multifactorielle (statut socio-économique, exercice physique, habitudes alimentaires, prédisposition génétique), il semblerait que les perturbateurs endocriniens jouent un rôle car leur effet a été démontré pour plusieurs substances, dont le Bisphénol A. Dans un colloque sur les perturbateurs endocriniens en septembre 2010, Robert Barouki parlait d'épidémie d'obésité pédiatrique <sup>[13]</sup>. Par ailleurs, un taux sanguin élevé en Bisphénol A a été observé chez les femmes atteintes du syndrome des ovaires micropolykystiques corrélé à une obésité et à des taux de testostérone élevés.

Les maladies neuro-dégénératives se manifestent également de manière croissante dans les pays développés. Ainsi, un rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et techniques (OPECST) intitulé « *Pesticides et santé* », datant de 2010, mettait en lumière les nombreuses études qui lient le déclenchement des maladies de Parkinson et d'Alzheimer avec l'usage des pesticides <sup>[14]</sup>. Les recherches menées chez les agriculteurs et applicateurs montraient un doublement du risque de déclencher une maladie de Parkinson. Des troubles neurologiques ont également été décrits chez des travailleurs exposés en 1970 à la chlordécone, insecticide toxique utilisé à cette époque.

### **5. Fonction immunitaire**

Des effets immunitaires ont été observés après exposition environnementale à des dioxines ou au Diéthylstilbestrol. Cette atteinte pourrait induire une susceptibilité aux infections mais également indirectement pourrait influencer sur la survenue de cancers.



## F. Une approche particulière des relations dose-effet

Ces dernières années, l'évolution des connaissances a conduit les scientifiques à un constat paradoxal dans certains cas : **ce n'est pas la dose qui fait le poison**, remettant en cause le caractère universel du principe de Paracelse qui a longtemps été le fondement de la toxicologie par cette citation « *Tout est poison, rien est poison : c'est la dose qui fait le poison* ». L'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a traduit ce principe ainsi : « Plus la dose absorbée d'un produit chimique est élevée, plus l'effet est important, ainsi que la probabilité d'un effet indésirable ».

Néanmoins, les perturbateurs endocriniens remettent en cause ce principe car on peut voir apparaître des effets sur la santé même pour des expositions à de très faibles doses, donc inférieures à une valeur de référence. De plus, pendant certaines périodes du développement, en particulier la période périnatale et l'adolescence, une exposition à de faibles doses de certaines substances peut produire des effets plus importants qu'à des doses élevées. La relation dose-effet dessine alors une courbe irrégulière en «U», inversé ou non : on parle alors de « courbes dose-réponse non monotones ».

En plus des effets à faibles doses et des effets non monotones, il existe d'autres effets spécifiques aux perturbateurs endocriniens qui rendent très difficile l'évaluation de l'exposition et de leurs effets sur la santé :

- Fenêtre d'exposition : Des travaux montrent qu'à certaines périodes critiques du développement (période prénatale, périnatale, puberté), l'organisme serait davantage sensible à certaines substances. L'effet pourrait alors se faire sentir beaucoup plus tard. On parle alors de « fenêtre d'exposition » et de « période de latence ».
- Effet de mélanges ou « effet cocktail » : Lorsque des substances ont le même mécanisme d'action, leurs effets sont censés s'additionner. Or, pour les perturbateurs endocriniens, il existe une multiplicité de molécules et leurs effets biologiques peuvent interagir entre eux. De plus, une même substance peut avoir des effets multiples. Cela rend les effets moins prévisibles.  
Les travaux sur la toxicité fondés sur la mesure ou le suivi d'un composé isolé évoluent désormais pour prendre en compte des situations plus proches de la réalité. Ainsi, pour étudier les effets et l'exposition, il faut penser que nous sommes exposés à des mélanges de polluants environnementaux.
- Effet sur la descendance : Des études réalisées sur plusieurs lignées (animales ou humaines) démontrent que les effets des perturbateurs endocriniens se transmettent aux générations suivantes (d'où l'intérêt des cohortes mères-enfants pour observer les sensibilités au sein d'une même espèce).

---

En résumé, les perturbateurs endocriniens sont représentés par de nombreuses familles chimiques qui ont la propriété d'agir sur le système endocrinien et de le déréguler, via des mécanismes d'action différents. Les effets potentiels sur la santé sont multiples, avec une action principalement sur la fertilité et le développement, sans oublier une incidence suspectée dans la survenue de cancers hormono-dépendants. Toutefois, le lien entre les effets observés et l'exposition à la substance est très délicat à établir en raison des répercussions variables selon la substance, le moment de l'exposition, la dose ainsi que la présence de co-exposition.

---

De nouveaux outils méthodologiques sont donc nécessaires afin de prendre en compte tous ces facteurs qui remettent en cause les principes de la toxicologie classique. En 2012, la Commission Européenne a ainsi formulé à l'EFSA d'élaborer un avis qui clarifie les critères scientifiques utilisés pour identifier un perturbateur endocrinien, avis rendu en mars 2013 <sup>[15]</sup>.

A la suite de cette partie, nous nous intéresserons à deux familles chimiques suspectées d'agir sur le système endocrinien : les phtalates et les parabènes. En raison de leur présence ubiquitaire et de la polémique grandissante sur leurs effets délétères sur la santé, il semble intéressant de faire un point sur l'état des connaissances actuelles quant à leur toxicité. Ces deux produits sont d'autant plus intéressants qu'ils sont utilisés depuis des décennies dans les médicaments en tant qu'excipients.

## II. Phtalates et parabènes, description de deux familles de molécules omniprésentes

### A. Les phtalates

#### 1. Définition

Les phtalates ou esters phtaliques constituent une large famille de produits chimiques obtenus par estérification d'un acide phtalique avec un ou plusieurs alcools. Ils sont caractérisés par une structure chimique incluant un cycle benzénique substitué en ortho par deux groupements carboxylates, dont la taille des chaînes alkyles est variable, comme illustré dans la figure 2.

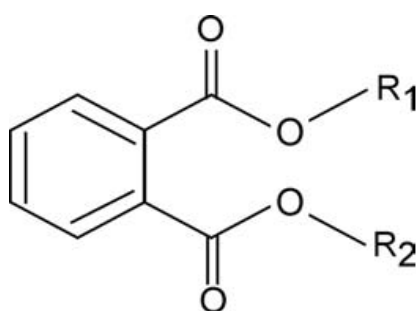


Figure 2 : Structure chimique de base des phtalates <sup>[16]</sup>

Selon l'alcool d'estérification, on distingue des esters phtaliques symétriques où les deux fonctions acides sont estérifiées par le même alcool (DEHP, DBP), dissymétriques où les deux fonctions acides sont estérifiées par des alcools différents (BBP), et non totalement définis lorsque les fonctions acides sont estérifiées par des alcools de type oxo (DINP, DIDP). Le tableau 2 récapitule les propriétés physico-chimiques des principaux phtalates. Ils sont très peu solubles dans l'eau et ont une affinité importante pour les graisses, ce qui contribue à leur accumulation dans l'environnement.

| R <sub>1</sub>                  | R <sub>2</sub>                  | Nom                         | Abréviation | N° CAS                   | Poids moléculaire | Log K <sup>a</sup> |
|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-------------|--------------------------|-------------------|--------------------|
| C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | Diéthyl phtalate            | DEP         | 84-66-2                  | 222.2             | 2.47 – 2.51        |
| C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>  | C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>  | Di (2-éthyl-hexyl) phtalate | DEHP        | 117-81-7                 | 390.6             | 7.5                |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>   | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>   | Dibutyl phtalate            | DBP         | 84-74-2                  | 278.3             | 4.57               |
| C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>   | C <sub>7</sub> H <sub>7</sub>   | Butylbenzyl phtalate        | BBP         | 85-68-7                  | 298.3             | 4.84               |
| C <sub>9</sub> H <sub>20</sub>  | C <sub>9</sub> H <sub>20</sub>  | Diisononyl phtalate         | DINP        | 28553-12-0<br>68515-48-0 | 418.6             | 8.8                |
| C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> | C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> | Diisodécyl phtalate         | DIDP        | 26761-40-0<br>68515-49-1 | 447.0             | 8.8                |

<sup>a</sup> Coefficient de partition eau/octanol

Tableau 2 : Identité des principaux phtalates <sup>[16]</sup>

## 2. Utilisation des phtalates

Les phtalates sont produits et utilisés depuis une cinquantaine d'années. La production mondiale de phtalates n'a cessé de croître pour passer de 1,8 million de tonnes en 1975 à 4,3 millions de tonnes en 2006. Le quart de cette production est représenté par le DEHP qui entre dans la composition finale du polychlorure de vinyle (PVC) auquel il confère toute la flexibilité voulue et facilite sa mise en forme. En France, on estimait en 2005 que ce composé était produit à hauteur de 60 000 tonnes par an à Chauny dans l'Aisne, soit 10 % de la production européenne <sup>[17]</sup>.

Selon l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), les phtalates se retrouvent dans notre environnement quotidien via les aliments (lait, fromage, viande, etc.), suite à leur migration depuis les emballages, les cosmétiques (parfums, déodorants, shampoings, etc.) et les produits de santé. Certains dispositifs médicaux représentent pour certains sous-groupes de population une source d'exposition importante aux phtalates, principalement au DEHP. Les personnes principalement touchées par cette exposition sont les hémodialysés, les donneurs et receveurs de plaquettes et les enfants prématurés <sup>[18; 19]</sup>. L'European Chemicals Bureau estimait en 2008 que l'exposition chez les hémodialysés adultes et chez les nouveau-nés transfusés pouvait atteindre 3,1 mg/kg pc/jour et 1,7 mg/kg pc/jour, respectivement.

Le tableau 3 présente les principaux phtalates et leur utilisation :

| Phtalates | Utilisation  |
|-----------|--|
| DEP       | Cosmétiques, solvants, médicaments   |
| DEHP      | Câbles électriques, films plastiques, revêtements, matériel médical                      |
| DBP       | Emballage, cosmétiques, encres, colles et adhésifs, médicaments                          |
| BBP       | Revêtements de sol, matériaux d'isolation, traitement du cuir et des textiles            |
| DINP      | Câbles électriques, revêtements, industrie automobile, semelles, emballages alimentaires |
| DIDP      | Câbles électriques, revêtements, peintures, matériel médical                             |

*Tableau 3 : Utilisation des principaux phtalates* <sup>[16]</sup>

Concernant les médicaments, les phtalates sont principalement utilisés comme plastifiant pour l'enrobage gastro-résistant des comprimés ou l'enrobage des formes pharmaceutiques à libération prolongée. Ainsi, dans un communiqué de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) en juillet 2013, cinq phtalates ont été répertoriés comme excipient dans les spécialités pharmaceutiques : le phtalate de dibutyle, le phtalate de diéthyle, l'acétate phtalate de polyvinyle (PVAP), le phtalate d'hypromellose (HPMCP), et l'acétate phtalate de cellulose (CAP) <sup>[20]</sup>. Ces cinq phtalates ont également été répertoriés par l'Agence européenne du médicament (EMA) comme étant les plus utilisés dans les médicaments mis sur le marché européen <sup>[21]</sup>.

### **3. Exposition de la population**

L'exposition humaine aux phtalates est très importante du fait de l'augmentation des niveaux de production au cours des dernières décennies. Ainsi, à partir de différents scénarios, Wormuth *et al.* (2006) ont comparé les expositions journalières aux huit principaux phtalates en fonction de l'âge et du sexe <sup>[22]</sup>. Les résultats sont reportés dans le tableau 4.

Les valeurs obtenues montrent une exposition globalement plus élevée chez les enfants que chez les adultes (valeurs exprimées en fonction du poids corporel), mais peu de différences entre hommes et femmes.

| Phtalates | Enfants<br>0 – 12 mois<br>(5,5 kg) |        | Enfants<br>1 – 3 ans<br>(13 kg) |        | Enfants<br>(4 – 10 ans)<br>(27 kg) |       | Femme<br>(18 -80 ans)<br>(60 kg) |        | Homme<br>18 – 80 ans<br>(70 kg) |       |
|-----------|------------------------------------|--------|---------------------------------|--------|------------------------------------|-------|----------------------------------|--------|---------------------------------|-------|
|           | Moy                                | Max    | Moy                             | Max    | Moy                                | Max   | Moy                              | Max    | Moy                             | Max   |
| DEP       | 3,48                               | 19,74  | 1,49                            | 8,31   | 0,76                               | 4,44  | 1,43                             | 64,93  | 1,15                            | 50,94 |
| DEHP      | 16,16                              | 135,28 | 6,31                            | 62,10  | 1,97                               | 17,44 | 2,54                             | 14,71  | 2,85                            | 16,32 |
| DBP       | 7,60                               | 44,92  | 2,55                            | 25,42  | 1,23                               | 17,01 | 3,53                             | 38,56  | 3,61                            | 18,57 |
| BBP       | 0,76                               | 7,56   | 0,31                            | 3,67   | 0,06                               | 1,24  | 0,27                             | 1,65   | 0,31                            | 1,89  |
| DINP      | 21,98                              | 135,02 | 7,07                            | 67,19  | 0,19                               | 5,61  | 0,00                             | 0,26   | 0,00                            | 0,29  |
| DIDP      | 1,43                               | 8,99   | 0,51                            | 4,24   | 0,02                               | 0,47  | 0,00                             | 0,08   | 0,00                            | 0,09  |
| DIBP      | 1,57                               | 5,58   | 0,68                            | 2,62   | 0,29                               | 1,25  | 0,41                             | 1,45   | 0,45                            | 1,61  |
| DMP       | 1,81                               | 23,46  | 0,76                            | 9,72   | 0,49                               | 6,28  | 0,22                             | 2,54   | 0,22                            | 2,68  |
| Σ         | 54,80                              | 380,57 | 19,68                           | 183,28 | 5,00                               | 53,73 | 8,42                             | 124,17 | 8,59                            | 92,38 |

Tableau 4 : Estimation de l'exposition journalière aux phtalates, exprimée en  $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{jour}$ , prenant en compte l'ensemble des voies d'exposition <sup>[22]</sup>

En France, l'étude pilote Elfe (Etude longitudinale depuis l'enfance), réalisée en octobre 2007 par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'Institut National des études démographiques, a été menée sur toutes les naissances survenues du 1<sup>er</sup> au 4 octobre 2007 auprès de 30 maternités françaises en Seine-Saint-Denis et région Rhône-Alpes <sup>[23]</sup>. 279 échantillons d'urine ont ainsi été collectés chez les mères en salle de naissance.

Les métabolites du DEHP, à savoir le MEHP et ses dérivés (5-OH-MEHP et 5-oxo-MEHP), ont été détectés dans plus de 95 % des échantillons d'urine. Les valeurs médianes des concentrations étaient de 50,7  $\mu\text{g}/\text{L}$  en 5-OH-MEHP, de 28,3  $\mu\text{g}/\text{L}$  en 5-oxo-MEHP, de 13,7  $\mu\text{g}/\text{L}$  en MEHP.

Les biomarqueurs de phtalates ont été retrouvés chez plus de 90 % des mères, ce qui confirme le caractère ubiquitaire de ces substances dans l'exposition de la population. Lorsqu'on regarde la distribution des valeurs obtenues, on observe une variabilité des valeurs suggérant que ces concentrations peuvent être influencées par divers facteurs ou que les sources d'exposition sont multiples. De plus, les valeurs du MEHP et de ses métabolites plus élevées que celles de la littérature suggèrent une contamination récente du fait de la demi-vie courte de ces molécules. L'hypothèse d'une exposition au DEHP importante quelques heures avant les prélèvements urinaires semble être plausible, très probablement via le matériel médical (perfusions, poches urinaires). Il faut donc s'interroger très rapidement sur les conséquences d'une telle exposition aux phtalates des femmes enceintes et des nouveau-nés lors de longs séjours hospitaliers.

L'un des objectifs de la cohorte Elfe est d'ailleurs d'analyser ces expositions et d'évaluer leur impact sur la santé sur un échantillon de 20 000 enfants, nés en 2011 et suivis jusqu'à l'âge adulte. Suite aux recommandations de l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail) en 2009, à l'époque AFSSA, une campagne de sensibilisation pour un hôpital sans phtalates a débuté en 2010 avec en ligne de mire les dispositifs médicaux dans les maternités.

Une étude allemande publiée en 2009 rapporte les concentrations de 600 échantillons urinaires en métabolites du DEHP et d'autres phtalates (DBP, BBP, DINP, DIBP (Diisobutyl phtalate) pour des enfants de 3 à 14 ans <sup>[24]</sup>. Les métabolites ont été détectés dans 599 échantillons urinaires. Les auteurs ont observés une diminution de la concentration en métabolites en fonction de l'âge avec des concentrations en métabolites 3 à 5 fois plus élevées chez les enfants que chez les adultes analysés dans le même temps.

Des études montrent que l'exposition aux phtalates commence *in utero*. La présence de DEHP et de son métabolite, le MEHP, a été détectée dans le sang du cordon prélevé à la naissance chez 84 nouveau-nés dans le sud de l'Italie <sup>[25]</sup>. Les concentrations moyennes de DEHP et MEHP étaient respectivement de  $1,19 \pm 1,15 \mu\text{g/mL}$  et  $0,52 \pm 0,61 \mu\text{g/mL}$ .

Plus récemment, Wittassek *et al.* (2009) ont mesuré les concentrations de métabolites des principaux phtalates dans le liquide amniotique, récupéré au cours de 11 naissances par césarienne à l'hôpital de Münster en Allemagne, et dans l'urine des mères prélevée au moment de l'accouchement <sup>[26]</sup>. Les métabolites les plus abondants sont le MBP (médiane =  $7,8 \mu\text{g/L}$ ), le MIBP (médiane =  $4,2 \mu\text{g/L}$ ), le MBzP (médiane =  $1,9 \mu\text{g/L}$ ) et le MEHP (médiane =  $1,6 \mu\text{g/L}$ ) qui correspondent respectivement au DBP, DIBP, BBP et DEHP. La concentration en métabolites était supérieure dans les échantillons urinaires que dans le liquide amniotique. Avec ces résultats, les auteurs suggèrent que les phtalates et leurs métabolites sont en contact avec le fœtus, ce qui peut altérer sa santé. Des études supplémentaires sont donc nécessaires afin de déterminer le métabolisme des phtalates chez le fœtus, d'évaluer l'exposition des phtalates *in utero*, et leur effet potentiel sur le développement fœtal.

---

L'exposition de la population aux phtalates est majeure du fait de leur présence dans notre environnement quotidien. Bien que les valeurs d'exposition portent principalement sur le DEHP et qu'il ne constitue pas un phtalate majeur dans la composition des médicaments, des études ont tout de même montré une exposition de la population aux DEP et au DBP (largement présents dans les médicaments), et ce tout au long de la vie humaine puisqu'ils ont été détectés *in utero*, chez l'enfant et chez l'adulte, avec des concentrations supérieures chez l'enfant. Des données d'exposition concernant le PVAP, le HPMCP et le CAP ne sont pas disponibles à l'heure actuelle, signe très probablement d'une exposition mineure de la population.

---

## B. Les parabènes

### 1. Définition

Les parabènes sont des esters de l'acide 4-hydroxybenzoïque, présentant un cycle benzénique substitué en para (en position 1 et 4) par un groupement ester avec des chaînes alkyles de taille variable, comme le montre la figure 3. Les structures les plus courantes sont le 4-hydroxybenzoate de méthyle (méthyl parabène), d'éthyle (éthyl parabène), de propyle (propyl parabène), de butyle (butyl parabène), ou de benzyle (benzyl parabène).

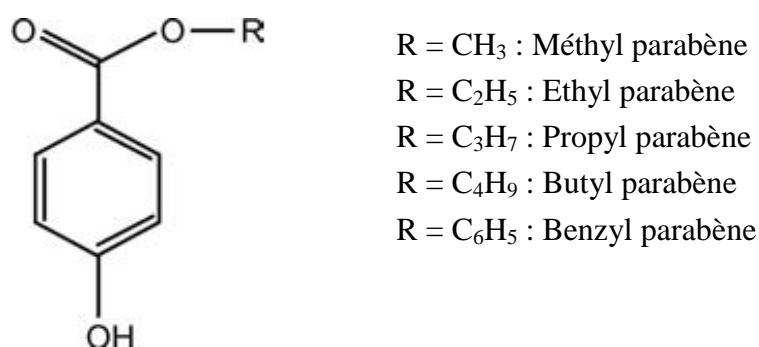


Figure 3 : Formule semi-développée des parabènes <sup>[16]</sup>

La solubilité dans l'eau des parabènes est assez faible, avec une moindre solubilité pour ceux possédant une grande chaîne latérale alkyle. Ils sont non dégradés à la température de cuisson des aliments.

Le tableau 5 récapitule les propriétés physico-chimiques des principaux parabènes :

| R                               | Méthyl                                     | Ethyl     | Propyl    | Butyl   |
|---------------------------------|--|-----------|-----------|---------|
| N° CAS                          | 99-76-7                                    | 120-47-8  | 94-13-3   | 94-26-8 |
| Désignation additif (ester/sel) | E218/E219                                  | E214/E215 | E216/E217 | -       |
| Masse molaire (g/mol)           | 152,05                                     | 166,06    | 180,08    | 194,09  |
| Point de fusion (°C)            | 131  | 116-118   | 96-98     | 68-69   |
| Point d'ébullition (°C)         | 270-280                                    | 297-298   | -         | -       |
| Solubilité dans l'eau à 25°C    | 0,25 %                                     | 0,17 %    | 0,05 %    | 0,02 %  |
| pKa                             | 8,17                                       | 8,22      | 8,35      | 8,37    |
| Apparence (à 25°C)              | Cristaux incolores sans odeur et sans goût |           |           |         |

Tableau 5 : Propriétés physico-chimiques des principaux parabènes <sup>[16]</sup>



Certains parabènes, notamment le méthyl parabène, existent à l'état naturel à de faibles concentrations dans les aliments tels que la mûre, l'orge, la fraise. Dans le corps humain, ils sont des précurseurs du coenzyme Q10 (ubiquinone). Les parabènes ont un large spectre d'activité sur les bactéries, les moisissures, les levures et les champignons, raison pour laquelle ils sont très largement utilisés, depuis 1920, comme conservateur dans les cosmétiques, les médicaments et les aliments. Ils sont efficaces à faible concentration et les mélanges de parabènes ont un effet synergique. De plus, l'activité antifongique croît avec l'allongement de la chaîne alkyle.

## 2. Utilisations des parabènes

Les composés de la famille des parabènes les plus couramment utilisés comme additifs alimentaires sont le méthyl parabène (E218) et son sel de sodium (E219), ainsi que l'éthyl parabène (E214) et son sel de sodium (E215). Leur emploi est régi par la Directive Européenne 95/2/CE du 20 février 1995 concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants.

Les parabènes les plus utilisés en cosmétique sont le méthyl parabène, l'éthyl parabène, le propyl parabène, le butyl parabène et l'isobutyl parabène. La directive 76/768/CEE du 27 septembre 1976, concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques, régit l'utilisation des parabènes dans les produits cosmétiques et fixe leur emploi à 0,4 % (en acide) pour un ester et 0,8 % (en acide) pour les mélanges d'esters.

Dans les médicaments, le méthyl et le propyl parabène sont principalement utilisés <sup>[27]</sup>. Ils sont le plus souvent associés afin d'élargir leur spectre de conservation et abaisser leurs concentrations respectives. L'éthyl et le butyl parabène ne sont présents que dans quelques spécialités. D'après un article paru dans le journal *Le Monde* en mai 2011, environ 400 spécialités pharmaceutiques contenaient des parabènes sous forme de base ou de sel sodique <sup>[28]</sup>. Globalement, il s'agit dans 70 % des cas de formes administrées par voie orale (formes liquides de type sirop ou solides de type comprimé) et 13 % des cas de formes par voie cutanée. Les concentrations efficaces utilisées dans les formes orales sont comprises entre 0,01 et 0,1 % en fonction du type de parabène.

Le tableau 6 résume les différentes utilisations des parabènes :

| Substances                 | Usages   |
|----------------------------|--|
| Méthyl parabène            | Additifs alimentaires (E218), cosmétique, médicament |
| Ethyl parabène             | Additif alimentaire (E214), cosmétique               |
| Propyl parabène            | Cosmétique, médicament                               |
| Isopropyl parabène         | Additif alimentaire (E214), cosmétique               |
| Butyl et Isobutyl parabène | Cosmétique   |

Tableau 6 : Principaux parabènes et leur usage <sup>[16]</sup>

### 3. Exposition de la population

Du fait de leur présence dans de nombreux produits utilisés quotidiennement par la population, on peut suggérer que l'exposition aux parabènes est importante. Bien que les données d'exposition soient peu nombreuses, des études ont révélé la présence de parabènes dans le corps humain :

- ✓ Soni *et al.* (2005) ont testé l'exposition aux parabènes de la population américaine <sup>[29]</sup>. L'exposition toutes sources confondues a été estimée à 75,78 mg/jour (ou 1,26 mg/kg/jour pour un individu de 60 kg). Les cosmétiques représentaient environ 50 mg et les produits pharmaceutiques environ 25 mg.
- ✓ En 2003, une étude a révélé la présence de méthyl parabène dans le sang de cordon et le lait maternel <sup>[30]</sup>.
- ✓ En 2004, l'équipe de Philippa Darbre avait mis en évidence cinq parabènes les plus utilisés dans la graisse de carcinomes mammaires provenant de mastectomies <sup>[31]</sup>. Cette découverte avait provoqué une vive réaction internationale, malgré des défaillances quant à la méthodologie de l'étude, et avait amené les autorités sanitaires à se pencher sur le rôle des parabènes dans l'apparition des cancers hormono-dépendants.
- ✓ Ye *et al.* (2006) ont proposé une quantification urinaire des parabènes (libres ou conjugués) comme biomarqueur spécifique de leur exposition <sup>[32]</sup>. Ainsi, Calafat *et al.* (2010) ont étudié l'exposition au méthyl, éthyl, propyl, et butyl parabènes de la population générale des États-Unis (personnes âgées de 6 ans et plus) entre 2005 et 2006 <sup>[33]</sup>. L'analyse a porté sur 2 548 échantillons urinaires. Le méthyl parabène et le propyl parabène ont été détectés dans 99,1 % et 92,7 % des échantillons respectivement, l'éthyl dans 42,4 % et le butyl dans 47 %. La concentration médiane du méthyl parabène était de 63,5 µg/L et celle du propyl parabène de 8,7 µg/L. Les adolescentes et les femmes adultes avaient des concentrations significativement plus fortes que les adolescents et hommes adultes.

- ✓ Frederiksen *et al.* (2010) ont mesuré les concentrations de cinq parabènes (méthyl, éthyl, propyl, butyl et benzyl parabènes) dans l'urine, le plasma et le liquide séminal de 60 hommes danois en bonne santé <sup>[34]</sup>. En plus d'avoir mis en évidence la présence des cinq parabènes dans les échantillons urinaires (98 % des échantillons pour le méthyl et propyl parabènes), ce qui corroborent les résultats de l'étude précédente, le méthyl et le propyl parabènes ont été détectés dans la majorité des échantillons de plasma et de liquide séminal (médianes dans le plasma : 1,53 et 0,32 µg/L ; dans le liquide séminal : 1,99 et 0,68 µg/L, respectivement pour ces 2 parabènes).
  
- ✓ Schlumpf *et al.* (2010) ont recherché la présence de parabènes dans le lait maternel pour trois cohortes (2004, 2005, 2006) d'un total de 54 couples mères-enfants <sup>[35]</sup>. Le méthyl, éthyl et propyl parabènes non conjugués ont été détectés dans 15 à 34 % des échantillons de lait dégraissé (moyenne respectivement : 2,18, 1,26 et 1,42 µg/L). Le butyl parabène était non détectable. Les auteurs suggèrent que les parabènes les plus lipophiles comme le butyl parabène sont associés principalement aux lipides du lait.

---

Les parabènes sont largement présents dans notre environnement tout comme les phtalates voire davantage, ce qui implique une forte exposition de la population. Des données à ce sujet sont d'ailleurs disponibles avec la confirmation de traces au sein de notre organisme.

Ainsi le méthyl et propyl parabènes, principaux parabènes entrant dans la composition des médicaments, ont été retrouvés chez les enfants comme chez les adultes, aussi bien dans le lait maternel que dans le liquide séminal, le sang de cordon ou encore dans le plasma. Une étude américaine a même montré que la source médicamenteuse représentait plus de 30 % de l'exposition de la population générale aux parabènes, derrière les cosmétiques.

De plus, leur présence dans des cellules cancéreuses mammaires interroge quant à leur rôle dans le développement de certaines catégories de cancers.

---

Face à cette exposition importante de la population, et malgré les doses relativement faibles retrouvées au sein des divers organes du corps humain, nous devons évaluer la toxicité de ces deux familles chimiques. Le but étant de déterminer si un danger pour la santé est prévisible.

### **III. Phtalates et parabènes : évaluation de la toxicité**

#### **A. Toxicocinétique**

Afin de mieux comprendre la toxicité de ces deux familles chimiques chez l'animal et l'homme, nous étudierons dans un premier temps leur comportement et leur devenir au sein de l'organisme.

##### **1. Rappels**

La toxicocinétique a pour objet l'étude du devenir des substances dans l'organisme selon quatre phases : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination. L'absorption, la distribution et le métabolisme d'une substance chimique peut permettre de prévoir son mode d'action toxique, ou d'envisager une éventuelle surveillance biologique de l'exposition.

##### **a) Absorption**

C'est un ensemble de processus par lequel une substance pénètre dans l'organisme en passant de son site d'absorption à la circulation générale. L'absorption varie en fonction de la nature chimique du xénobiotique et de la voie d'administration. Les différentes voies d'absorption passent par :

- **Le tractus gastro-intestinal**

Les substances étrangères qui traversent la muqueuse gastro-intestinale pénètrent dans le flux sanguin. La quantité absorbée dépend du site de passage (bouche et œsophage, estomac, intestin, colon et rectum) avec une absorption importante au niveau de l'estomac et de l'intestin.

- **Le tractus respiratoire**

L'absorption d'une substance inhalée a lieu tout au long de ce tractus. Elle est fonction de la ventilation, de la solubilité de la substance et de la taille des particules dans le cas d'un aérosol.

- **La peau**

Les substances peuvent pénétrer à travers l'épiderme par simple diffusion, les composés polaires (hydrosolubles) passent à travers la couche kératinisée hydratée, les composés non polaires (liposolubles) se dissolvent et diffusent à travers les matériaux lipidiques entre les filaments de kératine. Le degré d'hydratation de la peau, l'altération de l'épiderme, la température ou la présence de solvant augmentent la pénétration des composés.

Il existe des différences d'absorption cutanée selon la zone corporelle et selon les espèces (le singe, le porc et le cobaye sont souvent similaires à l'homme).

### **b) Distribution**

Les substances absorbées sont distribuées dans l'organisme selon un modèle monocompartimental ou bicompartimental. Le modèle à un compartiment est appliqué à une substance qui est introduite, distribuée instantanément dans tout l'organisme et éliminée en quantités proportionnelles à la charge corporelle. La plupart des substances chimiques qui sont absorbées dans l'organisme, suivent une cinétique qui comporte au moins deux compartiments : le produit pénètre et se distribue dans le premier (en général le sang) puis passe dans un autre (foie, reins) d'où il est éliminé pour repasser éventuellement dans un troisième. La concentration dans le premier compartiment diminue avec le temps, dans les autres elle augmente, atteint un maximum puis diminue. Les organes les plus vascularisés (foie, rein, cœur, cerveau) reçoivent le plus de substance. Les os et le tissu adipeux, peu vascularisés, servent de stockage.

### **c) Métabolisme**

C'est un processus, généralement enzymatique, par lequel une substance chimique est transformée en une autre (métabolite) à l'intérieur de l'organisme.

La majorité des transformations métaboliques donne naissance à des composés plus polaires, donc plus aisément excrétables par les voies urinaire et biliaire, et par conséquent moins toxiques (détoxication). Cependant, il arrive qu'un des produits de la biotransformation soit plus réactif et mieux à même de se fixer sur les molécules-cibles, donc plus toxique (bioactivation).

Les réactions de biotransformation sont classées en réactions de phase I ou de phase II : les réactions de la phase I modifient le composé en lui ajoutant une structure fonctionnelle (oxydation, réduction, hydrolyse, acétylation), les réactions de la phase II le conjuguent avec une autre substance (sulfates, acide glucuronique, glutathion, acides aminés).

Les enzymes de biotransformation sont largement réparties dans le corps, cependant le foie est l'organe de transformation le plus important par sa forte concentration en enzymes. Les reins et les poumons représentent 10 à 30 % de la capacité hépatique. Une faible capacité existe dans la peau, les intestins, les testicules et le placenta.

### **d) Elimination**

La vitesse d'élimination d'un composé hors de l'organisme joue un rôle essentiel dans sa toxicité. Quand une substance toxique ou ses métabolites sont rapidement excrétés, ils ne se concentrent pas et n'endommagent pas des cellules essentielles.

Plusieurs voies d'excrétion existent dont les plus importantes sont l'urine, les fèces et l'air expiré. L'excrétion urinaire ou fécale d'une substance est fortement affectée par ses propriétés physiques (poids moléculaire), sa fixation éventuelle aux protéines plasmatiques et sa polarité. Les substances ionisées excrétées par les reins restent dans l'urine, les substances liposolubles peuvent être réabsorbées et retourner dans la circulation sanguine. Un paramètre important est la demi-vie d'élimination qui correspond au temps nécessaire à la réduction de 50 % de la substance durant la phase d'élimination.

## **2. Devenir des phtalates**

Le but de ce travail étant de déterminer si les phtalates utilisés dans les médicaments représentent un danger pour la santé, nous nous focaliserons sur les cinq phtalates répertoriés par l'ANSM et l'EMA : le DEP, le DBP, le PVAP, le HPMCP et le CAP.

### **a) DEP**

#### **• Absorption**

Chez le rat, le DEP est efficacement absorbé par voie orale (85 à 93 %) et par voie cutanée (environ 50 %).

#### **• Distribution**

Une fois absorbé, il se distribue largement dans l'organisme, sans toutefois s'y accumuler, et il a été montré qu'il traversait, avec ses métabolites, la barrière placentaire.

#### **• Métabolisme**

Le DEP est hydrolysé en phtalate de monoéthyle (MEP), son principal métabolite, par des estérases présentes dans la peau, le foie, les muqueuses digestives et respiratoires. Ce métabolisme est qualitativement semblable chez l'humain et les rongeurs.

#### **• Elimination**

Chez le rat, le DEP absorbé par voie orale est majoritairement éliminé en 24 heures dans les urines sous forme de MEP libre ou glucuroconjugué (67 - 70 % de la dose), d'acide phtalique (8 - 9 % de la dose) et sous forme inchangée (0,1 - 0,4 % de la dose). Après une semaine, l'excrétion est de 85 à 93 % après une administration par voie orale chez le rat, alors qu'elle n'atteint pas 50 % lors d'une application cutanée <sup>[36]</sup>.

## **b) DBP**

### **• Absorption**

Chez le rat, l'administration par voie orale de DBP radioactif indique une bonne absorption par le tractus gastro-intestinal. La pénétration cutanée est rapide chez le rat contrairement à celle chez l'homme.

### **• Distribution**

Aucune accumulation significative dans l'organisme n'a été mise en évidence après administration par voie orale et par voie cutanée de DBP radioactif chez le rat. Le passage transplacentaire du DBP et de ses métabolites a été mis en évidence, avec des taux placentaires et embryonnaires mesurés correspondant au tiers du taux plasmatique retrouvé chez la mère.

### **• Métabolisme**

Le DBP est majoritairement hydrolysé en monobutyl phtalate (MBP) par une lipase pancréatique et une estérase de la muqueuse intestinale. Il existe six métabolites secondaires formés à partir du MBP. Le métabolisme chez le rat semble être identique à celui de l'homme d'après des études comparatives *in vitro* montrant des taux d'hydrolyse par les lipases intestinales similaires chez le rat, le babouin et l'homme.

### **• Elimination**

Elle est principalement urinaire car plus de 90 % d'une dose administrée oralement à des rats sont éliminées en 24 à 48 heures par voie urinaire, avec le MBP-glucuronide comme métabolite majoritaire. Chez le rat, sept jours après une exposition cutanée, près de 60 % de la dose administrée ont été retrouvés dans les urines et seulement 12 % dans les fèces<sup>[37]</sup>.

## **c) PVAP – HPMCP – CAP**

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible à l'heure actuelle.

### **3. Devenir des parabènes**

Au même titre que pour les phtalates, nous allons étudier le devenir dans l'organisme des parabènes qui entrent dans la composition des médicaments. Nous nous focaliserons donc sur quatre parabènes : le méthyl, éthyl, propyl et butyl parabènes.

## a) Chez l'animal

### • Absorption

Aubert *et al.* (2012) ont étudié l'absorption du méthyl et propyl parabènes après une administration unique par voie orale à des rats à la dose de 100 mg/kg <sup>[38]</sup>. Celle-ci est rapide car il a été observé un pic de concentration dans le sang entre 30 minutes et 1 heure, et presque complète (88 à 95 % de la dose).

Jewell *et al.* (2007) ont remarqué que le mini porc constituait un meilleur modèle que le rat pour l'étude de l'absorption des parabènes par voie cutanée, remettant ainsi en cause les résultats de nombreuses études <sup>[39]</sup>. Les parabènes sont absorbés au niveau de la peau et peuvent être métabolisés. Le taux de pénétration cutanée augmente avec leur degré de liposolubilité, et donc avec la longueur de la chaîne alkyle.

### • Distribution

Après absorption par voie orale, les parabènes se distribuent dans l'organisme sans s'y accumuler.

### • Métabolisme

Quelle que soit l'espèce étudiée, les parabènes sont très rapidement métabolisés par voie orale et cutanée, et conduit à l'hydrolyse de ces derniers en acide para-hydroxybenzoïque (PABA) qui est le métabolite principal, comme présenté dans la figure 4. Ce métabolite peut être ensuite conjugué notamment avec la glycine, l'acide glucuronique ou le sulfate pour former l'acide para-hydroxyhippurique, le glucuronide para-hydroxybenzoïque ou le sulfate para-carboxyphényle.

### • Elimination

Leur excrétion est très rapide et principalement urinaire car divers métabolites sont présents dans l'urine dans l'heure suivant l'administration (plus de 90 % de la dose excrétée) <sup>[40]</sup>.



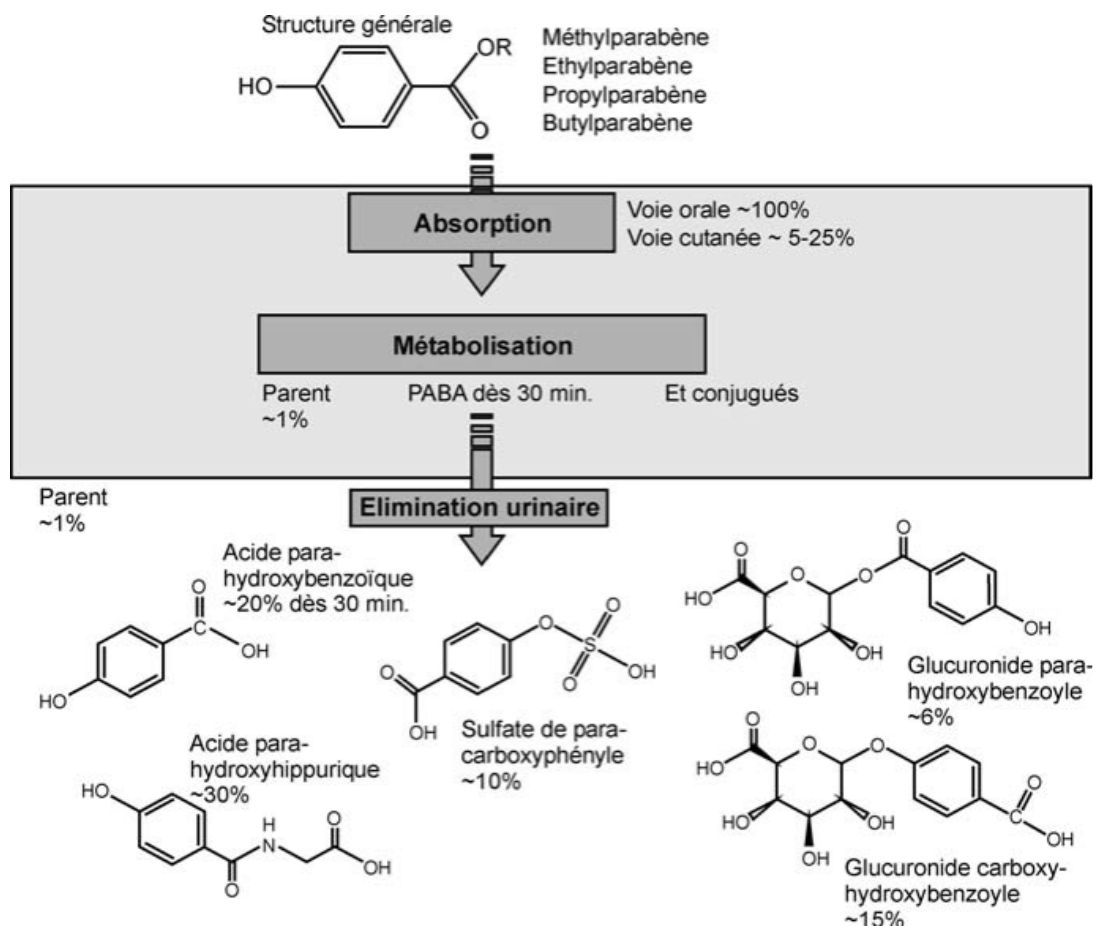


Figure 4 : Schéma métabolique des parabènes chez les animaux de laboratoire <sup>[16]</sup>

## b) Chez l'homme

Le faible nombre d'études réalisées chez l'homme montre des résultats similaires à ceux observés chez les animaux. Après administration par voie orale, l'absorption est rapide <sup>[40]</sup>. Par voie cutanée, il semblerait que l'absorption soit favorisée par l'augmentation de la taille de la chaîne latérale des parabènes, qui augmente leur liposolubilité <sup>[41]</sup>.

La métabolisation est importante. Une étude sur des volontaires humains indiquait que moins de 1 % d'une forte dose de butyl parabène appliquée sur la peau était absorbée intacte par celle-ci, impliquant donc une forte métabolisation au niveau cutané <sup>[42]</sup>.

Enfin, l'élimination des parabènes est importante avec l'acide para-hydroxybenzoïque comme métabolite majoritaire.

## B. Toxicité

### 1. Rappels

L'évaluation de la toxicité s'appuie sur des études qualitatives (non mesurables) ou quantitatives (mesurables) adéquates. Il existe plusieurs types d'études qui nous permettent d'évaluer les effets d'un toxique :

- ✓ les études épidémiologiques ;
- ✓ les études expérimentales *in vivo*, qui utilisent des animaux (rat et souris généralement) ;
- ✓ les études *in vitro*, effectuées sur des cultures de tissus ou des cellules ;
- ✓ les études théoriques par modélisation (structure-activité).

Il existe différentes formes d'intoxication, présentées dans le tableau 7, qui sont catégorisées en fonction de la fréquence d'administration et de la durée d'exposition :

| Forme d'intoxication | Fréquence d'administration | Durée de l'exposition |
|----------------------|----------------------------|-----------------------|
| AIGÛE                | Unique                     | < 24 heures           |
| SUBAIGÛE             | Répétée                    | ≤ 1 mois              |
| SUBCHRONIQUE         | Répétée                    | De 1 à 3 mois         |
| CHRONIQUE            | Répétée                    | > 3 mois              |

Tableau 7 : Les formes d'intoxication

#### a) La toxicité aiguë

La toxicité aiguë (à court terme) concerne l'ensemble des signes pathologiques qui suivent une exposition généralement unique, à forte dose. Les intoxications aiguës donnent généralement lieu à des effets brefs et réversibles, mais dans certains cas, elles peuvent conduire à la mort.

Pour déterminer la toxicité d'une substance, on détermine dans un premier temps sa dose létale 50 (DL<sub>50</sub>) : c'est la dose d'une substance pouvant causer la mort de 50 % d'une population animale dans des conditions expérimentales précises. Lorsqu'il s'agit d'un toxique qui est inhalé, on parlera alors de concentration létale 50 (CL<sub>50</sub>), pour exprimer la concentration du toxique dans l'air inspiré qui cause la mort de 50 % des animaux.

L'indice DL<sub>50</sub> sert à exprimer la toxicité aiguë en identifiant les symptômes de l'intoxication, et sert à comparer les substances entre elles quant à leur potentiel toxique. Il ne s'agit cependant que d'une valeur très limitée qui ne concerne que de la mortalité, et ne donne aucune information sur les mécanismes en jeu et la nature des lésions.

## **b) La toxicité chronique**

La toxicité chronique est la résultante d'une exposition prolongée à de faibles doses de xénobiotique. Certains effets néfastes peuvent survenir plusieurs semaines ou de nombreuses années plus tard. Ces effets peuvent être le résultat d'une exposition à plusieurs toxiques, souvent difficile à évaluer. L'évaluation de la toxicité aiguë ne permet pas de prédire ce type de toxicité. Des études destinées à évaluer la toxicité chronique doivent donc être effectuées et elles durent plusieurs mois ou années.

Les effets décrits chez l'homme proviennent soit de publications rapportant quelques cas, soit de résultats d'études épidémiologiques. Il s'agit alors le plus souvent d'études de cohortes (étude sur une population exposée comparée à une autre non exposée), parfois d'études dites cas-témoins (où l'on recherche certaines expositions chez des sujets présentant une certaine pathologie, ceci en comparaison à des témoins). La réalisation de tests de toxicologie sur des animaux de laboratoire par administration répétée permet de déterminer la dose quotidienne administrée en dessous de laquelle n'apparaît pas d'effets sur la santé. Cette dose permet de fixer ensuite des valeurs limites d'exposition garantissant l'absence de risque.

## **c) Effet mutagène**

Une mutation est une modification permanente du nombre ou de la structure du matériel génétique dans un organisme, qui aboutit à une modification des caractéristiques phénotypiques de l'organisme pouvant augmenter leur fréquence d'apparition. Le matériel génétique est le support de l'hérédité constitué par les gènes. Le génotype d'un organisme correspond à l'ensemble des gènes contenus dans les cellules d'un individu et qui déterminent les caractères apparents de cet individu (le phénotype).

Les altérations peuvent impliquer un gène unique (mutation génique), un ensemble de gènes ou un chromosome entier. Une substance génotoxique augmente l'apparition de mutations. Il en existe deux sortes :

- ✓ Les mutations germinales, qui endommagent l'ADN du spermatozoïde ou de l'ovule. Ces mutations sont transmises aux générations futures et peuvent être létales pour l'embryon ou le fœtus. Elles sont mises en évidence sur les cellules germinales par des tests réalisés *in vivo*.
- ✓ Les mutations somatiques, qui lèsent l'ADN de toutes les autres cellules, ne sont pas héréditaires. Elles entraînent la mortalité cellulaire, la transmission de la mutation aux cellules du même tissu ou même la cancérogenèse.

En effet, les mutations géniques et/ou chromosomiques sont susceptibles d'induire des cancers notamment lorsqu'elles touchent certains gènes « clés », comme ceux contrôlant la croissance cellulaire.

Plusieurs tests sont nécessaires afin d'évaluer le potentiel génotoxique d'une substance. En général, trois batteries de test sont réalisées avec des tests appartenant à des catégories différentes. Ces tests sont notamment des tests de mutations géniques *in vitro* sur bactérie (test d'Ames), des tests d'aberration chromosomique *in vitro* sur lymphocytes humains ou sur cellules germinales de rat, des tests de lésions de l'ADN (test des échanges de chromatides sœurs, test des comètes, etc.).

#### **d) Effet cancérigène**

La cancérogenèse est un processus complexe comprenant de multiples étapes de croissance et de différenciation anormale qui peut conduire au cancer. Il existe au moins deux étapes : l'initiation et la promotion. Lors de l'étape d'initiation, on va avoir apparition de mutations de gènes impliqués dans la croissance ou la différenciation. On aura une activation des oncogènes et une inactivation des anti-oncogènes. Au cours de la promotion, il y a une sélection et une expansion clonale des cellules transformées sous l'effet de facteurs de croissance et de leurs récepteurs. Une autre étape est la progression correspondant au cancer invasif.

L'étude du métabolisme de la substance peut mettre en évidence la formation d'un métabolite réactif capable d'interagir avec l'ADN. Une substance est cancérigène lorsqu'elle provoque une augmentation de l'incidence des tumeurs malignes ou une diminution du délai d'apparition des tumeurs. L'évaluation de ces effets repose essentiellement sur les résultats d'études à long terme chez l'animal et il est préférable de disposer de résultats sur deux espèces différentes. Les espèces préférées pour les tests de cancérogenèse sont le rat et la souris, l'étude doit en général couvrir la majeure partie de la durée de vie normale des animaux d'expérience, soit 24 mois environ.

#### **e) Effets sur la reproduction**

La toxicité pour la reproduction comprend l'altération des fonctions ou de la capacité de reproduction chez le mâle ou la femelle et l'induction d'effets néfastes non héréditaires sur la descendance. Elle peut être subdivisée en deux rubriques principales :

- **Effets sur la fertilité**

Cette catégorie comprend les effets néfastes sur la libido, le comportement sexuel, les différents aspects de la spermatogenèse ou de l'oogenèse ou sur l'activité hormonale ou la réponse physiologique qui perturberaient la capacité de fécondation, la fécondation elle-même ou le développement de l'ovule fécondé jusqu'à et y compris l'implantation.

- **Effets sur le développement**

Elle est considérée dans son sens le plus large, y compris tout effet perturbant le développement normal, aussi bien avant qu'après la naissance. Cela comprend les effets toxiques sur l'embryon (embryotoxicité) et le fœtus (fœtotoxicité) tels que :

- la mort ;
- la réduction du poids corporel ;
- le retard de croissance et de développement ;
- la toxicité pour les organes ;
- les anomalies structurelles (effets tératogènes) ;
- les anomalies fonctionnelles ;
- les anomalies péri- ou postnatales ;
- l'altération du développement mental ou physique après la naissance, jusqu'au et y compris le développement pubertaire normal.

L'embryon correspond à la première période de la vie intra-utérine de la fécondation à la fin de l'organogenèse (chez la femme, jusqu'au 3<sup>e</sup> mois de grossesse). Le fœtus correspond à la période de la vie intra-utérine comprenant la maturation fonctionnelle et la croissance jusqu'à la naissance (au-delà de 3 mois de grossesse chez la femme).

Des études appropriées (étude de fertilité sur une ou deux générations, étude de tératogenèse) permettent de mettre en évidence les effets toxiques sur la reproduction. Des NOAELs (*No Observable Adverse Effect Level*) et LOAELs (*Lowest observed Adverse Effect Level*) sont déterminées pour la fertilité, l'embryo- et la fœtotoxicité, la tératogenèse et les effets sur le nouveau-né. Les produits les plus préoccupants sont ceux qui provoquent des altérations de la reproduction, soit en l'absence d'effets toxiques, soit à des niveaux de doses proches des doses toxiques.

## **2. Toxicité des phtalates**

### **a) DEP**

- **Effet anti-androgénique**

Christen *et al.* (2010) ont montré que le DEP inhibait la liaison du dihydrotestostérone à son récepteur androgène ( $IC_{50} = 515 \mu M$ ), et est donc associé à un faible effet anti-androgénique<sup>[43]</sup>. En accord avec cette étude, une faible affinité de liaison pour les récepteurs aux androgènes a été reportée pour le DEP grâce à un test de liaison compétitive ( $IC_{50} = 0.84 mM$ )<sup>[44]</sup>. De plus, des chercheurs ont montré que le DEP ne possédait pas d'activité œstrogénique *in vitro*<sup>[45]</sup>.

- **Effets sur la fertilité**

Dans une étude de toxicité sur la reproduction sur 2 générations réalisée conformément aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL), chez le rat recevant un régime alimentaire contenant du DEP, Fujii *et al.* (2005) ont remarqué une augmentation significative du taux de spermatozoïdes anormaux aux doses de 3000 ppm (222 mg/kg/jour) et 15 000 ppm (1150 mg/kg/jour) chez les mâles F1, ainsi qu'une diminution des taux de testostérone sérique chez les mâles F0 exposés à 3000 ou 15 000 ppm <sup>[46]</sup>. Toutefois, ces observations n'ont pas conduit à des lésions histologiques des organes sexuels et n'ont pas été suivies d'effet en terme de capacité à se reproduire.

Une NOAEL pour la fertilité des mâles et des femelles de 15 000 ppm (1016 – 1375 mg/kg pc/jour) a été établie par les auteurs.

- **Effets sur le développement**

Dans cette même étude, Fujii *et al.* (2005) ont constaté une diminution significative de la croissance pondérale des petits mâles et femelles avant le sevrage dans les groupes F1 et F2 exposés *in utero* à 15 000 ppm. De plus, l'ouverture vaginale a été retardée chez les femelles F1 exposées *in utero* à 15 000 ppm.

Ainsi, une NOAEL pour le développement et la croissance des petits de 3000 ppm (environ 197 – 267 mg/kg pc/jour) a été établie par les auteurs.

Des études sur le développement embryo-fœtal réalisées chez le rat et la souris ont montré une réduction du poids des petits à la naissance, une diminution du nombre de petits à l'accouchement, et une augmentation de la fréquence de déformations squelettiques <sup>[47 ; 48 ; 49]</sup>.

- **Dose létale 50**

Des doses létales 50 ont été rapportées chez quelques animaux par différentes voies d'administration <sup>[50]</sup> :

DL<sub>50</sub> (porc de guinea, V.O) : 8,6 g/kg

DL<sub>50</sub> (souris, I.P) : 2,7 g/kg

DL<sub>50</sub> (souris, V.O) : 6,2 g/kg

DL<sub>50</sub> (rat, I.P) : 5,1 g/kg

DL<sub>50</sub> (oral, V.O) : 8,6 g/kg

## **b) DBP**

- **Effet anti-androgénique**

Dans une étude *in vitro* sur une lignée cellulaire humaine, le DBP a été associé à un effet anti-androgénique car il inhibait la liaison du dihydrotestostérone à son récepteur androgène (IC<sub>50</sub> = 74 µM) <sup>[43]</sup>. Le DBP ne possède pas d'effet œstrogénique *in vitro* <sup>[45]</sup>.

- **Effets sur la fertilité**

Howdeshell *et al.* (2008) ont montré que l'administration de DBP à des rates en gestation du 8<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour provoquait une diminution dose-dépendante de la production fœtale de testostérone à des doses supérieures à 300 mg/kg pc/jour <sup>[51]</sup>. Une réduction de la production de spermatozoïdes et une atrophie des testicules ont également été observées chez la souris et le rat exposés par l'alimentation au DBP <sup>[52]</sup>. Une LOAEL pour la fertilité de 52 mg/kg pc/jour a pu être établie.

- **Effets sur le développement**

Lee *et al.* (2004) ont établi une LOAEL de 2 mg/kg pc/jour suite à une étude de toxicité sur le développement où des rats ont reçu une alimentation contenant du DBP du 15<sup>e</sup> jour de gestation jusqu'à la fin de l'allaitement (21<sup>e</sup> jour) <sup>[53]</sup>. Les résultats suivants furent observés à la LOAEL : diminution du ratio des mâles à la naissance, diminution de la distance ano-génitale chez les mâles et rétention des mamelons. A l'âge adulte, des lésions de l'épididyme et des testicules furent observées ainsi qu'une diminution du nombre de spermatozoïdes dans les tubes séminifères.

Des études de toxicité sur le développement chez la souris et le rat exposés par l'alimentation au DBP ont montré une toxicité embry-fœtale (diminution des petits vivants par portée) et des malformations squelettiques et viscérales (cryptorchidisme, hypospadias) <sup>[52]</sup>. Une LOAEL pour le développement de 100 mg/kg pc/jour a été établie.

- **Dose létale 50**

Des doses létales 50 ont également été rapportées pour ce phtalate chez quelques animaux par différentes voies d'administration <sup>[54]</sup> :

DL<sub>50</sub> (souris, I.V) : 0,72 g/kg

DL<sub>50</sub> (souris, V.O) : 5,3 g/kg

DL<sub>50</sub> (rat, V.O) : 8,0 g/kg

DL<sub>50</sub> (rat, I.P) : 3,05 g/kg

### c) **PVAP**

Peu d'études ont été publiées dans la littérature scientifique sur la toxicité du PVAP <sup>[55]</sup>.

Le PVAP n'affecte pas négativement la fonction de reproduction chez le rat à la plus haute dose testée (1000 mg/kg pc/jour).

- **Effets sur le développement**

Des études sur le développement embry-fœtal chez le rat et la souris après consommation de PVAP par l'alimentation ont conduit à une diminution du poids et des déformations chez le

fœtus à 1000 mg/kg pc/jour chez le rat et à 500 mg/kg pc/jour chez le rongeur. Néanmoins, les déformations n'ont pas été considérées comme tératogènes.

Les NOAELs pour la toxicité embryo-fœtale sur le développement étaient de 200 et de 100 mg/kg pc/jour chez le rat et les rongeurs, respectivement. Dans le développement pré- et postnatal chez les rats, une diminution du nombre de rats vivants a été reportée à la NOAEL de 200 mg/kg pc/jour.

#### **d) HPMCP**

Très peu d'études de toxicité sur le développement et la reproduction sont disponibles. Des études de toxicité chronique et aiguë menées chez différentes espèces n'ont montré aucun effet sur les organes de reproduction <sup>[56 ; 57 ; 58 ; 59 ; 60]</sup>.

#### **e) CAP**

Il y a très peu d'études scientifiques publiées sur la toxicité du CAP <sup>[61 ; 62]</sup>.

Quatre groupes de 20 rats ont été alimentés quotidiennement pendant un an avec un régime alimentaire contenant 0, 5, 20 et 30 % de CAP, respectivement. Aucun effet toxique n'a été détecté chez le rat.

Il en a été de même avec les chiens où trois groupes de deux chiens ont été alimentés pendant un an avec une alimentation contenant 1, 4 et 16 grammes de CAP, respectivement. Aucun signe de toxicité n'a été découvert chez le chien.

---

En résumé, parmi les cinq phtalates utilisés dans les médicaments, des études de toxicité chez l'animal ont montré des effets néfastes pour trois d'entre eux : le DEP, le DBP et le PVAP. L'activité perturbatrice endocrinienne de ces trois phtalates se traduit par le fait qu'ils soient capables de bloquer le fonctionnement de certains récepteurs hormonaux. Ils posséderaient ainsi un effet antagoniste par liaison aux récepteurs des androgènes, mais leur activité mimétique sur les récepteurs œstrogéniques est faible. De plus, des effets néfastes sur le développement et la fertilité se sont vérifiés sur la génération F1 après une exposition *in utero*, avec des NOAEL et/ou LOAEL qui ont pu ainsi être établies.

Le DBP est déjà connu de l'Agence Européenne des produits chimiques (ECHA) pour sa toxicité. En effet, il entre déjà dans la classification REACH (enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques) qui répertorie les substances selon le niveau de risque pour l'homme et leur effet CMR (cancérogène, mutagène et reprotoxique). Ainsi, le DBP est classé :

✓ Repr. Cat. 2 ; R61 : forte présomption d'un risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant ;



✓ Repr. Cat. 3 ; R62 : préoccupations sur un risque possible d'altération de la fertilité, malgré des données insuffisantes.

Des données de toxicité chez l'animal concernant le DEP et le PVAP préoccupent les autorités sanitaires, même si un risque pour la santé humaine ne peut être affirmé pour le moment.

Etant donné le risque de ces trois phtalates pour la santé humaine, l'EMA a établi des doses journalières admissibles (DJA) dans les médicaments <sup>[21]</sup> :

✓ Pour le DEP, suite à l'étude de toxicité montrant des effets sur le développement (Fujii *et al.* 2005), une DJA de 4 mg/kg pc/jour a été établie en se basant sur une NOAEL de 197 mg/kg et des facteurs d'incertitude de 5 pour la variation inter-espèces (rat) et de 10 pour la variation intra-espèces. Ainsi, l'exposition quotidienne de DEP suite à la prise de médicaments ne doit pas excéder 4 mg/kg/jour.

✓ Suite aux effets sur le développement chez le rat mâle retrouvés dans l'étude de Lee *et al.* (2004), une DJA pour le DBP de 0,01 mg/kg pc/jour a été établie. Le calcul de cette DJA se base sur une LOAEL de 2 mg/kg pc /jour et des facteurs d'incertitude de 5 pour la variation inter-espèces (rat), de 10 pour la variation intra-espèces, et de 4 du fait que la NOAEL n'a pas été déterminée. Par conséquent, la quantité de DBP contenue dans les médicaments doit correspondre à une DJA de 0,01 mg/kg/jour. Nous pouvons noter que la valeur de cette DJA est en accord avec la dose tolérable quotidienne (TDI « Tolerable daily intake ») établie par l'EFSA en se basant sur la même étude de Lee *et al.* (2004).

✓ Enfin, les données sur une augmentation de l'incidence des malformations fœtales dans des études de toxicité embryo-fœtale chez le rat, ont permis d'établir une DJA pour le PVAP de 2 mg/kg pc/jour. Des facteurs d'incertitude ont été appliqués : 5 pour la variation inter-espèces (rat), 10 pour la variation intra-espèces, et un facteur supplémentaire de 2 (pour compenser l'arrêt de l'exposition au 14<sup>e</sup> jour de gestation). Ainsi, la quantité de PVAP contenue dans les médicaments ne doit pas entraîner une exposition quotidienne supérieure à la DJA de 2 mg/kg/jour.

Aucune donnée concernant le HPMCP et le CAP n'indique une toxicité chez l'animal, ils ne constituent donc pas un risque potentiel pour la santé humaine.

---

### 3. Toxicité des parabènes

#### a) Chez l'animal mâle

- **Méthyl et éthyl parabènes : aucun effet néfaste observé**

Oishi *et al.* (2004) ont étudié les fonctions reproductives mâles chez 3 groupes de 8 jeunes rats Wistar (25-27 jours) exposés par l'alimentation pendant 2 mois au méthyl ou à l'éthyl parabène à environ 10 et 1000 mg/kg/jour <sup>[63]</sup>. Aucun effet n'a été observé sur les poids des organes reproducteurs, le nombre des spermatozoïdes, les concentrations sériques en LH, FSH et testostérone.

En 2008, une étude menée par un consortium industriel visant à reproduire l'étude d'Oishi selon les BPL, a confirmé l'absence d'effet sur les organes reproducteurs mâles après administration de méthyl parabène par voie orale chez le rat juvénile <sup>[64]</sup>.

- **Propyl parabène : des effets sur la spermatogénèse controversés**

Oishi *et al.* (2002b) ont mené une étude chez le rat juvénile (21 jours) exposé par l'alimentation (sans phyto-œstrogènes) au propyl parabène pendant 4 semaines à environ 10, 100 et 1000 mg/kg pc/jour <sup>[65]</sup>. Les auteurs ont mis en évidence :

- ✓ un effet sur la spermatogénèse avec une diminution de la quantité testiculaire et épидидymale de spermatozoïdes (environ 50 % des témoins à la plus forte dose) ;
- ✓ une diminution de la production journalière de spermatozoïdes dans tous les groupes (environ 70 % des témoins) ;
- ✓ une diminution dose-dépendante de la concentration sérique en testostérone.

Cette étude n'a pas permis à l'EFSA d'identifier de NOAEL et a subi de lourdes critiques par les agences sanitaires du fait qu'elle n'ait pas été réalisée selon les BPL, du faible nombre d'animaux utilisés, du manque de détails fournis, de variations importantes dans les poids des animaux et dans les dosages hormonaux <sup>[66]</sup>.

Face à ces effets sur la spermatogénèse constatés, de nouvelles études ont été menées afin de reproduire l'étude d'Oishi selon les BPL. Ainsi, une étude initiée par l'ANSM (à l'époque Afssaps) sur le rat juvénile, reproduisant les conditions de l'étude d'Oishi selon les BPL et les lignes directrices de la Food and Drug Administration (FDA) et de l'EMA pour les méthodes de validation, avec un nombre supérieur d'animaux, un niveau de dose et des critères d'évaluation supplémentaires a été lancée en 2012. Il s'avère que cette étude de toxicité ne confirme pas les effets sur la reproduction rapportés par Oishi. La NOAEL de cette étude a été établie à 1000 mg/kg/jour.

Une autre étude reproduit les conditions de l'étude d'Oishi selon les BPL <sup>[67]</sup>. Gazin *et al.* (2012) ont ainsi exposé 4 groupes de 20 rats juvéniles Wistar (21 jours) par l'alimentation au

propyl parabène à 3, 10, 100 ou 1000 mg/kg/jour pendant 2 mois. Un groupe témoin de 20 rats recevait un placebo. Il n'a pas été observé ni d'effets sur la spermatogenèse ni d'effets cliniques dans aucun des groupes tout au long de l'étude (mortalité, maturation sexuelle, poids des organes, dosage sérique en LH, FSH et testostérone, quantité et motilité des spermatozoïdes). Une NOAEL de 1000 mg/kg/jour a été établie.

En prenant en compte les études de toxicité menées selon les BPL, il n'a pas été observé d'effets sur la fertilité chez le rat mâle. Une NOAEL de 1000 mg/kg/jour pour la toxicité sur la fertilité a été établie.

- **Butyl parabène : des résultats controversés**

Dans son avis de 2005, le Scientific Committee on Consumer Products (SCCP) mentionnait une NOAEL de 2 mg/kg/j pour le butyl parabène, sur la base d'une étude courte menée par Fisher *et al.* (1999) <sup>[68]</sup>. Dans cette étude, des rats Wistar recevaient 2 mg de butyl parabène par voie sous-cutanée du 2<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour postnatal. Après un examen qui avait lieu au 18<sup>e</sup>, 25<sup>e</sup>, 35<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> jour, aucune anomalie du poids des testicules ou des cellules épithéliales des canaux testiculaires efférents n'était notée.

Oishi a étudié les effets du butyl parabène chez le rat Wistar (Oishi, 2001) <sup>[69]</sup> et la souris (Oishi, 2002a) <sup>[70]</sup>. Dans la première étude, le butyl parabène (10, 100 et 1000 mg/jour environ) est donné dans le régime alimentaire du jeune rat mâle (21 jours) pendant 8 semaines. Une diminution dose-dépendante de la production spermatique journalière dans les testicules et une réduction de la réserve épидидymaire ont été observées dans tous les groupes. Aux doses de 100 et 1000 mg/jour, des concentrations plus faibles en testostérone sérique ont également été observées, ainsi qu'une diminution du poids de l'épididyme et du poids des vésicules séminales à la dose la plus forte.

Dans la seconde étude, le butyl parabène (environ 14,4, 146 et 1504 mg/kg/jour) est donné dans l'alimentation à des souris mâles « Crj : CD-1 » (4 semaines) pendant 10 semaines. Aucun effet n'était noté sur le poids de la prostate, des vésicules séminales et des glandes préputiales, mais le poids de l'épididyme était significativement augmenté à la dose la plus forte. Une diminution dose dépendante des spermatides dans les tubes séminifères était observée, ainsi qu'une diminution de la testostérone sérique à la plus forte dose.

Cependant, l'étude récente sur le butyl parabène chez le rat <sup>[64]</sup>, reproduisant l'étude d'Oishi, et menée dans des conditions expérimentales satisfaisantes, a montré l'absence d'effet sur les organes reproducteurs mâles.

De même que pour le propyl parabène, aucun effet sur les organes reproducteurs mâles n'a été observé si on prend en compte l'étude chez le rat menée selon les BPL.

## **b) Chez l'animal femelle**

### **• Activité œstrogénique des parabènes**

Afin de tester la capacité des parabènes à induire une réponse de type œstrogénique sur un organe sensible à cette stimulation hormonale, on utilise des rates immatures ou ovariectomisées, et donc dépourvues d'exposition endogène aux œstrogènes. Les parabènes ont été testés dans plusieurs études utilisant ces tests, mais ont montré des résultats variables : des effets utéro-trophiques, qui se traduisent par la prolifération des cellules de l'endomètre, ont été démontrés dans au moins une étude pour chacun des parabènes et pour son métabolite majoritaire, le PABA, mais l'absence d'effet a également été démontré au moins une fois.

Boberg *et al.* (2010) rapportent les résultats de l'ensemble de ces études et considèrent que globalement, les parabènes ont un effet œstrogénique dans ce test <sup>[71]</sup>. Néanmoins, l'activité œstrogénique des parabènes apparaît à des doses 1000 à 6000 fois supérieures à celles du ligand naturel, 17 $\beta$ -œstradiol.

Vo *et al.* (2010) ont cherché à évaluer l'effet œstrogénique des parabènes chez des jeunes rates femelles, exposées par l'alimentation au méthyl, éthyl, propyl, isopropyl, butyl et isobutyl parabènes à environ 62,5, 250 et 1000 mg/kg, du 21<sup>e</sup> au 40<sup>e</sup> jour après la naissance <sup>[72]</sup>. Il n'a pas été observé d'effet avec le méthyl parabène, tandis que le propyl parabène semble induire une hypertrophie du myomètre, sans effet sur le poids de l'utérus, à la NOEL (*No Observed Effect Level*) de 250 mg/kg.

Prusakiewicz *et al.* (2007) ont proposé une hypothèse concernant l'activité œstrogénique des parabènes <sup>[73]</sup>. Les auteurs ont rapporté que les parabènes inhibaient les sulfotransférases de la peau humaine et des kératinocytes. Ces enzymes participaient au métabolisme des œstrogènes, leur inhibition pourrait donc conduire à une augmentation du taux des œstrogènes endogènes. Dans cette étude, l'inhibition des sulfotransférases augmentent en fonction de la longueur de la chaîne, ainsi, le butyl parabène possédait la plus forte activité inhibitrice.

### **• Affinité de liaison aux récepteurs des œstrogènes**

Dès 1998, Routledge *et al.* ont mis en évidence la capacité des parabènes à se lier aux récepteurs œstrogéniques <sup>[74]</sup>. Les parabènes ont cependant une capacité de liaison aux récepteurs 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 17 $\beta$ -œstradiol. Ainsi, l'affinité de liaison relative (RBA) mesurée croit avec la longueur de la chaîne (méthyl < éthyl < propyl < butyl). Cette étude a également montré que le métabolite PABA n'a pas d'affinité avec les récepteurs aux œstrogènes.

De nombreuses études ont étudié l'affinité des parabènes pour les récepteurs aux œstrogènes dans le test de prolifération des cellules issues de la lignée tumorale mammaire MCF-7. Les

parabènes stimulent la prolifération des cellules tumorales en exerçant un effet agoniste sur les récepteurs aux œstrogènes, mais à des concentrations en parabènes 10 000 à 1 000 000 de fois supérieures que celles en 17β-œstradiol <sup>[74]</sup>. Une autre étude confirme la prolifération des cellules tumorales MCF-7 par les parabènes, mais avec une capacité de stimulation 10 000 à 10 000 000 fois inférieure au 17β-œstradiol. L'activité œstrogénique augmente dans l'ordre méthyl < éthyl < propyl < butyl < isopropyl < isobutyl parabènes. A noter que les RBA sont similaires pour les récepteurs alpha et beta (Er<sub>α</sub> et Er<sub>β</sub>) <sup>[75]</sup>.

- **Signe de précocité**

Kang *et al.* (2002) <sup>[76]</sup> ont testé l'effet de l'exposition chez les nouveau-nés femelles (rate Sprague-Dawley) après administration de 100 et 200 mg/kg pc/jour de butyl parabène par voie sous-cutanée à la rate gestante du 6<sup>e</sup> jour de gestation au 20<sup>e</sup> jour après la naissance (période d'allaitement). Les auteurs ont observé une ouverture vaginale précoce chez les rates de la portée.

**c) Etudes chez l'homme : effet sur la fonction de reproduction masculine**

Meeker *et al.* (2010) ont récemment étudié les taux urinaires de méthyl, propyl, butyl parabènes chez une centaine d'hommes consultants pour infertilité et ont analysé les relations avec les taux sériques d'hormones et les paramètres du sperme ainsi que les dommages de l'ADN des spermatozoïdes (essai de la comète) <sup>[77]</sup>. Dans les échantillons d'urine, 100 % contenaient du méthyl, 92 % du propyl et 32 % du butyl parabène. Seul le butyl parabène est significativement (p = 0,03) associé aux dommages de l'ADN, avec une relation dose-dépendante observée avec la fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes.

**d) Etudes chez la femme : parabènes et cancer du sein**

Des études épidémiologiques ont étudié le lien possible entre l'utilisation de déodorants, susceptibles de contenir des parabènes, et la survenue de cancers du sein. Mirick *et al.* (2002) n'ont pas montré une augmentation significative du risque de cas de cancer du sein à travers une étude cas-témoins composée de 813 cas (malades) et 793 témoins <sup>[78]</sup>.

Toutefois, McGrath (2003) affirme, dans une étude de cohorte comportant 437 femmes ayant survécu à un cancer du sein, que la fréquence et l'usage précoce de déodorant après rasage des dessous de bras était associé à l'âge précoce d'apparition du cancer du sein <sup>[79]</sup>.

C'est avant tout la publication de Philippa Darbre en 2004 qui provoque la polémique sur les parabènes <sup>[31]</sup>. En effet, son équipe affirme un lien possible entre les déodorants et l'apparition du cancer du sein car elle avait mis en évidence la présence de cinq parabènes les plus utilisés dans la graisse de carcinomes mammaires provenant de mastectomies. Cette étude avait suscité un vif débat scientifique pour savoir si les parabènes étaient à l'origine des cancers

(suite à l'usage répété de déodorants contenant des parabènes), malgré les nombreuses critiques sur la méthodologie de l'étude qui comportait peu d'échantillons et pas de témoins. Mais après une analyse approfondie, le SCCP a conclu en 2005 que les données disponibles étaient insuffisantes pour établir un lien de causalité entre l'utilisation de déodorants contenant des parabènes et la survenue de cancers du sein <sup>[80]</sup>.

D'autres études ont tenté d'élucider un éventuel lien entre les parabènes et les cancers. Une récente étude menée en 2012 <sup>[81]</sup> par la même équipe consistait à mesurer les concentrations de cinq parabènes différents dans des tissus de cancer du sein provenant de 40 mastectomies. Tous ont été retrouvés à des concentrations de 16,8 ng pour le n-propyl-, 5,8 ng pour le n-butyl-, 3,4 ng pour l'éthyl- et 2,1 ng pour l'isobutyl-parabène. Le rôle de ces parabènes n'a cependant pas pu être démontré. De plus, 7 patientes sur les 40 n'avaient jamais utilisé de déodorants corporels.

Harvey et Everett (2012) <sup>[82]</sup> ont tenté d'expliquer comment des parabènes se sont retrouvés dans une tumeur mammaire. Pour eux une telle présence ne peut provenir que d'une absorption cutanée, car les parabènes sont rapidement métabolisés lorsqu'ils sont absorbés par voie orale.

Des éléments de réponse semblent avoir été rapportés dans deux publications récentes, comme le rapporte un document paru en mai 2013 émanant de l'Académie Nationale de Pharmacie, s'intitulant « *Parabènes & médicaments : un problème de santé publique ?* » <sup>[27]</sup>. Une étude réalisée par un groupe libanais a montré que ni le méthyl-, ni le butyl-, ni le benzyl parabène ne sont métabolisés dans des cultures de cellules de cancer du sein MCF-7 <sup>[83]</sup>. Cette stabilité pourrait expliquer leur accumulation dans le cancer du sein.

L'autre élément de réponse émane du groupe de Philippa Darbre qui a examiné s'il existait un lien entre les parabènes et d'éventuelles propriétés carcinogéniques <sup>[84]</sup>. Il s'avère que les parabènes provoquent, à de très faibles concentrations, une forte augmentation du nombre de colonies au sein de culture de cellules non tumorigènes MCF-10A immortalisée. La capacité de ces cellules à se développer dans des conditions ancrage-indépendantes, alors que ce sont des cellules ancrage-dépendantes, représente un facteur prédictif de la formation de tumeurs *in vivo*. Etant donné que ces cellules se multiplient dans de telles conditions, les parabènes doivent avoir la capacité de modifier leur phénotype. Un tel lien entre parabènes et carcinogenèse mammaire est nouveau.

Enfin, certaines publications <sup>[85]</sup> ont rapporté la survenue de fibroadénome mammaire chez le rat lorsque celui-ci est en contact pendant plus de 52 semaines avec du méthyl parabène, et des dommages de l'ADN <sup>[86; 87]</sup> liés aux parabènes.

---

En résumé, la toxicité des parabènes chez l'animal mâle ne peut être affirmée aujourd'hui avec les études disponibles. Les méthyl et éthyl parabènes ne provoquent aucun effet sur la fertilité mâle, quant au propyl et butyl parabène, des résultats controversés (fonction de la méthodologie des études) sur une altération de la fertilité masculine incitent à continuer les recherches afin de pouvoir enfin statuer sur leur toxicité.

Chez l'animal femelle, au vu des différentes études utilisant des modèles *in vitro* et *in vivo*, nous pouvons supposer que les parabènes possèdent une activité de perturbateur endocrinien en raison de leur action œstrogénique, qui se traduit par un effet utéro-trophique et une induction de la prolifération de cellules tumorales mammaires, qui croit avec la longueur de la chaîne alkyle. Par ailleurs, l'affinité de liaison des parabènes est dépendante de la longueur de la chaîne. Néanmoins, cette activité œstrogénique est considérablement inférieure (10 000 à 10 000 000 de fois) à celle observée avec le ligand naturel, le 17 $\beta$ -œstradiol.

Grâce aux études de toxicité réalisées chez l'animal, l'EMA en a déduit des doses journalières admissibles pour le méthyl et le propyl parabènes utilisés dans les médicaments administrés par voie orale <sup>[88]</sup>.

Le méthyl parabène semble dénué de toxicité sur la reproduction si on prend en compte les données des études *in vitro* et *in vivo*. L'EFSA avait établi une DJA de 0 - 10 mg/kg<sub>pc</sub>/jour en 2006 pour la somme de méthyl et éthyl parabènes et leurs sels de sodium (Directive 2006/52/EC). Cette limite a été considérée comme acceptable par l'EMA pour les médicaments. L'utilisation du méthyl parabène jusqu'à 0,2 % dans les médicaments est conforme avec la limite fixée.

En se basant sur l'étude de Vo *et al.* (2010) et la NOEL de 250 mg/kg/jour, une DJA de 5 mg/kg/jour pour le propyl parabène pour les adultes a été calculée grâce à la ligne directrice internationale ICH Q3C « *Impurities: Guideline for Residual Solvents* », et en prenant en compte des facteurs d'incertitude.

Les données épidémiologiques concernant l'impact possible des parabènes sur la fertilité masculine sont, à ce jour, insuffisantes, et ce malgré un effet néfaste du butyl parabène constaté sur la qualité spermatique.

Depuis la première alerte de Philippa Darbre en 2004 qui montrait la présence de parabènes dans les cellules tumorales mammaires, de nouvelles études sont venues étayer l'hypothèse d'un lien possible entre les parabènes et la survenue de cancer du sein. Cependant, il n'est pas encore possible d'affirmer un effet carcinogène des parabènes dû à un effet perturbateur endocrinien.

---

## **PARTIE 2 : Arguments et évolution de la réglementation visant à interdire les phtalates et les parabènes**



## I. Les alternatives

### A. Concernant les parabènes

Au-delà des effets suspectés sur la reproduction que nous avons vus dans la première partie, les parabènes sont principalement connus pour leur effet allergisant.

Dans les médicaments, ils sont identifiés comme excipients à effet notoire avec des précautions d'emploi chez certaines catégories de personnes. Ce risque est mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) à destination des professionnels de santé, et dans la notice à destination des patients, dans différentes rubriques citées dans le tableau 8 ci-dessous :

|        |  |
|--------|--|
| RCP    | <p><b>Rubrique <i>Effets indésirables</i> :</b><br/>En raison de la présence de parahydroxybenzoate (ou ester de), risque d'eczéma de contact ; exceptionnellement, réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes.</p> <p><b>Rubrique <i>Mises en garde spéciales et précaution d'emploi</i> :</b><br/>Ce médicament contient du «Parahydroxybenzoate» et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).</p>   |
| Notice | <p><b>Rubrique <i>Liste des excipients ayant un effet notoire</i> :</b><br/>Parahydroxybenzoate (ou ester de) (E...)</p> <p><b>Rubrique <i>Effets non souhaités et gênants</i> :</b><br/>En raison de la présence de parahydroxybenzoate (ou ester de), risque d'eczéma et exceptionnellement, risque de réactions allergiques avec urticaire et gêne respiratoire.</p> <p><b>Rubrique <i>Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales</i> :</b><br/>Ce médicament contient du «Parahydroxybenzoate» et peut provoquer des réactions allergiques.</p> |

Tableau 8 : Description de l'effet allergisant dans les médicaments <sup>[89]</sup>

Dans les produits cosmétiques, les parabènes sont largement utilisés pour leurs propriétés antibactériennes et antifongiques. Un article du quotidien *Le Monde*, parue le 13 septembre 2013, citait que 40 % des produits d'hygiène et beauté contenait au moins un perturbateur endocrinien, les parabènes étant le perturbateur endocrinien le plus utilisé (23 %) <sup>[90]</sup>. C'est la raison pour laquelle aujourd'hui, la tendance est au « Sans parabènes » afin d'attirer les personnes réticentes à cette famille chimique.

En additionnant les risques suspectés aux risques avérés pour la santé, il apparaît judicieux de se tourner vers des alternatives afin de diminuer leur utilisation dans un premier temps, puis de les supprimer définitivement par la suite.

## **1. La substitution des parabènes**

- **Le phénoxyéthanol**

Cet agent conservateur est un éther aromatique appartenant à la famille des éthers de glycol, utilisé dans divers produits, dont les produits cosmétiques, destinés à l'adulte et à l'enfant. Néanmoins, suite à un rapport d'évaluation des risques sorti en mai 2012, l'ANSM recommandait de ne plus utiliser cette substance dans les produits cosmétiques destinés au siège, et une restriction de la teneur maximale en phénoxyéthanol à 0,4 % (au lieu de 1 %) pour tous les autres produits destinés aux enfants de moins de 3 ans. En effet, cette substance est suspectée d'être toxique pour la reproduction et sur le développement à fortes doses chez l'animal <sup>[91]</sup>.

- **Le méthylisothiazolinone (MIT)**

En décembre 2012, une polémique apparaît sur un conservateur. Le méthylisothiazolinone est de nouveau utilisé depuis quelques années afin de remplacer les parabènes dans les cosmétiques. Or, cette substance était déjà connue pour ses effets irritants il y a une vingtaine d'années, alors qu'il était utilisé dans de nombreux produits d'hygiène. En conséquence, la société française de dermatologie (SFD) a mis en garde les autorités sanitaires contre ce conservateur qui serait à l'origine d'un nombre croissant d'irritations et d'eczéma de contact. En effet, le MIT n'étant pas très puissant, les industriels utilisent de fortes concentrations pour renforcer son activité provoquant ainsi un effet allergisant démultiplié.

- **Le benzyl alcool DHA**

C'est un conservateur à large spectre composé d'alcool benzylique, d'acide déhydroacétique et d'eau qui empêche le développement des bactéries, levures et moisissures dans les produits cosmétiques contenant de l'eau. Bien qu'il soit synthétique, il s'agit d'une substance chimique « écologiquement correcte » selon les normes de l'Union Européenne, et peut donc se retrouver dans certains cosmétiques biologiques. Néanmoins, le benzyl alcool DHA est uniquement utilisé dans les cosmétiques et son incorporation dans les médicaments n'est pas documentée à l'heure actuelle.

## **2. L'association de conservateurs**

Dans un rapport publié en mai 2013, l'Académie Nationale de Pharmacie proposait de combiner divers parabènes pour en diminuer leur concentration finale, car ces derniers sont connus pour leur effet synergique une fois associés, ou encore de les associer à d'autres

conservateurs <sup>[27]</sup>. Par ailleurs, une ancienne étude avait montré que le propylène glycol avait un effet potentialisateur sur celui des parabènes <sup>[92]</sup>.

### **3. Les méthodes physiques de conservation**

Afin de limiter la présence de conservateurs dans les médicaments, l'ANSM comme l'EMA incitent les laboratoires à privilégier les méthodes physiques de conservation.

- **Modifier le conditionnement**

Certains laboratoires pharmaceutiques ont développé des conditionnements permettant de conserver le contenu sans conservateur. A titre d'exemple, les Laboratoires Théa ont développé un flacon multidose qui assure la stérilité des collyres, grâce à une membrane filtrante, sans utiliser de conservateurs : il s'agit du flacon ABAK<sup>®</sup> <sup>[93]</sup>.

Ce conditionnement convenant moins aux solutions visqueuses et aux gels, les laboratoires Théa ont donc développé un autre procédé : un tube bénéficiant d'un remplissage aseptique qui permet de conserver le produit stérile après ouverture. Ce type de technologie, disponible depuis janvier 2013, est pour le moment réservé aux domaines de l'hygiène des paupières et de la dermo-cosmétique.

- **Stériliser la préparation dans le contenant final**

La stérilisation UHT (Ultra Haute Température) est utilisée dans le domaine de l'alimentation (notamment le lait) et des cosmétiques. Dans cette technique de conservation, le produit est porté à une température de 135°C pendant 1 à 2 secondes, puis immédiatement et rapidement refroidi, ce qui permet une élimination quasi-complète des micro-organismes ainsi que la non altération du produit. Le produit est ensuite emballé dans de strictes conditions aseptiques et dans un emballage stérile.

Pour les médicaments, il existe actuellement plusieurs méthodes de stérilisation (par la chaleur humide, par la chaleur sèche, par irradiation gamma, par l'oxyde d'éthylène), utilisées en fonction des caractéristiques physico-chimiques du contenant et du contenu. La stérilisation par la chaleur humide est la méthode de référence, capable de stériliser de nombreux matériaux (verre, métal, plastique thermostable), des solutions aqueuses dans le conditionnement (injectables en ampoule) tant que le principe actif est thermostable.

Il paraît envisageable de stériliser des préparations pédiatriques, représentées globalement par les suspensions buvables telles que les sirops, mais la stérilité ne pourrait être assurée après l'ouverture du flacon entraînant un risque de contamination microbienne.

Le développement d'un nouveau flacon, qui assurerait la stérilité du contenu après l'ouverture de celui-ci, semble être une solution à envisager dans le futur.

- **Développer des préparations unidoses**

Par définition, elles ne possèdent pas de conservateurs. Néanmoins, ce type de conditionnement possède certains inconvénients : il est peu écologique en raison du nombre élevé d'unidoses nécessaire pour un traitement par rapport à un flacon multidose, il est onéreux et il n'est pas aisé dans sa manipulation, surtout pour les personnes âgées.

---

Il semblerait que la solution idéale pour supprimer les conservateurs des médicaments et des cosmétiques résiderait dans la modification du conditionnement. En effet, la substitution des parabènes par d'autres conservateurs est actuellement limitée et peu concluante, et l'association de parabènes, pour en diminuer leur concentration finale, ne résout pas l'inquiétude autour de cette famille et ne semble pas être une solution viable sur le long terme. Il paraît cependant difficile d'appliquer cette alternative à certaines formes pharmaceutiques liquides telles que les suspensions buvables (sirop notamment).

---

## **B. Concernant les phtalates**

### **1. Dans les dispositifs médicaux**

Il semblerait que ce soit dans le domaine des dispositifs médicaux que la recherche d'alternatives aux phtalates soit la plus avancée et la plus active. Cela s'explique notamment par le fait que le DEHP est très utilisé alors qu'il s'agit du phtalate reconnu comme le plus à risque pour la santé. De surcroît, le DEHP pourrait se retrouver en contact avec des catégories de personne à risque lors de séjours hospitaliers, telles que les nourrissons et les femmes enceintes. C'est la raison pour laquelle les industriels se concentrent prioritairement sur la substitution de ce plastifiant.

Ainsi, les solutions avancées seraient soit de conserver le PVC en remplaçant le DEHP par un autre plastifiant, soit d'utiliser un autre matériau que le PVC.

#### **a) Utiliser d'autres phtalates non toxiques**

Le DiIsoNonyl Phtalate (DINP) semblerait être le phtalate avec le meilleur rapport bénéfices/risques pour une utilisation dans les dispositifs médicaux en PVC. Il remplace déjà le DEHP dans certaines applications courantes car il a des propriétés physico-chimiques très voisines du DEHP, notamment une très faible solubilité dans l'eau. En terme de toxicité, le DINP a entraîné des effets hépatiques et rénaux lors d'administration répétée par voie orale chez le rongeur <sup>[94]</sup>, mais ces effets n'ont pas été confirmés chez l'homme. De plus, le DINP présente une NOAEL 3 fois plus élevée que le DEHP, mais cette marge en terme de toxicité reste tout de même faible par rapport à celle d'autres plastifiants non phtalates cités ci-après.

## **b) Autres plastifiants non phtalates**

### **• TOTM**

Le trioctyltrimellitate (TOTM) est une molécule plus encombrante que le DEHP et encore moins hydrosoluble, elle reste donc plus facilement dans la matrice plastique. Ce plastifiant a déjà été intégré à des dispositifs médicaux destinés à la perfusion, tels que les perfuseurs ou les prolongateurs. Des études ont montré que le relargage du TOTM était significativement inférieur à celui du DEHP dans les mêmes conditions d'utilisation <sup>[95]</sup>. Les données de toxicité chez l'animal mettent en évidence des effets sur la reproduction similaires à ceux observés avec le DEHP, mais à des doses 20 fois plus élevées qu'avec le DEHP.

En raison d'un seuil de toxicité plus élevé et de quantités inférieures de TOTM relarguées par les dispositifs médicaux, ce plastifiant est à ce jour plus sûr que le DEHP. Néanmoins, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer davantage sa toxicité et mesurer si le relargage de TOTM reste modéré dans les diverses situations cliniques.

### **• DINCH**

Les propriétés physico-chimiques du 1,2-cyclohexanedicarboxylic acid, diisononylester (DINCH) sont proches de celles du TOTM : il s'agit d'une molécule lipophile et encombrante. Le DINCH est déjà utilisé en nutrition entérale, technique d'alimentation artificielle qui permet d'administrer l'alimentation sans passer par la bouche, où il entre dans la composition des tubulures en PVC. Une étude a montré que le relargage est minime par rapport à celui du DEHP <sup>[96]</sup>.

Ce composé ne présente pas de risque avéré sur la reproduction, mais une toxicité rénale à doses répétées et très élevées a été mise en évidence. En effet, la dose limite au-delà de laquelle les effets sur le rein apparaissent est de 107 mg/kg/jour <sup>[94]</sup>, alors que la NOAEL du DEHP est de 4,8 mg/kg/jour. Cette valeur semble éloignée des quantités susceptibles d'être relarguées à partir des dispositifs médicaux en pratique clinique, même dans des cas d'expositions multiples, ce qui fait de ce plastifiant une bonne alternative au DEHP.

### **• DEHA**

Le Diéthylhexyl adipate (DEHA) est un composé obtenu par estérification de l'acide adipique (diester) avec différents alcools. Bien qu'il ne possède pas de toxicité sur les organes reproducteurs mâles comme le DEHP, des études chez l'animal montrent une fœtotoxicité à des doses supérieures à 200 mg/kg/jour <sup>[94]</sup>. Ces doses sont nettement supérieures à celles observées avec le DEHP, mais les quantités de DEHA relarguées par les dispositifs médicaux ne sont pas actuellement connues. Cependant, des études dans le domaine alimentaire mettent en évidence une importante migration lors d'un contact entre les emballages alimentaires et les composés gras <sup>[97]</sup>. Il ne semble donc pas favorable d'intégrer ce plastifiant dans des dispositifs médicaux susceptibles d'entrer en contact avec des substances lipophiles (nutrition

parentérale, entérale, perfusion). Actuellement, il entre uniquement dans la composition de lignes de dialyse en PVC.

---

A ce jour, des alternatives plus sûres que le DEHP existent et sont déjà appliquées dans certains dispositifs médicaux. Les inquiétudes autour de ce plastifiant devraient inciter les industriels à l'exclure totalement dans les nouveaux dispositifs médicaux, notamment ceux qui rentreraient en contact avec les femmes enceintes et les nourrissons, et à le substituer progressivement dans les dispositifs médicaux déjà commercialisés.

---

## **2. Dans les médicaments**

A l'heure actuelle, aucune alternative concrète n'a été trouvée pour remplacer les phtalates utilisés dans les médicaments. C'est pourquoi l'ANSM, en attendant des solutions de remplacement, surveille leur concentration dans les spécialités pharmaceutiques et émet des recommandations aux professionnels de santé.

Ainsi, en Juillet 2013, cinq spécialités ont été visées par l'ANSM car elles contenaient des concentrations en phtalates supérieures au seuil recommandé par l'EMA <sup>[20]</sup>. Les titulaires des AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) se sont vus accordés un délai de 18 mois pour reformuler leurs médicaments. De plus, pendant cette période transitoire, le RCP et la notice de ces médicaments devront être modifiés afin d'informer les professionnels de santé et les patients de la présence de phtalates parmi les excipients.

L'ANSM a également recommandé aux professionnels de santé :

- ✓ de limiter la dose et la durée de traitement pour les spécialités concernées, en l'absence d'alternatives thérapeutiques ;
- ✓ d'en déconseiller l'utilisation chez les enfants et les femmes enceintes ou allaitant, en cas d'alternative thérapeutique existante.

---

Contrairement aux dispositifs médicaux, les solutions de substitution des phtalates dans les médicaments semblent très limitées pour le moment. Bien qu'ils ne soient présents que dans certaines catégories de médicaments, principalement les comprimés à libération modifiée, les autorités de santé tiennent à affirmer leur engagement pour limiter les phtalates reconnus comme dangereux pour la santé en s'assurant du respect de la réglementation quant aux quantités autorisées.

---

Au vu des dangers soupçonnés des parabènes et des phtalates pour la santé, et des alternatives qui existent, nous allons analyser les recommandations qu'émettent aussi bien les autorités sanitaires, les instances scientifiques et les ONG (Organisation Non Gouvernementale) pour limiter leur présence dans certaines catégories de produit, notamment les médicaments, les cosmétiques et les dispositifs médicaux.

## **II. Les recommandations émises par les Autorités de santé, les instances scientifiques et les ONG**

### **A. Food and Drug Administration**

#### **1. Phtalates et médicaments**

La FDA est l'agence sanitaire américaine qui s'assure de la qualité, de la sécurité, et de l'efficacité de divers produits de santé et autres : les médicaments à usage humain et vétérinaire, les vaccins et autres produits biologiques, les dispositifs médicaux, les cosmétiques, les suppléments diététiques, les denrées alimentaires et les produits tabagiques.

L'une des commissions de la FDA, le *Center of Drug Evaluation and Research* (CDER), responsable de la réglementation concernant les médicaments OTC (Over The Counter) et à prescription médicale, y compris les médicaments biologiques et génériques, a émis un guide à destination de l'industrie pharmaceutique en décembre 2012 qui s'intitule « *Guidance for Industry: Limiting the Use of Certain Phthalates as Excipients in CDER-Regulated Products* ». Ce document émet des avis dans le but de limiter l'utilisation de deux phtalates dans les médicaments : le DEHP et le DBP (cf. annexe 1).

Le DBP et le DEHP sont considérés comme des perturbateurs endocriniens car ils auraient une toxicité sur le développement et la reproduction chez l'animal, et ils interféreraient avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones naturelles. Le CDER reconnaît que les données chez les humains sont limitées, mais affirme néanmoins qu'il existe un risque potentiel sur le développement et la reproduction suite à une exposition au DEHP et au DBP dans les produits pharmaceutiques, et ce en se basant sur des études épidémiologiques.

Par conséquent, en raison des alternatives qui existent, le CDER recommande d'éviter l'utilisation de ces deux phtalates comme excipients dans les médicaments OTC et sous prescription, y compris les médicaments biologiques et génériques. Cette recommandation vise aussi bien les médicaments déjà commercialisés que les médicaments en cours de développement. Le CDER conseille aux laboratoires pharmaceutiques de consulter la base de données « *Inactive Ingredients Database* », qui répertorie les excipients, et leur proportion, utilisés dans les médicaments sous l'autorité du CDER, et ainsi d'identifier des alternatives à ces deux phtalates pour développer une nouvelle formulation de leur médicament.

Pour les médicaments actuellement commercialisés, le laboratoire pharmaceutique devra mentionner la Guideline de référence sur lequel il s'appuie pour déterminer le niveau de changement de la formulation et la documentation justificative nécessaire : *Scale-up and*

*Post-Approval Changes guidances (SUPAC)* <sup>[98]</sup>. En effet, la section III « *Components and composition* » de cette Guideline se compose de trois niveaux qui dépendent de l'importance du changement dans la composition du médicament et définissent la documentation justificative à fournir. Ainsi, le fait d'ajouter ou de supprimer un excipient correspond au niveau 3 car il est probable que ce changement impacte la qualité et l'efficacité du produit fini.

Pour le changement de formulation, l'exposition journalière totale aux posologies maximales autorisées doit être prise en compte et le CDER doit être contacté afin de déterminer quelles études doivent être réalisées pour justifier l'utilisation d'un autre excipient. Des études supplémentaires devront être menées s'il est décidé d'utiliser un nouvel excipient jamais utilisé jusqu'alors.

Dans le cas où une alternative au DBP ou au DEHP ne peut être envisagée, cette décision devra être justifiée en expliquant pourquoi ce n'est pas possible, et en fournissant une analyse bénéfices/risques qui démontre une supériorité des bénéfices pour la population concernée par rapport aux risques encourus.

## **2. Concernant les parabènes**

La *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act)* est responsable de l'approbation des ingrédients utilisés dans les cosmétiques. Néanmoins, en raison de son rôle majeur dans l'amélioration de la santé publique, la FDA a émis le 24 mars 2006 un avis sur l'utilisation des parabènes dans les cosmétiques. L'Agence a ainsi précisé qu'il n'y avait pas de dangers immédiats pour les consommateurs à utiliser des cosmétiques contenant des parabènes. Néanmoins, elle précise qu'elle continuera d'évaluer les nouvelles données dans ce domaine et qu'elle avertira le public et les industriels, par le biais de la FD&C Act, si un risque pour la santé se précisait.

---

Par le biais du guide « *Guidance for Industry : Limiting the Use of Certain Phthalates as Excipients in CDER-Regulated Products* », la FDA indique aux industries pharmaceutiques sa position sur les phtalates, et plus particulièrement sur le DEHP et le DBP. Le but est de dissuader le développement de nouveaux médicaments avec des phtalates, et de reformuler ceux déjà sur le marché. Les Etats-Unis constituant un marché majeur pour l'industrie pharmaceutique, ce document peut effectivement pousser les industriels à exclure, dans un premier temps, ces deux phtalates pour, peut-être à terme, éliminer l'ensemble des phtalates dans les médicaments.

La position des autorités sanitaires américaines sur les parabènes est claire car elle ne considère pas les parabènes comme dangereux pour la santé. Ainsi, aucune restriction dans les médicaments et les cosmétiques n'est envisagée à l'heure actuelle.

---



## B. European Medicine Agency

### 1. Phtalates et médicaments

L'EMA a publié sur son site internet une Guideline s'intitulant « *Guideline on Excipients in the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use* » qui indique les mentions à apposer sur l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain en raison de certains excipients à effet notoire <sup>[99]</sup>. Cette dernière datant de Juillet 2003, une nouvelle version est en cours de finalisation et devrait paraître au cours de l'année 2014.

En raison des nouvelles données disponibles sur les phtalates et du caractère prioritaire de cette famille chimique, l'EMA a mis en ligne le 25 avril 2013 un projet de recommandations ouvert à commentaire jusqu'au 31 octobre 2013 s'intitulant « *Guideline on the use of phthalates as excipients in human medicinal products* » <sup>[21]</sup>. Le but de ce document est d'émettre des recommandations concernant les phtalates les plus utilisés dans les médicaments. A ce jour, ce projet de recommandations n'est toujours pas finalisé.

Ce document, encore provisoire, vise trois phtalates largement utilisés dans les médicaments car considérés comme potentiellement dangereux pour la santé humaine : il s'agit du DEP, du DBP et du PVAP.

En plus de fixer des doses journalières admissibles (DJA), que nous avons vues dans la première partie, l'EMA précise quelques recommandations à destination des industries pharmaceutiques :

- ✓ Pour les médicaments déjà commercialisés, il est fixé une date limite de 3 ans (après l'entrée en vigueur de cette Guideline) pour que les titulaires des AMM reformulent leurs médicaments concernés et soumettent les demandes de changement ;
- ✓ La présence de DBP, DEP ou PVAP à des doses supérieures aux DJA fixées pourra néanmoins être acceptée à titre exceptionnel, en prenant en compte le type de population visée, la gravité de la maladie traitée et l'existence d'alternative thérapeutique ;
- ✓ Enfin, l'EMA proposera de rajouter une phrase de risque pour les médicaments contenant des phtalates, qui sera mentionnée dans la prochaine révision de la « *Guideline on Excipients in the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use* ».

### 2. Parabènes et médicaments

Au même titre que les phtalates, les parabènes font partie des excipients qui doivent être révisés prioritairement par la Commission Européenne dans la nouvelle « *Guideline on Excipients in the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use* » <sup>[99]</sup>.

L'EMA a mis en ligne le 25 avril 2013 un projet de recommandations ouvert à commentaires jusqu'au 31 octobre 2013, qui a pour objectif d'apporter les dernières connaissances scientifiques sur deux parabènes très utilisés dans les médicaments administrés par voie orale : le méthyl et propyl parabènes <sup>[88]</sup>. Comme pour les phtalates, ce projet de recommandations n'est toujours pas finalisé à ce jour.

En effet, initialement connu pour leur effet allergène, de nouvelles données de toxicité doivent être prises en considération afin d'adapter les mentions qui seront apposées dans la notice et l'étiquetage des médicaments.

Ainsi, l'utilisation du méthyl parabène jusqu'à 0,2 % dans les médicaments administrés par voie orale, y compris pour la population pédiatrique, est jugée sans danger.

Concernant le propyl parabène, une DJA de 5 mg/kg/jour a été définie pour les adultes et les enfants de plus de deux ans. Par contre, aucune DJA n'a pu être établie pour les enfants de moins de deux ans. Par conséquent, son utilisation dans les médicaments destinés aux enfants âgés de moins de deux ans doit être justifiée en réalisant une évaluation bénéfices/risques, qui doit prendre en compte plusieurs facteurs :

- ✓ la posologie ;
- ✓ la concentration en propyl parabène ;
- ✓ la durée du traitement ;
- ✓ la sévérité de la maladie ;
- ✓ l'existence d'alternatives thérapeutiques.

---

A travers la Guideline sur les phtalates, l'EMA veut avant tout limiter l'exposition de la population aux phtalates les plus à risques et présents majoritairement dans les médicaments.

Cependant, en instaurant des limites maximales de phtalates dans les médicaments, l'EMA ne prend pas en compte le caractère particulier de la relation dose-effet spécifique aux perturbateurs endocriniens, notamment les effets à très faibles doses. De plus, aucune restriction supplémentaire n'est précisée pour les catégories de population à risque, à savoir les enfants et les femmes enceintes. L'EMA adopte ici une approche raisonnée en se basant sur les données scientifiques disponibles, et en prenant en compte le caractère économique puisqu'un délai de trois ans est donné aux industriels pour reformuler leurs médicaments qui présenteraient des concentrations en phtalates supérieures aux limites autorisées.

Tout comme les phtalates, aucune interdiction d'utilisation des parabènes dans les médicaments n'est envisagée par l'EMA. Il s'agit ici de fixer des valeurs limites qui n'entraîneraient aucun danger pour la population, selon les données scientifiques disponibles. Cependant, pour le propyl parabène, en raison du manque d'information scientifique disponible, des exigences supplémentaires doivent être remplies par les industriels pour les médicaments destinés aux enfants de moins de deux ans.

---

## C. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

### 1. Phtalates et médicaments

#### a) Vers une reformulation des médicaments

Lors de la séance du 25 avril 2013, la commission « *Prévention des risques liés à l'utilisation des catégories de produits de santé* » de l'ANSM a entamé une discussion sur les phtalates présents dans les produits de santé et dans les cosmétiques <sup>[100]</sup>. Elle a permis d'identifier les principaux phtalates présents dans les médicaments et de quantifier le nombre de médicaments impactés.

Cinq phtalates sont majoritairement utilisés comme excipient dans les spécialités pharmaceutiques. L'ANSM s'est référé aux valeurs toxicologiques de référence (VTR) fixées par l'EMA, exprimées en DJA, pour émettre des recommandations dans le but de protéger les populations à risque.

- **Phtalate de dibutyle**

Neuf spécialités pharmaceutiques contiennent du DBP, pour lequel une VTR de 0,01 mg/kg/jour a été déterminée. Etant donné que le DBP est classé comme reprotoxique de catégorie 1B selon le règlement n°1272/2008/CE sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances chimiques et des mélanges, et au vu des solutions de substitution existantes, la commission recommande clairement leur reformulation afin de supprimer le DBP, et ainsi se conformer aux recommandations de l'EMA. En effet, l'agence européenne considère l'utilisation d'un médicament présentant un risque, dû en particulier à des excipients CMR 2 selon la directive 67/548/CE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses, acceptable à condition qu'il n'existe pas de substituant avec un risque moindre et que la balance bénéfices/risques du produit supplante les risques potentiels.

- **Phtalate de diéthyl**

64 spécialités pharmaceutiques contiennent du DEP, pour lequel une VTR de 4 mg/kg/jour a été déterminée. Une seule spécialité présenterait un apport journalier en DEP supérieur à la limite fixée. La commission a donc recommandé la reformulation du médicament pour diminuer la quantité de DEP, voire supprimer ce composant.

Concernant les médicaments à prescription médicale facultative, la commission propose de suivre les recommandations de l'EMA, à savoir reformuler ces médicaments afin de supprimer le DEP étant donné que l'exposition des patients est moins encadrée.

- **Acétate phtalate de polyvinyle**

Trois spécialités pharmaceutiques contiennent du PVAP, pour lequel une VTR de 2 mg/kg/jour a été retenue. Néanmoins, la quantité de PVAP dans ces spécialités n'est pas connue. La commission demandera donc au laboratoire titulaire des AMM de fournir les données manquantes.

- **Phtalate d'hypromellose et l'acétate phtalate de cellulose**

Aucune donnée n'indique que leur présence dans les médicaments entraînerait un risque potentiel pour la santé. Ces excipients peuvent donc continuer à être utilisés aux quantités déjà autorisées dans ces médicaments.

Ainsi, pour les spécialités pharmaceutiques concernées, l'ANSM propose aux laboratoires un délai moyen de 18 mois pour reformuler leurs spécialités. Certains membres de la commission ont toutefois fait remarquer que ce délai pouvait être un peu court, notamment pour certaines formes pharmaceutiques à libération prolongée.

Durant cette période transitoire, la commission recommande qu'une information aux prescripteurs, tels que les gynécologue-obstétriciens, les pédiatres et les médecins généralistes, soit diffusée concernant les populations à risque, à savoir les enfants et les femmes enceintes ou allaitant. Cette information sera complétée par un communiqué de presse et d'une communication spécifique auprès des médecins et pharmaciens conseils de l'Assurance Maladie.

**b) Des actions déjà entreprises**

L'ANSM a publié un document Questions/Réponses en juillet 2013 concernant les phtalates et les médicaments <sup>[20]</sup>. Ainsi, cinq spécialités pharmaceutiques listées dans le tableau 9 ont été identifiées comme contenant du DBP, reprotoxique 1B selon le règlement n°1272/2008/CE, en quantités supérieures à celles recommandées par l'Agence européenne.

| Spécialité | DCI            | Dosage concerné | Forme pharmaceutique            |
|------------|----------------|-----------------|---------------------------------|
| 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®**  | Mésalazine     | 500 mg          | Comprimé enrobé                 |

\* Spécialité en arrêt de commercialisation depuis le 31/03/3012

\*\* 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

*Tableau 9 : Spécialités pharmaceutiques devant être reformulées <sup>[20]</sup>*

L'ANSM a décidé de prendre certaines mesures pour les médicaments possédant des quantités de phtalates supérieures à celles recommandées par l'EMA. Ainsi, il est demandé aux laboratoires titulaires des AMM de ces cinq spécialités de :

- ✓ les reformuler dans un délai de 18 mois, dans le but de supprimer le DBP ;
- ✓ modifier le RCP et la notice afin d'informer les populations sensibles (femmes enceintes et allaitant, enfants) de la présence de phtalate pendant cette période transitoire.

De plus, l'ANSM recommande aux professionnels de santé, pour les personnes à risque :

- ✓ de favoriser les alternatives thérapeutiques disponibles et dépourvues de phtalate ;
- ✓ en l'absence d'alternative, de limiter le traitement par les spécialités citées dans le tableau 9 à la durée la plus courte possible et à la dose efficace minimale.

---

Les autorités de santé s'adaptent avec l'évolution des connaissances sur cette famille chimique et tentent de limiter l'exposition de la population.

Néanmoins, les propriétés spécifiques des perturbateurs endocriniens ne sont pas toutes prises en considération. En effet, il est toujours fait référence à la notion de seuil alors que ces substances agissent à de très faibles doses. Toutefois, en visant les enfants et les femmes enceintes et allaitant, les autorités reconnaissent le critère de « fenêtre d'exposition ».

Comme le recommandent beaucoup d'experts scientifiques, il ne faut pas se précipiter dans la substitution de ces substances. De plus, il est nécessaire de prendre en compte le paramètre économique, en laissant aux industriels un délai suffisant pour entamer les recherches sur la reformulation de leur médicament : l'ANSM accorde un délai de 18 mois pour cette étape.

---

## **2. Parabènes et médicaments**

L'ANSM s'intéresse à la question des parabènes dans les médicaments depuis 2004, date qui correspond à la publication de l'étude de Philippa Darbre qui conclut à la présence de parabènes dans des biopsies de tumeurs du sein. Depuis, l'ANSM ne cesse de surveiller cette famille chimique afin d'améliorer les connaissances et de proposer des recommandations dans l'unique but de protéger la population.

### **a) Accentuer les efforts de recherche**

En mars 2009, dans un bulletin publié par l'ANSM (ex-AFSSAPS), une mise au point est faite sur la sécurité d'utilisation des parabènes dans les médicaments. En raison des résultats controversés sur les effets des parabènes, plusieurs institutions européennes dans les domaines de l'aliment, des cosmétiques et du médicament concluent sur la nécessité de mettre en œuvre des études expérimentales supplémentaires afin de mieux préciser le risque sur la fertilité pour l'homme. L'ANSM précisait qu'elle travaillait dans ce sens avec plusieurs laboratoires qui

commercialisaient des médicaments utilisés en pédiatrie et contenant du propyl parabène comme conservateur.

### **b) Des résultats ?**

Le 25 mai 2011, l'ANSM (ex-AFSSAPS) sort un document intitulé « Questions/Réponses » pour faire le point sur la présence des parabènes dans les médicaments <sup>[101]</sup>.

Autre que le risque allergisant connu de ces conservateurs qui est mentionné dans la notice, l'ANSM précise que les autres risques ne sont pas démontrés pour l'instant. Par conséquent, le rapport bénéfices/risques de ces médicaments n'est pas remis en cause.

En effet, à l'heure actuelle, il n'existe pas d'alternatives chimiques avec un meilleur profil de sécurité et une efficacité de conservation égale aux parabènes. Et bien que l'agence comme les autorités européennes incitent les laboratoires à privilégier les méthodes physiques de conservation, cela n'est pas toujours possible, notamment dans le cas des formes buvables.

Enfin, suite à l'alerte de l'étude de Philippa Darbre, l'ANSM a recensé les médicaments contenant des parabènes, et en a identifié 400 au total, dont 306 contenant du propyl parabène, suspecté de présenter un risque pour la fertilité. Néanmoins, l'agence s'est refusée à publier une liste de ces médicaments, qui aurait peu d'intérêts selon elle, car l'analyse de risque doit tenir compte de plusieurs facteurs : le type de parabènes et sa concentration, la population exposée (en sachant que la population pédiatrique et les femmes enceintes et allaitant sont considérées comme particulièrement à risque), et la voie d'administration.

---

Les données de toxicité disponibles sur les parabènes ne permettent pas à l'ANSM de recommander leur substitution par d'autres agents chimiques. L'agence peut uniquement inciter les laboratoires à utiliser des alternatives et inciter les professionnels de santé à limiter l'exposition auprès des personnes à risque.

---

## **D. Académie Nationale de Pharmacie**

Le 22 mai 2013, l'Académie Nationale de Pharmacie a publié un document intitulé « Parabènes & médicaments : un problème de santé publique ? » pour donner son point de vue et émettre des recommandations sur l'utilisation des parabènes dans les médicaments <sup>[27]</sup>.

Ainsi, les principales recommandations étaient :

- ✓ ne pas interdire l'usage général des médicaments renfermant des parabènes, car ces derniers possèdent un rapport bénéfices/risques positif, par rapport aux éventuelles conséquences (altération de la conservation des médicaments, augmentation des effets secondaires dus aux bactéries et champignons susceptibles de se développer) ;

- ✓ encourager les formulations alternatives, ou des formes à usage unique, pour éviter l'utilisation de conservateurs, principalement pour la population pédiatrique ;
- ✓ évaluer au cas par cas le rapport bénéfices/risques de l'utilisation de médicaments contenant des parabènes chez les femmes enceintes ;
- ✓ s'assurer de la nécessité de l'usage de conservateurs dans la formulation lors du développement de nouveaux médicaments ;
- ✓ se conformer à l'essai d'efficacité de conservation antimicrobienne de la Pharmacopée Européenne pour un médicament qui nécessiterait un conservateur, et ce afin de déterminer sa concentration minimale et de privilégier les conservateurs ayant déjà fait la preuve de leur innocuité.

---

L'Académie Nationale de Pharmacie prône avant tout des actions raisonnées pour limiter l'exposition des populations à risque, et non pas l'interdiction dans des délais trop courts les médicaments qui contiennent des parabènes.

---

## **E. Les recommandations des ONG**

### **1. Réseau Environnement Santé**

Le Réseau Environnement Santé (RES), association loi 1901, regroupe depuis 2009 des scientifiques, des professionnels de santé, des ONG et des associations de malades dont le but est de faire reconnaître la relation entre santé et impact environnemental au vu de l'augmentation régulière des maladies chroniques (cancer, diabète, troubles de la reproduction et du comportement, obésité) <sup>[102]</sup>.

Le RES mène 4 projets majeurs :

- ✓ Perturbateurs endocriniens : faire reconnaître les PE comme polluants majeurs, au même niveau que les substances Cancérogène - Mutagène - Reprotoxique (CMR) ;
- ✓ Maladies chroniques : mettre en évidence le lien entre maladies chroniques et environnement ;
- ✓ Maladies émergentes - Risques émergents : enclencher un travail de recherche face aux nouvelles maladies de l'Environnement ;
- ✓ Alimentation Environnement : illustrer l'approche multi-milieux du lien entre l'environnement, l'alimentation et la santé.

La position du RES sur les perturbateurs endocriniens (incluant parabènes et phtalates) est claire. Le but est d'inciter les décideurs français et européens à prendre des mesures fortes pour éliminer l'exposition de la population aux perturbateurs endocriniens. Ainsi, un communiqué paru le 30 septembre 2013 sur son site internet, juste après la consultation publique sur la Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens, mentionnait ses revendications auprès du Commissaire européen à la santé et aux consommateurs, Toni Borg,

du Ministre du redressement productif, Arnaud Montebourg, et des groupes de distribution alimentaires.

Nous pouvons citer comme principales revendications auprès des autorités européennes :

- ✓ Etablir une définition des perturbateurs endocriniens, en discussion à la Commission européenne jusqu'en décembre 2013 et toujours en cours, qui soit la plus large possible, en prenant en compte tous les perturbateurs endocriniens suspectés ;
- ✓ Réduire l'exposition aux perturbateurs endocriniens avérés et suspectés au sein de l'Union Européenne, en les interdisant en priorité dans les usages susceptibles d'affecter les populations vulnérables (dispositifs médicaux, cosmétiques, jouets), et dans les usages dispersifs (pesticides, biocides) ;
- ✓ Sensibiliser et former davantage le public et les professionnels de santé sur les risques des perturbateurs endocriniens ;
- ✓ Interdire à terme tous les perturbateurs endocriniens ;
- ✓ Intégrer les perturbateurs endocriniens dans l'ensemble des politiques publiques, notamment les grands plans de santé publique et de protection de consommateurs ;
- ✓ Développer la recherche, notamment sur les spécificités de la perturbation endocrinienne et sur l'effet cocktail.

Au niveau national, le RES demande :

- ✓ De mettre en place des instruments économiques pour pénaliser l'usage continu des perturbateurs endocriniens, pour favoriser la recherche de nouvelles substances de substitution, et mettre en place des plateformes d'échange de compétences et d'informations ;
- ✓ De mettre en place une information et un étiquetage sur les produits afin d'informer les consommateurs et leur permettre de choisir.

Enfin, le RES demande aux groupes industriels :

- ✓ De retirer les perturbateurs endocriniens suspectés et avérés, à commencer par le bisphénol A, les phtalates, les parabènes, les perfluorés, les pesticides perturbateurs endocriniens ;
- ✓ D'informer les consommateurs en mettant en place un étiquetage sur les produits.

Contrairement aux positions adoptées par les autorités de santé et les instances scientifiques, la position de RES est clairement d'interdire les perturbateurs endocriniens, d'abord dans les produits qui entreraient en contact avec les personnes à risque (femmes enceintes et allaitant, enfants), puis dans tous les produits à terme. Cette approche « radicale » se base sur la relation dose-effet spécifique aux perturbateurs endocriniens, qui implique une interdiction des substances étant donnée la multiplicité des molécules, leur toxicité à très faibles doses, leur action néfaste à certaines périodes de la vie. Il ne peut donc être envisageable d'autoriser des substances à des quantités inférieures à une dose seuil étant donné l'enjeu, à savoir un risque pour l'espèce humaine.



## 2. Woman in Europe for a Common future

L'ONG Woman in Europe for a Common Future (WECF) a été fondée en 1994 dans le but d'impliquer les femmes dans les problématiques économiques, écologiques, environnementales et sanitaires <sup>[103]</sup>. Elle est constituée aujourd'hui d'un réseau d'une centaine d'organisations présentes dans 40 pays d'Europe, du Caucase et de l'Asie centrale. Ses missions sont centrées sur quatre axes :

- ✓ Des substances non toxiques ;
- ✓ Une énergie saine ;
- ✓ Un développement rural et une production alimentaires saine ;
- ✓ Une eau saine et un assainissement sûr.

WECF fait partie des ONG très impliquées sur le sujet des perturbateurs endocriniens en participant activement à des groupes de travail, comme ce fut le cas à l'*Open Ended Working Group meeting* (OEWG) en Octobre 2011 à Belgrade, où la problématique des PE a été placée en tête de liste des sujets à traiter dans la *Strategic Approach to International Chemical Management* (SAICM). Ce cadre politique a été adopté lors de l'*International Conference on Chemicals Management* (ICCM) le 6 février 2006 à Dubaï, et a pour but de remplir une des missions du Sommet Mondial sur le Développement Durable de Johannesburg, en 2002, qui prévoit que d'ici 2020, les produits chimiques soient utilisés et produits de manière à ce que les effets néfastes graves qu'ils ont sur la santé des êtres humains et sur l'environnement soient réduits au minimum.

Ainsi, WECF appelle les gouvernements à adopter une approche préventive, à savoir éliminer et/ou substituer les produits chimiques qui sont connus pour avoir un effet néfaste sur le système endocrinien, d'autant plus lorsqu'ils entrent dans la composition de produits en contact avec les enfant et les femmes enceintes ou allaitant.

## 3. Les listes de perturbateurs endocriniens

### a) Liste SIN

La liste SIN (Substitution Immédiate Nécessaire !) est un projet piloté par neuf ONG d'envergure européenne et/ou internationale de protection de la santé, de l'environnement, des droits des femmes et des droits des consommateurs.

- ✓ Bureau Européen de l'Environnement (BEE)
- ✓ WWF European Policy Office
- ✓ Greenpeace European Unit
- ✓ Amis de la Terre Europe (FoEE)
- ✓ Insituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud (ISAS)
- ✓ Women in Europe for a Common future (WECF)
- ✓ Health and Environment Alliance (HEAL)

- ✓ Bureau Européen des Unions de Consommateurs (BEUC)
- ✓ Center for International Environment Law (CIEL)

L'établissement de cette liste est pilotée par l'ONG ChemSec (International Chemical Secretariat) qui a présenté la première liste SIN en 2008 <sup>[104]</sup>.

L'objectif est d'accélérer le remplacement des produits chimiques dits « extrêmement préoccupants » nécessitant l'action la plus urgente en fournissant des indications claires et précises à l'intention des entreprises, des autorités publiques et des législateurs.

Il est important de noter que l'identification des produits chimiques très préoccupants utilise les critères spécifiques de REACH. Elle permet ainsi de prioriser les substances devant être évaluées, pour qu'elles soient ensuite réglementées par REACH.

Ainsi, cette liste se veut un signal précoce sur les produits chimiques dont le remplacement doit être envisagé dès que possible.

La dernière liste SIN correspond à la version 2.1. Elle comprend 626 substances considérées comme extrêmement préoccupantes. Deux parabènes font partie de cette liste : le propyl et le butyl parabène. Concernant les phtalates, ils sont au nombre de quatre : le diethyl phtalate (DEP), le diisononyl phtalate (DINP), le dicyclohexyl phtalate (DCHP) et le dihexyl phtalate (DHP).

#### **b) Liste établie par TEDX**

The Endocrine Disruption Exchange (TEDX) est la seule ONG au niveau international qui se focalise essentiellement sur la santé humaine et les problèmes environnementaux causés par les perturbateurs endocriniens. En Octobre 2013, TEDX avait recensé près de 1000 substances Perturbatrices Endocriniennes potentiels, parmi lesquels nous retrouvons les parabènes et les phtalates.

---

Les recommandations apportées pour limiter l'exposition de la population aux perturbateurs endocriniens sont différentes en fonction des organismes. En effet, les autorités sanitaires et les instances scientifiques prônent une diminution progressive des perturbateurs endocriniens, tandis que les ONG veulent des actions répressives et immédiates à l'encontre des substances à effet perturbateur endocrinien avéré ou suspecté.

---

Face aux données de toxicité disponibles, aux recommandations des instances scientifiques et à la pression exercée par les ONG, quelles sont les actions entreprises par les gouvernements depuis ces dernières années au niveau international, européen et national pour répondre à la problématique des perturbateurs endocriniens ?

### **III. Les actions des gouvernements face aux parabènes et phtalates**

#### **A. Aperçu de la réglementation au niveau mondial**

##### **1. Aux Etats-Unis**

###### **a) Réglementation des phtalates**

Le *Consumer Product Safety Commission* (CPSC) est l'agence américaine en charge de protéger la population des risques liés à l'utilisation des produits de consommation sous sa juridiction, tels que les jouets. Pour l'heure, six phtalates sont interdits dans les jouets pour enfants et dans certains articles de puériculture.

L'administration américaine entend par « jouets pour enfants » tout produit de consommation destiné à des enfants de moins de 12 ans et utilisé par celui-ci pour jouer. Les « articles de puériculture » sont quant à eux définis comme des articles de consommation destinés à des enfants de moins de trois ans dont le but est de faciliter l'endormissement ou l'alimentation, ou d'aider lors de la poussée des dents ou lors de la succion.

Ainsi, le DEHP, le DBP et le BBP sont autorisés dans les jouets et dans certains articles de puériculture à des quantités individuelles atteignant au maximum 0,1 % de la masse totale.

De plus, le Congrès a également interdit, de façon temporaire, l'utilisation de trois autres phtalates, le DINP, le DIDP et le DnOP, à des quantités individuelles supérieures à 0,1 % dans les jouets pouvant être portés à la bouche et les articles de puériculture. Les « jouets pouvant être portés à la bouche » sont définis comme tout objet dont la taille est inférieure à 5 centimètres et destiné à rester dans la bouche afin d'être mâchouiller.

La section 108 du *Consumer Product Safety Improvement Act of 2008* (CPSIA) apporte des précisions supplémentaires sur les obligations qui incombent aux fabricants. Des prérequis supplémentaires concernant l'interdiction des phtalates ont également été rajoutés dans la section 5 de *H.R. 2715, Pub. L. No. 112-28* (12 Août 2011) qui amende le CPSIA.

Concernant les produits de santé, seul le Guide émis par la FDA sur deux phtalates existe à l'heure actuelle. Il apporte la vision actuelle de l'Agence, à savoir elle encourage les laboratoires pharmaceutiques à limiter au maximum l'utilisation de conservateurs dans les médicaments.

###### **b) Réglementation des parabènes**

Les conservateurs sont considérés comme des ingrédients inactifs et doivent respecter des exigences spécifiées dans le *Code of Federal Regulations Title 21, §330.1* (FDA, 2012e). Les parabènes, qui sont des conservateurs, sont donc des ingrédients conformes à la

réglementation qui sont sûrs et qui n'interfèrent pas dans l'efficacité des produits pharmaceutiques : ils sont donc autorisés dans les médicaments.

## 2. Au Japon

### a) Réglementation des phtalates

Le ministre japonais de la santé, du travail et du bien-être (MHLW) a annoncé le 6 septembre 2010 que la loi sur l'hygiène des aliments intitulé *Food Sanitation Law* (MHLW Notice No. 370, 1959), qui régule entre autres les produits alimentaires et les additifs a été amendée. En effet, cet amendement étend la restriction de phtalates à l'ensemble des produits plastifiants, et il augmente le nombre de phtalates devant être régulés dans les produits pour enfants <sup>[105]</sup>. Une période de transition de un an a été accordée aux industriels pour se mettre en conformité avec cette loi. Le tableau 10 ci-après récapitule les principaux changements :

| Loi actuelle  | Loi amendée   |
|---|---|
| Les résines synthétiques à base de PVC fabriqué à partir de DEHP ne doivent pas être utilisées dans les jouets  | 1) Le DBP, le BBP ou le DEHP ne doivent pas être présents à une concentration supérieure à 0,1 % de masse plastifiée dans les jouets  |
| Les résines synthétiques à base de PVC fabriqué avec du DINP ne doivent pas être utilisées dans les jouets comme indiqué dans l'article 78-1 de la loi sur l'hygiène des aliments | 2) Les résines synthétiques à base de PVC fabriqué avec du DINP (excepté les parties qui sont destinés à entrer en contact avec la bouche des enfants, comme indiqué dans le point 3) ne doivent pas être utilisées dans les jouets comme indiqué dans l'article 78-1 de la loi Food Sanitation Law |
|   | Le DIDP, le DINP ou le DnOP ne doivent pas représenté plus de 0,1 % de masse plastifiée dans les jouets comme spécifié dans l'article 78-1 de la loi sur l'hygiène des aliments, où les parties sont destinées à entrer en contact avec la bouche des enfants.                                      |

*Tableau 10 : Comparaison des changements entre l'ancienne et la nouvelle loi sur l'hygiène des aliments au Japon <sup>[105]</sup>*

### b) Réglementation des parabènes

Au Japon, les parabènes sont autorisés à des concentrations n'excédant pas 1 % au total, tout parabène confondu.

### **3. En Australie**

#### **a) Réglementation des phtalates**

En juin 2008, le *National Industrial Chemical Notification and Assessment Scheme* (NICNAS), agence en charge de la surveillance des produits chimiques en Australie, a publié une évaluation sur les risques concernant 24 phtalates <sup>[106]</sup>. Parmi eux, neuf ont été identifiés comme prioritaires pour être évalués en raison des risques qu'ils pourraient présenter : DEHP, DIDP, DINP, DBP, BBP, DnOP, DEP, DMP (diméthyl phtalate), DMEP (bis(2-methoxyethyl) phtalate).

En 2010, le NICNAS a publié un projet de rapport sur le DEHP en recommandant à l'*Australian Competition and Consumer Commission* (ACCC), autorité indépendante en charge de la régulation du commerce intérieur, de prendre des mesures pour limiter la concentration de DEHP dans les jouets pour enfants et les articles de puériculture.

Bien que les recherches en Australie et en Nouvelle Zélande relatent de faibles proportions de produits plastifiants contenant une concentration en DEHP supérieure à 1 %, les autorités australiennes ont instauré une interdiction temporaire concernant les produits plastifiants contenant plus d'1 % de DEHP.

Le 1<sup>er</sup> février 2011, une interdiction permanente a été votée, le *Consumer Protection Notice No. 11 of 2011*, concernant les jouets, les articles de puériculture et la vaisselle qui contiendraient plus d'1 % de DEHP et qui seraient destinés à des enfants de 36 mois et moins.

#### **b) Réglementation des parabènes**

En 2010, le NICNAS, en charge de la surveillance et de l'évaluation des produits chimiques entrant dans la composition des cosmétiques, a affirmé que les parabènes utilisés dans les cosmétiques étaient sans danger dès lors qu'ils étaient utilisés de façon adéquate.

### **4. Au Brésil**

#### **a) Réglementation des phtalates**

Les jouets et les articles de puériculture ne peuvent contenir du DEHP, du DBP ou du BBP à une quantité individuelle supérieure à 0,1 % <sup>[107]</sup>.

Ces mêmes jouets et articles de puériculture destinés à des enfants de moins de trois ans ne peuvent contenir du DEHP, du DBP, du BBP, du DINP, du DIDP ou du DnOP à une quantité individuelle supérieure à 0,1 %.

#### **b) Réglementation des parabènes**

Le Brésil applique les mêmes limites que l'Union Européennes concernant les parabènes. Ainsi, la concentration maximale est limitée à 0,4 % pour chaque ester, et à 0,8 % pour des mélanges d'ester.

L'inquiétude croissante que suscitent les phtalates incite les pays à prendre des mesures pour protéger les populations à risque. Ainsi, la plupart des pays limite l'utilisation de six phtalates dans les jouets pour enfants, bien que les limites autorisées restent supérieures à celles appliquées par l'Union Européenne. Seul l'Australie instaure des restrictions uniquement sur le DEHP.

La réglementation autour des parabènes est beaucoup moins encadrée, sauf au Brésil où les limites appliquées pour les cosmétiques sont identiques à celles de l'Union Européenne, et au Japon où une limite de 1 % tout parabène confondu est appliquée.

## B. Evolution de la réglementation européenne

### 1. La stratégie communautaire du 17 décembre 1999

L'Union Européenne a initié une stratégie communautaire dès le 17 décembre 1999 afin de traiter le problème des perturbateurs endocriniens <sup>[108]</sup>.

Cette stratégie est composée d'actions à court (1 à 2 ans), moyen (2 à 4 ans) et long terme (plus de 4 ans), qui sont rappelées dans le tableau 11, et se veut assez souple pour pouvoir être adaptée à l'évolution des connaissances scientifiques. En effet, l'Union européenne rappelait que de nombreuses recherches restaient à faire sur les perturbateurs endocriniens et qu'il n'existait pas encore de méthode d'essai validée pour identifier une substance perturbatrice endocrinienne.

| Actions de l'UE sur les perturbateurs endocriniens |  |
|--|--|
| A court terme                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etablir une liste de substances devant être évaluées en priorité (liste prioritaire PE)</li> <li>- Etablir des programmes de surveillance visant à estimer l'exposition aux substances sur la liste prioritaire</li> <li>- Identifier des groupes vulnérables à l'exposition à certaines substances (les enfants par exemple)</li> <li>- Assurer un échange d'information et une coordination efficace entre tous les acteurs</li> <li>- Informer la population</li> <li>- Consulter régulièrement les parties intéressées</li> </ul> |
| A moyen terme                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identifier et évaluer les perturbateurs endocriniens</li> <li>- Continuer la recherche et le développement sur ce sujet</li> <li>- Encourager la recherche de produits de substitution et les initiatives privées</li> </ul>  |
| A long terme                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adapter et/ou modifier les mesures législatives actuelles afin de prendre en compte les perturbateurs endocriniens</li> </ul>   |

Tableau 11 : Actions de l'Union Européenne sur les perturbateurs endocriniens <sup>[108]</sup>

Ainsi, dès l'année 2000, une liste de 553 substances et 9 hormones artificielles avait été établie et devait être évaluée en priorité. De plus, la Commission européenne s'était engagée avec l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economiques) dans la qualification de tests pour l'identification des substances perturbatrices endocriniennes. Enfin, elle a intégré la notion de perturbation endocrinienne dans l'ensemble de la législation européenne.

---

Bien que cette stratégie ait été relativement bien mise en application, tous les résultats ne sont pas au rendez-vous aujourd'hui. Une définition concrète des perturbateurs endocriniens, initialement prévue pour décembre 2013, est toujours en débat à la Commission Européenne, et les tests de qualification ne sont pas encore mis au point.

---

## **2. Evolution de la réglementation impactant les phtalates**

### **a) Classification des substances chimiques dangereuses, notamment pour la reproduction**

La directive 67/548/CE du 27 juin 1967 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses a établi une classification des substances chimiques dangereuses notamment pour la reproduction. Elle comporte trois catégories en fonction du niveau de connaissance des effets sanitaires qui sont répertoriées dans le tableau 12 ci-dessous :

| Directive 67/548/CE : classement des substances dangereuses |  |
|---|--|
| Catégorie 1   | Substances dont les effets sur la reproduction sont avérés   |
| Catégorie 2   | Substances dont les effets sont prouvés chez l'animal  |
| Catégorie 3   | Substances pour lesquelles les études présentent des défauts qui rendent les conclusions moins convaincantes |

*Tableau 12 : Classement des substances dangereuses selon la Directive 67/548/CE*

### **b) Limiter certains phtalates pour les enfants de moins de 3 ans**

Le 7 décembre 1999, la Commission a adopté des mesures qui interdisent la mise sur le marché de jouets et d'articles de puériculture destinés à être mis en bouche par des enfants de moins de 3 ans, fabriqués en PVC souple contenant une ou plusieurs des substances suivantes : DEHP, DBP, BBP, DINP, DnOP et DIDP.

Cette décision a été prorogée plus de 20 fois au nom du principe de précaution jusqu'à l'adoption de la Directive 2005/84/CE le 14 décembre 2005, qui modifie la directive

76/769/CE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à la limitation de la mise sur le marché et de l'emploi de certaines substances et préparations dangereuses (phtalates dans les jouets et les articles de puériculture). Cette directive interdit l'utilisation de DEHP, du DBP et du BBP pour la fabrication des jouets et des articles de puériculture destinés aux enfants. Un deuxième groupe de phtalates potentiellement dangereux pour la santé, composé par le DINP, le DnOP et le DIDP, est interdit dans les jouets et les articles de puériculture pouvant être mis en bouche par les enfants.

### **c) Règlement REACH**

L'Union Européenne a mis en application le système REACH (Registration, Evaluation and Autorisation of CHemicals) le 1<sup>er</sup> juin 2007, remplaçant ainsi plus de 40 directives et règlements et créant un seul système applicable à tous les produits chimiques <sup>[109]</sup>.

C'est un système d'enregistrement, d'évaluation, d'autorisation et de restrictions des substances chimiques, qui institue de surcroît une Agence européenne des produits chimiques (ECHA) qui a pour missions de gérer la base de données, de recevoir les dossiers d'enregistrement, et d'élaborer les guides techniques d'assistance aux fabricants et importateurs.

Dorénavant, tous les industriels doivent enregistrer au niveau européen les substances qu'ils fabriquent ou importent en quantité supérieure à 1 tonne/an. Les données requises pour l'enregistrement sont proportionnelles aux volumes de production et aux risques présentées par la substance. Après la phase d'enregistrement, le dossier est évalué par l'ECHA et les Etats membres, il s'en suit plusieurs hypothèses :

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

L'obligation d'enregistrement a été appliquée dès le 1<sup>er</sup> juin 2008, mais un régime transitoire allant jusqu'au 1<sup>er</sup> juin 2018 a été mis en place pour certaines substances devant faire l'objet d'un pré-enregistrement, tel que présenté à la figure 5. Ainsi, on estime que plus de 30000 substances chimiques seront connus et leurs risques potentiels établis d'ici 2018.



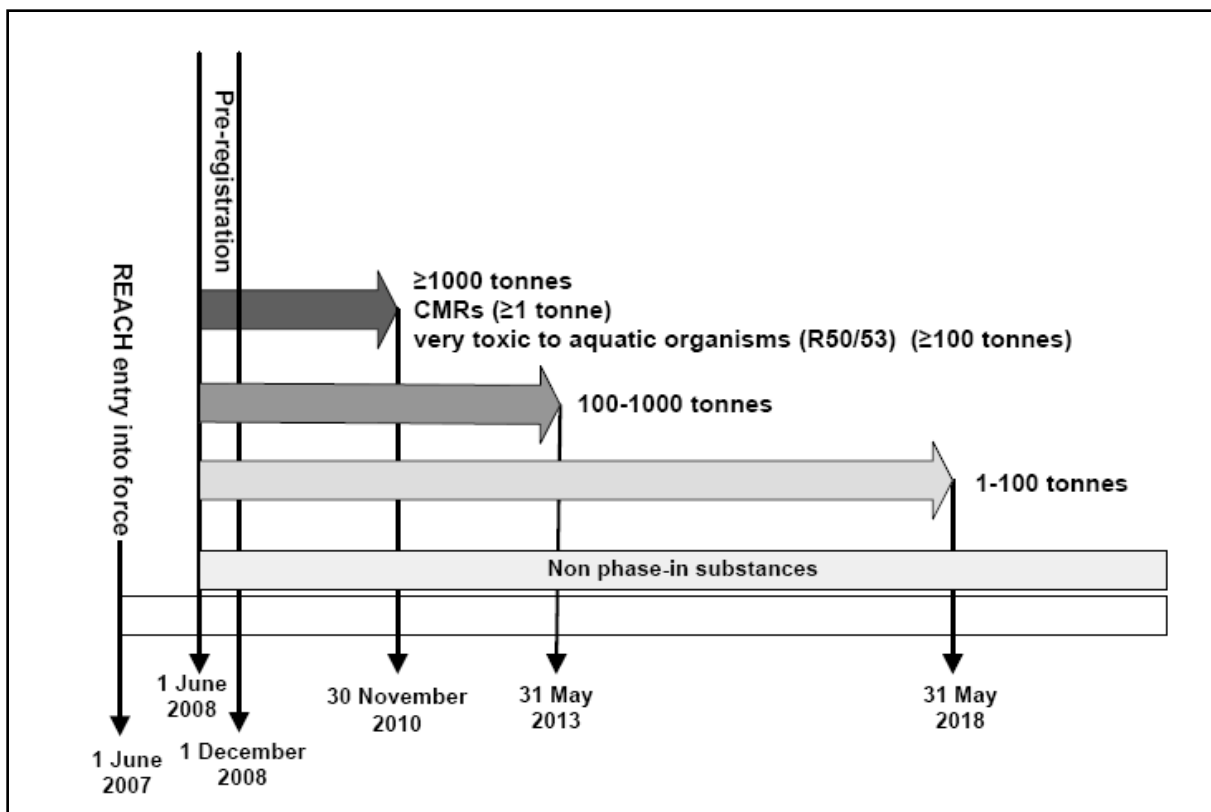


Figure 5 : Régime transitoire d'enregistrement dans le cadre du règlement REACH <sup>[109]</sup>

Un système d'autorisation et de restriction particulier est mis en place pour les substances considérées comme extrêmement préoccupantes (SVHC). Selon l'article 57, il s'agit de substances cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR) de catégorie 1 et 2 selon la directive 67/548/CEE, mais aussi de celles qui sont persistantes, sujettes à bioaccumulation et de toutes celles qui ont des propriétés de perturbation endocrinienne avec des preuves scientifiques quant à leurs effets graves sur la santé humaine ou l'environnement.

Si la substance est identifiée comme telle, elle est ajoutée à la liste des substances candidates, qui comprend les substances susceptibles d'être incluses dans la liste d'autorisation (annexe XIV). L'inclusion de substances dans la liste des substances candidates crée des obligations légales pour les entreprises fabriquant, important ou utilisant ces substances.

A l'heure actuelle, quatre phtalates sont inscrits dans la liste des substances candidates de l'annexe XIV du règlement REACH, mais aucun parabène <sup>[110]</sup>. Les phtalates concernés sont le DEHP, le DBP, le BBP et le DIBP qui sont considérés comme toxique pour la reproduction de catégorie 1B.

Cette réglementation vise donc à :

- ✓ renforcer le principe de substitution pour les substances jugées les plus dangereuses ;
- ✓ assurer une information la plus documentée possible au public sur les risques liés à l'utilisation et/ou l'exposition aux dites substances.

Les données recueillies sont mises à la disposition des autorités et du public.

Les perturbateurs endocriniens sont donc largement couverts par la réglementation REACH, mais les effets CMR doivent encore être définis de manière précise et détectés par des tests validés.

#### **d) Règlement 1272/2008/CE**

Le système REACH est complété par le règlement n°1272/2008/CE, en vigueur depuis le 20 janvier 2009, sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances chimiques et des mélanges. Il a pour but de s'adapter au système général harmonisé (SGH) des Nations unies, avant le 1<sup>er</sup> décembre 2010 pour les substances et le 1<sup>er</sup> juin 2015 pour les mélanges, qui oblige à classer les substances chimiques et leurs mélanges en fonction de leurs propriétés dangereuses et prescrit le pictogramme et autres mentions à apposer sur l'étiquette.

Cette classification distingue 3 catégories d'agents toxiques pour la reproduction qui sont répertoriées dans le tableau 13 ci-dessous :

| Règlement 1272/2008/CE : classification des substances toxiques pour la reproduction |   |
|--|---|
| Catégorie 1A   | Substances dont la toxicité pour la reproduction humaine est avérée |
| Catégorie 1B   | Substances présumées toxiques pour la reproduction humaine          |
| Catégorie 2  | Substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine  |

*Tableau 13 : Classification des substances toxiques pour la reproduction selon le règlement 1272/2008/CE*

De plus, pour identifier un composant selon son niveau de toxicité, des lettres sont utilisées : **T** pour Toxique et **R** pour la nature du risque suivi d'un numéro correspond à une phrase de risque. Actuellement, trois phtalates sont classés comme substance à risque reprotoxique. Leur classification et les phrases de risque associées sont présentées dans le tableau 14 :

| Classification européenne réglementaire des produits chimiques cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction - 2009 |          |                   |  |
|--|----------|-------------------|--|
| Nom  | N° CAS   | Classification CE | Etiquetage                                   |
| DEHP   | 117-81-7 | Repr. 1B          | T<br>R : 60-61*<br>S : 53-45                 |
| DBP  | 84-74-2  | Repr. 1B          | T ; N<br>R : 61-50-62*<br>S : 53-45-61       |
| BBP  | 85-68-7  | Repr. 1B          | T ; N<br>R : 61-62-50/53*<br>S : 53-45-60-61 |

\* R60 : Peut altérer la fertilité ;

\* R61 : Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant ;

\* R62 : Risque possible d'altération de la fertilité ;

\* R50/R53 : Très toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.

*Tableau 14 : Classification européenne du DEHP, du DBP et du BBP*

#### e) Directive 2007/47/CE relative à l'étiquetage des dispositifs médicaux

La directive européenne 2007/47/CE modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides, est applicable depuis mars 2010. Elle modifie le point 7.5 de l'annexe I de la directive 93/42/CE et introduit pour ces dispositifs médicaux :

- ✓ une obligation d'étiquetage sur le produit et son emballage pour les dispositifs médicaux contenant des phtalates de type CMR 1 et 2 ;
- ✓ une obligation d'information dans la notice d'utilisation sur les risques résiduels et les précautions à prendre pour certaines populations à risque ;
- ✓ une justification de l'utilisation de phtalate.

### 3. Evolution de la réglementation impactant les parabènes

En raison de la controverse importante sur la toxicité des parabènes, on constate que la réglementation européenne n'est pas très développée du fait du manque de preuves scientifiques, limitant ainsi les prises de décision.

#### a) Parabènes et additifs alimentaires

Les parabènes sont largement utilisés comme additifs dans l'alimentation et leur emploi est autorisé en Europe par la directive 95/2/CE du 20 février 1995 concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants.

La directive 2003/114/CE modifiant la directive 95/2/CE a imposé à la Commission et à l'EFSA de réexaminer les conditions d'utilisation des parahydroxybenzoates E214 à E219 et de leurs sels avant le 1<sup>er</sup> juillet 2004.

Les experts de la Commission Européenne et de l'EFSA ont alors défini en 2004 la dose journalière admissible (DJA) comme étant de 0 à 10 mg/kg pc/jour pour le méthyl et éthyl parabènes et leurs sels respectifs.

En raison des effets délétères sur l'appareil reproducteur du rat, démontrés dans des études récentes, le propyl parabène et son sel ont été exclus de la liste des substances autorisées dans l'Union Européenne. C'est la directive 2006/52/CE du 5 juillet 2006 qui a modifié la directive 95/2/CE et la directive 94/35/CE concernant les édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires, en excluant le propyl parabène de liste des parabènes utilisés.

### **b) Parabènes et cosmétiques**

Les méthyl, éthyl, propyl et butyl parabènes sont les plus utilisés en tant que conservateurs dans les cosmétiques. Leur utilisation dans les cosmétiques est réglementée par la directive 76/768/CE du 27 juillet 1976 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques (directive « Cosmétiques »), qui donne une liste positive (annexe V) des conservateurs autorisés avec leur concentration maximale admissible, les limitations et exigences, leurs conditions d'emploi et les avertissements éventuels à reproduire sur l'étiquetage. Cette liste est régulièrement revue en fonction des avancées scientifiques par le Comité Scientifique sur la Sécurité des Consommateurs (SCCS), chargé de conseiller la Commission Européenne en matière scientifique.

Ainsi, la concentration maximale est limitée à 0,4 % pour chaque ester, et à 0,8 % pour des mélanges d'ester. Par ailleurs, en mars 2011, le SCCS a considéré que l'utilisation du propyl et butyl parabènes était sûre si leur concentration individuelle était limitée à 0,19 %.

## **C. Actions menées en France**

### **1. Approfondir les connaissances sur les perturbateurs endocriniens**

Le gouvernement français, à travers ses différents ministères, s'intéresse aux perturbateurs endocriniens depuis quelques années maintenant. En effet, il fait intervenir de nombreux organismes de recherche dans le but d'en savoir davantage sur ces substances.

#### **a) Plan d'action du Ministère de la santé**

En 2009, le Ministère de la Santé a saisi différentes agences sanitaires afin qu'elles se penchent, dans leur champ de compétences, sur la question des perturbateurs endocriniens.

- **INSERM**

L'INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale) a été chargé de réaliser une expertise collective sur les perturbateurs endocriniens, de façon à donner une synthèse la plus exhaustive possible sur l'état des connaissances dans ce domaine. Ainsi, cinq familles de substances chimiques (bisphénol A, phtalates, retardateurs de flamme, composés perfluorés, parabènes) ont été étudiées, du mécanisme d'action jusqu'aux effets sur l'animal et l'homme.

- **InVS**

L'Institut National de Veille Sanitaire a été chargé d'étudier l'évolution de la fertilité de 1992 à 2007 en France en tenant compte des disparités régionales. Des données sur l'incidence du cancer du testicule de 1998 à 2007 et sur les malformations congénitales (hypospadias, cryptorchidies) ont ainsi été fournies et actualisées pour mettre en place une surveillance de ces paramètres. Par ailleurs, un observatoire de la fertilité en France a été mis en place et est géré par l'InVS.

- **INPES**

L'INPES (Institut National de prévention et d'éducation pour la santé) a été saisi dans le but :

- ✓ d'élaborer un logo pour l'information des femmes enceintes ou en âge de procréer vis-à-vis des substances à effet perturbateur endocrinien contenues dans les produits grand public ;
- ✓ de développer un plan de communication pour faire connaître ce logo.

- **ANSES**

L'ANSES mène depuis 2009 un travail d'expertise sur une trentaine de substances identifiées comme reprotoxiques de catégorie 3 et/ou perturbateurs endocriniens. Ce travail a pour principales missions de :

- ✓ caractériser les dangers des substances ;
- ✓ hiérarchiser les substances à étudier en priorité ;
- ✓ identifier les produits et articles de consommation grand public contenant des substances toxiques pour les fonctions de reproduction et la fertilité ;
- ✓ quantifier les expositions de la population générale à ces substances ;
- ✓ évaluer les risques pour la santé ;
- ✓ envisager des pistes de substitution pour les produits ou substances pour lesquels un risque sanitaire aurait été mis en évidence.

L'une des premières substances étudiées a été le Bisphénol A (BPA). Il s'agit d'une substance chimique utilisée couramment pour la fabrication industrielle de plastiques. Plusieurs études,

au niveau français et international, ont montré des effets néfastes avérés chez l'animal, et suspectés chez l'homme. Le BPA est notamment soupçonné d'augmenter le risque de puberté précoce chez les femmes, de cancer de la prostate ou du sein, et d'anomalies de reproduction. Deux rapports publiés en septembre 2011 y traitent des effets sur la santé et fixent comme objectifs prioritaires :

- ✓ la prévention des expositions des populations les plus sensibles (nourrissons, jeunes enfants et femmes enceintes ou allaitant) ;
- ✓ la réduction de l'exposition par la substitution du bisphénol A dans les matériaux au contact des denrées alimentaires.

Un rapport final d'expertise sur l'évaluation des risques pour la santé humaine liés à l'exposition du BPA a été publié en mars 2013. Il confirme les effets sanitaires qui avaient été listés par l'Agence en septembre 2011. Les conclusions de l'évaluation des risques montrent un risque potentiel pour l'enfant à naître lorsque la femme enceinte est exposée, et se traduit par une modification de la structure de la glande mammaire qui pourrait conduire à un développement tumoral ultérieur. De plus, l'Agence recommande d'améliorer l'état des connaissances sur la toxicité du BPA pour les populations sensibles, de revoir la pertinence de l'utilisation de VTR ou DJA pour certaines substances, et d'intégrer systématiquement une analyse interdisciplinaire dans l'évaluation des risques.

Au-delà de ses travaux d'évaluation du risque, l'ANSES exerce aussi des missions de veille, de recherche et de référence sur les perturbateurs endocriniens :

- ✓ Observatoires des Résidus de Pesticides : collecte et analyse de données relatives à la présence de résidus de pesticides dans les milieux ;
- ✓ Deuxième Etude de l'Alimentation totale française (EAT2) publiée en 2011 : exposition des populations au-delà de l'âge de 3 ans à des substances dont certaines pourraient avoir un effet perturbateur endocrinien ;
- ✓ Etude de la présence de composés perfluorés dans les ressources en eau et dans l'eau potable ;
- ✓ Programme « résidus médicamenteux et eaux » : hiérarchisation des substances à rechercher, développement de méthodes de détection et dosage dans l'eau ;
- ✓ Contribution à la mise en œuvre des règlements européens REACH et CLP (classification harmonisée) : évaluation scientifique et technique ;
- ✓ Laboratoire National de Référence pour les mycotoxines, contaminants (résidus de médicaments vétérinaires et colorants ; pesticides), contaminants physico-chimiques dans l'eau <sup>[111]</sup>.

## **b) Plan d'action du Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie (MEDDE)**

### **• Programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE)**

Créé en 2005 par le MEDDE, ce programme a pour objectif de soutenir des recherches fondamentales et appliquées sur les questions de perturbation endocrinienne. Depuis le début du PNRPE, 31 projets de recherche ont été financés : 7 en 2005, 15 en 2009 et 9 en 2010, et plus de 4 millions d'euros ont été engagés pour financer ces projets.

Aujourd'hui, le PNRPE se focalise sur 7 thèmes de recherche :

- ✓ 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.

Le 10 et 11 décembre 2012 s'est tenu un colloque international du PNRPE à Paris qui a réuni près de 300 participants, dont plusieurs personnalités politiques engagées dans la problématique des perturbateurs endocriniens. L'objectif était de faire un état des lieux sur les connaissances scientifiques récentes, sur les effets sanitaires, et l'évolution de la réglementation dans l'Union Européenne autour des perturbateurs endocriniens (cf. annexe 2).

### **• Le Deuxième Plan national Santé - Environnement (PNSE2)**

L'action 18 du PNSE2 vise à mieux gérer les risques liés aux reprotoxiques et aux perturbateurs endocriniens, et l'action 50 appelle à renforcer la recherche sur les perturbateurs endocriniens ainsi que la surveillance épidémiologique et la veille sanitaire dans ce domaine.

## **c) Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens**

Suite à la Conférence environnementale qui s'est tenue les 14 et 15 septembre 2012, la thématique des perturbateurs endocriniens a été inscrite dans les chantiers prioritaires en matière de prévention des risques sanitaires environnementaux. La feuille de route concernant les perturbateurs endocriniens indiquait qu'un groupe de travail associant l'ensemble des parties prenantes serait mis en place pour élaborer d'ici juin 2013 une stratégie nationale

comprenant des actions de recherche, d'expertise, d'information du public et de réflexion sur l'encadrement réglementaire.

Ce groupe de travail, composé par des élus des Parlements français et européens, des organismes publics de recherche et d'expertise, des organisations non gouvernementales, des fédérations d'entreprise et des personnes qualifiées, a ainsi élaboré un rapport après six mois de concertation. Il propose notamment d'accentuer la recherche sur les effets sanitaires (faibles doses, effets cocktails, effets transgénérationnels), les effets sur la biodiversité et les solutions de substitution. Il propose également d'expertiser au moins cinq substances par an pour évaluer le caractère perturbateur endocrinien et de gérer au mieux les risques.

A la suite de ce rapport, Marisol Touraine (ministre des affaires sociale et de la santé) et Philippe Martin (ministre de l'écologie, du développement durable et de l'énergie) ont lancé une consultation publique durant 1 mois (du 20 août au 20 septembre 2013). Il faudra attendre le 29 avril 2014 pour voir la Stratégie Nationale Perturbateurs Endocriiniens (SNPE) adoptée par la nouvelle ministre de l'écologie, du développement durable et de l'énergie, Ségolène Royal, après l'avoir présentée pour avis au Conseil National pour la Transition Ecologique (CNTE) (cf. annexe 3). Le texte fixe comme objectif premier la réduction de l'exposition de la population et de l'environnement aux perturbateurs endocriiniens à travers quatre axes majeurs :

- ✓ La recherche scientifique, la valorisation et la surveillance sanitaire et environnementale ;
- ✓ Expertise sur les substances demandée à l'ANSES et à l'ANSM ;
- ✓ Réglementation et substitution des perturbateurs endocriiniens en fonction des conclusions des expertises. Par ailleurs, la France insistera auprès des instances européennes pour qu'une définition européenne des perturbateurs endocriiniens sorte dans les meilleurs délais ;
- ✓ Formation des professionnels concernés, ainsi que l'information et la sensibilisation des professionnels et du grand public pour permettre à chacun d'orienter ses choix.

#### **d) La cohorte ELFE**

ELFE ou Etude longitudinale française depuis l'enfance, dont nous avons déjà parlé dans la première partie pour analyser les résultats de sa phase pilote, est la première étude en France consacrée au suivi de 20 000 enfants, de la naissance à l'âge adulte. Lancée en 2011, l'étude ELFE mobilise plus de 60 équipes de recherche, soit 400 chercheurs, avec plus de 90 sujets spécifiques.

La cohorte permettra de mesurer la contamination individuelle des enfants à différents produits et d'observer la survenue éventuelle de troubles. L'estimation de l'exposition reposera sur des prélèvements biologiques au moment de la naissance chez la mère et le nouveau-né, puis chez l'enfant à d'autres périodes clés de son développement.



---

L'implication de nombreuses instances scientifiques, dans le but d'apporter une expertise sur différents sujets, montre un réel engagement du gouvernement français pour approfondir l'état des connaissances sur les perturbateurs endocriniens.

---

## 2. Evolution de la réglementation

### a) Les lois entrées en vigueur

- **Loi interdisant le bisphénol A dans les contenants alimentaires**

Le Parlement a voté la loi du 30 juin 2010 visant à suspendre la fabrication, l'importation, l'exportation et la mise sur la marché à titre gratuit ou onéreux de biberons produits à base de Bisphénol A <sup>[112]</sup>.

Afin d'élargir les dispositions de cette première loi, une deuxième loi a été votée dans le but d'interdire le Bisphénol A dans tout conditionnement à vocation alimentaire : il s'agit de la loi du 24 décembre 2012 publiée au Journal Officiel du mercredi 26 décembre 2012. Dans un premier temps, cette loi a permis de suspendre, au 1<sup>er</sup> janvier 2013, la fabrication, l'importation, l'exportation et la mise sur la marché à titre gratuit ou onéreux de tout conditionnement comportant du bisphénol A et destiné à entrer en contact direct avec les denrées alimentaires pour les nourrissons et les enfants en bas âge. Dans un deuxième temps, cette suspension s'appliquera également à l'ensemble des conditionnements à usage alimentaire au 1<sup>er</sup> janvier 2015.

Il est également précisé qu'en attendant une interdiction complète, tout conditionnement comportant du bisphénol A et destiné à entrer en contact direct avec des denrées alimentaires doit comporter un avertissement sanitaire déconseillant son usage aux femmes enceintes, aux femmes allaitant et aux nourrissons et enfants en bas âge (cf. annexe 4). Un décret a d'ailleurs été conçu dans ce sens afin de rendre applicable l'étiquetage d'avertissement le 1<sup>er</sup> octobre 2013. Il est parti à la Commission Européenne en mai 2013 et se trouve encore à l'heure actuelle dans une période dite de *statu quo*, pendant laquelle aussi bien les Etats membres que la Commission européenne peuvent émettre des observations.

Il est prévu d'indiquer sur les conditionnements contenant du bisphénol A la mention « *emballage fabriqué à partir de bisphénol A. Usage déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes et aux enfants de moins de 3 ans* ». Aucun pictogramme n'est prévu. Pour l'heure, aucune date n'est avancée sur la mise en application de ce décret.

- **Décret interdisant 6 phtalates dans les jouets et les articles de puériculture**

Le décret n° 2006-1361 du 9 novembre 2006 transpose les dispositions de la directive 2005/84/CE visant à interdire l'utilisation de 6 phtalates dans les jouets et articles de

puériculture en PVC souple susceptibles d'être portés à la bouche par des enfants de moins de 3 ans <sup>[113]</sup>.

Ainsi, ce décret interdit la fabrication, l'importation, l'offre, la détention en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, la mise en vente, la vente ou la distribution à titre gratuit :

- ✓ de jouets ou d'articles de puériculture contenant plus de 0,1 % en masse de matière plastifiée de l'une des substances suivantes : le DEHP, le DBP et le BBP ;
- ✓ de jouets ou d'articles de puériculture pouvant être mis en bouche par les enfants et contenant plus de 0,1 % en masse de matière plastifiée de l'une des substances suivantes : le DINP, le DIDP et le DnOP (Di-n-octyl phtalate).

Cependant, ce décret a été abrogé par le décret n°2013-396 du 13 mai 2013 en raison des entrées n° 4, 7, 8, 43, 51 et 52 (correspondant aux phtalates mentionnés ci-dessus) de l'annexe XVII du règlement (CE) n°1907/2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH) <sup>[114]</sup>.

## **b) Les propositions de loi**

- **Proposition de loi sur l'interdiction de certaines substances perturbatrices endocriniennes**

Le 13 juillet 2010, une proposition de loi composée d'un article unique visant à interdire l'utilisation des phtalates, des parabènes et des alkylphénols a été déposée à l'Assemblée Nationale par Monsieur Yvan Lachaud et certains de ses collègues. En effet, l'argumentaire faisait état des dangers supposés de ces trois familles chimiques, et préconisait le principe de précaution plutôt que d'attendre les résultats des études à venir.

Bien que cette proposition de loi ait été adoptée en première lecture par l'Assemblée Nationale le 3 mai 2011, elle a ensuite été renvoyée à la commission des affaires sociales qui l'a rejetée.

- **Proposition de loi sur les perturbateurs endocriniens**

Gérard Bapt, soutenu par de nombreux collègues, a déposé le 6 mars 2012 à l'Assemblée Nationale une proposition de loi ayant pour but de réduire l'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens <sup>[115]</sup>. Après avoir rappelé l'engagement du gouvernement français depuis 2010 contre les perturbateurs endocriniens, avec l'adoption par l'Assemblée Nationale des propositions de loi visant à interdire le bisphénol A, les phtalates, les parabènes et les alkylphénols, cette nouvelle proposition de loi vise à faire reconnaître le potentiel nocif pour la santé humaine des perturbateurs endocriniens, et a pour but de mettre la France au premier plan en ce qui concerne les efforts de recherche et la protection de la santé humaine.

L'une des premières propositions est de mettre en place un programme pluriannuel de recherche sur les perturbateurs endocriniens qui aurait pour objectif de :

- ✓ Développer une meilleure compréhension de l'exposition des humains et des animaux aux perturbateurs endocriniens ;
- ✓ Mettre en évidence les effets potentiels induits par ces substances ;
- ✓ Trouver des moyens de réduire l'exposition des humains et des animaux ;
- ✓ Concevoir, développer et valider des tests permettant d'examiner les substances pouvant altérer le système endocrinien ;
- ✓ Identifier les biomarqueurs de l'exposition aux perturbateurs endocriniens qui pourront par la suite être utilisés dans de futures études épidémiologiques et de santé publique.

Ce programme de recherche devra être mené par un groupe d'expertise spécialisé en endocrinologie, qui sera mis en place par le directeur de l'ANSES, et qui aura pour but l'identification, la classification et l'évaluation des perturbateurs endocriniens. Ce groupe est chargé d'évaluer au minimum 3 groupes de perturbateurs endocriniens par an.

Par mesure de précaution et jusqu'à l'interdiction effective des produits contenant des substances perturbatrice endocrinienne, un étiquetage d'information devra être apposé pour information des consommateurs. Il y sera mentionné que ce produit est à éviter par les publics sensibles, notamment femmes enceintes ou allaitant et petite enfance.

Contrairement à la précédente proposition de loi qui prônait une interdiction pure et simple des produits contenant des phtalates, des parabènes et des alkylphénols, celle-ci se veut plus raisonnable car elle prend en compte les conséquences économiques d'une éventuelle interdiction. Ainsi, l'interdiction des premiers produits ne sera pas effective avant 2015, ce délai permettant aux entreprises d'avancer dans la recherche de produits de substitution.

Cette proposition de loi a été renvoyée à la commission des affaires sociales, et n'est toujours pas effective à l'heure actuelle. On constate des similitudes avec les engagements de la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens, notamment la mise en place d'un groupe d'experts pour identifier les substances suspectes.

- **Proposition de loi sur les phtalates dans les établissements de santé**

Valérie Boyer, accompagnée de certains de ses collègues, a déposé le 13 novembre 2012 une proposition de loi pour limiter l'exposition de populations vulnérables aux phtalates dans les établissements de santé<sup>[116]</sup>.

En effet, cette proposition vise à élargir le champ d'action de la directive 2005/84/CE, qui interdit l'utilisation de 6 phtalates dans les jouets et articles de puériculture en PVC souple susceptibles d'être portés à la bouche par des enfants de moins de 3 ans , en interdisant

l'utilisation de ces 6 phtalates dans les dispositifs médicaux à destination des femmes enceintes, des nouveaux nés et des jeunes enfants ainsi que dans les sols des unités de soins intensifs, de maternités et de pédiatries.

Etant donné les substances de substitution qui sont proposées pour remplacer les phtalates dans les dispositifs médicaux et les recommandations de l'ANSM de mars 2009 qui identifie les femmes enceintes, les prématurés/nourrissons et les jeunes enfants comme des populations vulnérables aux phtalates, cette proposition permettrait de protéger les populations les plus à risque au sein des établissements de santé, qui doivent se montrer exemplaires dans une telle situation.

Cette proposition de loi a été renvoyée à la commission des affaires sociales, et est toujours en suspens. Néanmoins, elle a toutes les chances d'être adoptée étant donnée les résultats des études qui montrent une exposition majeure des nourrissons et des femmes enceintes aux phtalates à l'hôpital lors de longs séjours hospitaliers.

Certaines entreprises ont déjà anticipé une éventuelle interdiction des phtalates dans les établissements de santé. A titre d'exemple, le leader mondial des revêtements de sols, Tarkett, s'est engagé à exclure les phtalates présents dans les sols plastiques (vinyliques) de l'intégralité de sa production en 2014, pour un investissement de 5 millions d'euros, et une répercussion sur le prix final mineur (environ 10 centimes par mètre carré). Le produit qui remplacera les phtalates est un plastifiant bio-sourcé, l'Hexamoll Dinch, qui est testé depuis 2011 en Suède et qui donne des résultats satisfaisants.

---

La France s'investit nettement pour régler la problématique des perturbateurs endocriniens, le but étant de réduire au maximum l'exposition des personnes les plus sensibles. Parmi les récentes prises de décision, les parabènes et les phtalates sont des familles chimiques particulièrement ciblées par les politiques, preuve de l'inquiétude par les législateurs des effets sur la santé humaine.

---

## ***IV. L'impact pour l'industrie pharmaceutique d'une interdiction des phtalates et/ou parabènes***

Comme nous l'avons vu, ces deux familles chimiques sont largement utilisées dans les médicaments : les propriétés antifongiques et antibactériennes des parabènes accompagnées de leur bonne tolérance en font des excipients de référence, et les propriétés plastifiantes des phtalates sont utilisées dans certaines catégories de comprimés à libération modifiée.

Cependant, face aux données de sécurité qui tendent à écarter les perturbateurs endocriniens de la composition des produits utilisés par la population, une interdiction de ces substances est possible, y compris dans les médicaments. Quelles seraient les différentes solutions envisagées par l'industrie pharmaceutique pour éliminer ces substances de la composition des médicaments si cette orientation se confirmait ?

A côté de l'arrêt de commercialisation (après accord de l'ANSM), la seule solution reste la reformulation du médicament en remplaçant le phtalate ou le parabène par une autre molécule plus sûre et aux caractéristiques physico-chimiques similaires sans impact sur la qualité du médicament. Quelles sont les différentes étapes de ce processus et quelles sont les données à fournir pour pouvoir soumettre cette demande de modification aux autorités de santé ?

Plaçons-nous dans le cas d'un laboratoire dont un médicament a été identifié par l'ANSM en Juillet 2013 car il présentait une composition en DBP supérieure aux limites fixées par l'EMA. Avec un délai de 18 mois accordé au laboratoire pour reformuler son médicament, nous allons décrire les différentes étapes, de la reformulation du médicament jusqu'au dépôt du dossier de variation auprès des autorités de santé.

### **A. Développement pharmaceutique**

Le but est de développer une formulation avec un nouveau plastifiant pouvant remplacer le DBP tout en minimisant l'impact sur la qualité du produit fini et sur le processus de fabrication. Le DBP est un phtalate permettant le pelliculage du comprimé offrant ainsi une libération modifiée de la substance active. La formulation proposée devra entraîner le minimum de changements, avec les critères suivants :

- Profil de dissolution similaire ;
- Profil de stabilité similaire ;
- Changement minimal de la formulation ;
- Changement minimal du processus de fabrication ;
- Changement minimal de la partie pharmaceutique du dossier d'AMM.

Les étapes décrites ci-après correspondent aux études réalisées durant le développement pharmaceutique pour trouver une nouvelle formulation.

### **a) Sélection de deux plastifiants**

La première étape consiste à identifier deux plastifiants dont les propriétés se rapprocheraient le plus possible du DBP. Pour cela, les équipes R&D étudient la littérature scientifique afin d'analyser les propriétés physico-chimiques et la compatibilité avec les autres excipients et la substance active. Une analyse des données toxicologiques disponibles pour ces plastifiants est également nécessaire afin d'éviter tout risque additionnel. Le service Achat étudie quant à lui l'approvisionnement de la matière première (disponibilité marché, coût, fournisseurs, etc.). A la fin de cette étape, deux candidats doivent être sélectionnés.

### **b) Les études de développement pharmaceutique**

Le but sera d'analyser les caractéristiques physico-chimiques du produit fini avec chacun des deux plastifiants choisis. Après avoir confirmé que la structure du film de pelliculage, sans plastifiant, ne permet pas une libération prolongée de la substance active, les tests suivants seront réalisés avec chaque plastifiant afin d'identifier celui qui obtient des résultats similaires au DBP :

- ✓ Etude de la structure du film ;
- ✓ Etude du profil de libération de la substance active par le film ;
- ✓ Détermination de la quantité optimale de plastifiant en utilisant trois concentrations différentes au sein de la formulation finale. Six formulations différentes sont donc constituées.

L'objectif final de cette étape est d'identifier le plastifiant et la concentration nécessaire pour obtenir les meilleurs résultats.

### **c) Etudes de stabilité**

Cette étape permet d'étudier le comportement des formulations dans différentes conditions, et elle est réalisée en parallèle des études analytiques compte tenu du temps nécessaire à leur réalisation. Ainsi, des études comparatives de stabilité, avec les six formulations précédemment composées, vont être réalisées dans des conditions de température et d'humidité différentes : 25°C/60% RH (Relative Humidity) et 40°C/75% RH. Si le médicament devait être exporté dans des pays à zone climatique de type III (chaud et sec) ou IV (chaud et humide), il faudrait également évaluer les conditions à 30°C/35% RH et à 30°C/65% RH (IVa) ou 30°C/75% RH (IVb).

A la fin de cette étape, la formulation idéale aura été identifiée. Elle contiendra le plastifiant avec des propriétés physico-chimiques similaires au DBP, et elle aura idéalement des propriétés similaires à la formulation initiale.

#### **d) Transposition d'échelle**

Après avoir effectué les tests en laboratoire pour identifier la meilleure formulation, le but va être à présent d'étudier la fiabilité du processus de fabrication et le comportement de la nouvelle formulation à plus grande échelle : sur des lots pilotes (1/10<sup>e</sup> de la taille du lot commercial) puis sur des lots commerciaux.

Sur un lot pilote, nous allons étudier la robustesse de la formule choisie et les conditions de fabrication. Certaines étapes de fabrication sont identifiées comme critiques. Durant ces différentes étapes, une série de paramètres de contrôle ont été définis et doivent être conformes à des limites fixées (par exemple, la vitesse de rotation du mélangeur, la température à l'intérieur de la cuve, etc.).

La fiabilité montrée par les contrôles en cours de fabrication attestera de la robustesse de la formule et validera les conditions de fabrication. Ces mêmes études sont ensuite réalisées sur un lot commercial.

#### **e) Validation du processus de fabrication**

Conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), la validation du processus de fabrication doit s'effectuer préalablement à la distribution et à la vente du médicament. Il est admis que trois lots/opérations consécutifs répondant aux spécifications arrêtées équivalent à une validation du procédé. Cette validation est préalable à l'enregistrement du procédé de fabrication.

### **B. Etapes réglementaires**

#### **1. La rédaction du module 3 du dossier d'AMM**

##### **a) Le CTD**

Le CTD (Common Technical Document), mis en place par l'ICH (International Conference on Harmonisation), permet d'assembler toutes les données qualité, sécurité et efficacité dans un format commun <sup>[117]</sup>. Il se compose de cinq modules tel que présenté à la figure 6. Le module 1 rassemble les informations administratives et contient les documents spécifiques à chaque région (Application form, etc.). Le module 2 contient les résumés des modules 3, 4 et 5. Le module 3 traite les données qualité. Le module 4 réunit les données non cliniques tandis que le module 5 comprend les données cliniques. En Juillet 2003, le CTD est devenu le format obligatoire pour les nouvelles demandes d'AMM dans l'Union Européenne et au Japon, et fortement recommandé aux Etats-Unis.

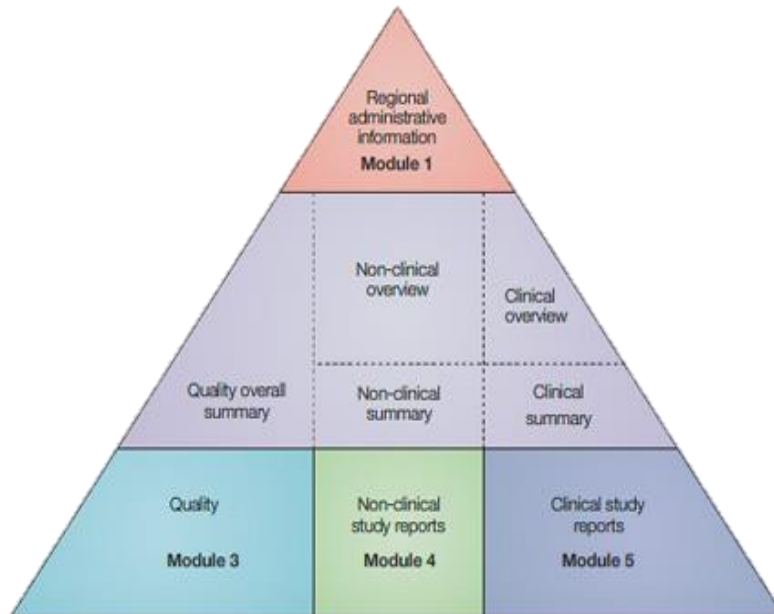


Figure 6 : Description des modules du CTD <sup>[117]</sup>

### b) Les sections du CTD modifiées par le changement de formule

Le changement de formulation du médicament entraîne la modification du module 3, ainsi que certaines données présentes dans les modules 1 et 2. Dans l'industrie pharmaceutique, la rédaction du module 3 est généralement confiée au service CMC (Chemistry, Manufacturing and Control) qui se charge de mettre à jour les sections impactées par des modifications pharmaceutiques, conformément aux Guidelines ICH.

Le changement de formulation du produit fini, n'entraînant pas de modification de ses propriétés physico-chimiques, implique la mise à jour de certaines sections du module 3. Le tableau 15 liste les sections impactées et les modifications qui devront y être apportées.

A noter, ce module est composé de plusieurs parties, notamment une partie concernant la substance active (3.2.S), et une autre sur le produit fini (3.2.P). La partie 3.2.P est composée de 8 sections, elles-mêmes divisées en plusieurs sous-sections. Un descriptif du contenu des 8 sections est présenté ci-dessous et est également présent dans les différentes guideline ICH <sup>[118]</sup> :

- ✓ 3.2.P.1 : La description du produit fini (description de la forme pharmaceutique, de la composition, du conditionnement) devra être fournie ;
- ✓ 3.2.P.2 : Cette section contient des informations sur les études de développement conduites pour aboutir à la forme pharmaceutique, à la formulation, au processus de fabrication, au conditionnement primaire et secondaire.
- ✓ 3.2.P.3 : Elle contient différentes sous-sections qui ont pour but de décrire les fabricants, la formule et la taille des lots utilisés, le processus de fabrication, les



contrôles critiques réalisés en cours de fabrication et la validation du processus de fabrication ;

- ✓ 3.2.P.4 : Cette section est spécifique à chaque excipient et elle décrit les spécifications, les méthodes d'analyses, la validation des méthodes d'analyse, la justification des spécifications fixées, l'origine animale ou humaine de l'excipient, et enfin s'il s'agit d'un nouvel excipient jamais utilisé jusqu'alors ;
- ✓ 3.2.P.5 : Cette section décrit les contrôles réalisés sur le produit fini, à savoir les spécifications, les méthodes d'analyse, la validation des méthodes d'analyse, les résultats d'analyse sur 3 lots, la caractérisation des impuretés, et une justification des spécifications du produit fini ;
- ✓ 3.2.P.6 : Les substances de référence utilisées dans les méthodes d'analyse (étalons) utilisés devront être identifiées, le cas échéant ;
- ✓ 3.2.P.7 : La description du conditionnement primaire et secondaire sera décrit ;
- ✓ 3.2.P.8 : Les études de stabilités, les protocoles suivis et les résultats devront être renseignés dans cette section. Ces études permettront notamment de déduire les conditions de conservation ainsi que la durée de conservation.

| <b>Sections du module 3 – Produit fini</b>   |
|--|
| <b>3.2.P Drug product</b>  |
| <b>3.2.P.1 Description and composition of the drug product</b>   |
| Les substances du produit fini devront être listées, ainsi que leur quantité, leur fonction et le standard qualité auquel il se réfère (Pharmacopée Européenne (Ph. Eur.), monographie interne, U.S. Pharmacopeial Convention (USP))   |
| <b>3.2.P.2 Pharmaceutical development</b>  |
| <b>3.2.P.2.1 Components of the drug product</b>  |
| <b>3.2.P.2.1.2 Excipients</b>  |
| Le choix, la concentration et les caractéristiques de l'excipient entrant dans la composition du produit fini devront être justifiés dans cette section.   |
| <b>3.2.P.2.2 Drug product</b>  |
| <b>3.2.P.2.2.1 Formulation development</b>   |
| Un historique sur les changements intervenus dans la formulation du produit fini devra être inclus, ainsi que les différents tests réalisés qui auront menés à la formulation actuelle.  |
| <b>3.2.P.3 Manufacture</b>   |
| <b>3.2.P.3.2 Batch formula</b>   |
| Une nouvelle formule du lot de production sera détaillée, en raison du nouvel excipient  |
| <b>3.2.P.3.3 Description of manufacturing process and process controls</b>   |
| Remplacement de l'ancien excipient par le nouveau dans le processus de fabrication   |
| <b>3.2.P.3.5 Process validation and/or evaluation</b>  |
| Inclure les résultats d'une validation du processus de fabrication sur 3 lots avec le nouvel excipient   |
| <b>3.2.P.4 Control of excipients</b>   |
| Cette section est spécifique à chaque excipient. Par conséquent, la section correspondant au précédent excipient sera remplacée par une autre correspondant au nouvel excipient. Les sous-sections suivantes devront être complétées : |
| <b>3.2.P.4.1 Specifications</b>  |
| <b>3.2.P.4.2 Analytical procedures</b>   |
| <b>3.2.P.4.3 Validation of analytical procedures</b>   |
| <b>3.2.P.4.4 Justification of specifications</b>   |
| <b>3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal origin</b>  |
| <b>3.2.P.4.6 Novel excipients</b>  |
| <b>3.2.P.8 Stability</b>   |
| Ajout des données de stabilité réalisées sur 3 lots dans les conditions de stabilité décrites dans les Guidelines ICH  |

*Tableau 15 : Sections du module 3 du CTD impactées par le changement de formulation*

Dans le cas d'un changement de formulation qui aurait entraîné des modifications plus importantes des propriétés physico-chimiques du produit fini, d'autres sections auraient pu être modifiées, notamment :

- ✓ Les spécifications du produit fini (3.2.P.5.1), qui récapitule l'ensemble des tests réalisés sur le produit fini ;
- ✓ Les méthodes d'analyse (3.2.P.5.2), qui détaillent la procédure des différents tests listés en 3.2.P.5.1 ;
- ✓ La validation de ces méthodes d'analyse du produit fini (3.2.P.5.3) ;
- ✓ Les résultats d'analyse sur 3 lots (3.2.P.5.4).

## **2. Soumission de cette modification auprès des Autorités**

### **a) Positionnement réglementaire**

Conformément à l'article R5121-41-2 du Code de la Santé Publique (CSP), on entend par « modification des termes d'une autorisation de mise sur le marché : une modification apportée aux éléments produits à l'appui de la demande d'autorisation tels qu'ils se présentaient au moment de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché ou à la suite des modifications déjà approuvées [...] ». Une modification d'AMM est plus communément appelée une « variation ».

Depuis le 4 août 2013, la France a adopté le règlement n°712/2012/CE, qui modifie le règlement 1234/2008/CE (« règlement variation »), relatif aux modifications d'AMM pour les procédures purement nationales.

Une ligne directrice qui s'intitule « Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures » s'applique aux variations d'AMM pour des médicaments humains ou vétérinaires pour lesquels une AMM a été accordée conformément au règlement 726/2004, à la directive 2001/82, à la directive 2001/83 ou à la directive 87/22 <sup>[119]</sup>. Elle a pour but de faciliter l'interprétation et l'application du « règlement variation ». Ainsi, une annexe à cette guideline fournit des renseignements sur la classification des variations dans les différentes catégories (type IA, IB et II).

Conformément à cette Guideline, le changement d'excipient par un autre qui aurait les mêmes propriétés physico-chimiques, et qui n'induirait pas de changement qualitatif et quantitatif majeurs du produit fini, se positionnerait en une variation de type IB n° B.II.a.3.b)6, tel qu'indiqué dans le tableau 16.

| <b>B.II.a.3 Changes in the composition (excipients) of the finished product</b> |   | <b>Procedure type</b>   |                             |  |
|---|---|---|-----------------------------|--|
| a) Changes in components of the flavouring or colouring system                  |   |   |                             |  |
| <input type="checkbox"/>  | 1. Addition, deletion or replacement  | <input type="checkbox"/> IA <sub>IN</sub>   | <input type="checkbox"/> IB | <b>Implement. Date:</b>  |
| <input type="checkbox"/>  | 2. Increase or reduction  | <input type="checkbox"/> IA   | <input type="checkbox"/> IB | <b>Implement. Date:</b>  |
| <input type="checkbox"/>  | 3. Biological veterinary medicinal products for oral use for which the colouring or flavouring agent is important for the uptake by target animal species       | II  |                             |  |
| b) Other excipients   |   |   |                             |  |
| <input type="checkbox"/>  | 1. Any minor adjustment of the quantitative composition of the finished product with respect to excipients  | <input type="checkbox"/> IA   | <input type="checkbox"/> IB | <b>Implement. Date:</b>  |
| <input type="checkbox"/>  | 2. Qualitative or quantitative changes in one or more excipients that may have a significant impact on the safety, quality or efficacy of the medicinal product | II  |                             |  |
| <input type="checkbox"/>  | 3. Change that relates to a biological/immunological product  | II  |                             |  |
| <input type="checkbox"/>  | 4. Any new excipient that includes the use of materials of human or animal origin for which assessment is required of viral safety data or TSE risk             | II  |                             |  |
| <input type="checkbox"/>  | 5. Change that is supported by a bioequivalence study   | II  |                             |  |
| <input checked="" type="checkbox"/>   | 6. Replacement of a single excipient with a comparable excipient with the same functional characteristics and at a similar level                                | IB  |                             |  |
| <input type="checkbox"/>  | z) Other variation  | <input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II |                             | <input type="checkbox"/> <b>Art 5</b><br><b>Implement. Date:</b> |

Tableau 16 : Positionnement de la variation du changement d'excipient<sup>[119]</sup>

Si la reformulation du médicament avait entraîné des changements plus importants du produit fini, la variation aurait été classée en variation majeure de type II. Ce type de variation s'adresse à des modifications qui impactent la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament. Elle nécessite donc davantage de documentation justificative, avec entre autre le Quality Overall Summary (QOS) correspondant au module 2 ainsi que le *Curriculum Vitae* (CV) de l'expert qui atteste de l'exactitude des données pharmaceutiques.

### **b) Le dossier de variation d'AMM**

Un dossier de variation d'AMM contient plusieurs documents qui devront être fournis lors de la soumission à l'ANSM ou à l'EMA, en fonction du type de procédure d'enregistrement du médicament. Ils sont listés dans l'« Avis au demandeur »<sup>[120]</sup> disponible sur le site internet de l'ANSM, et sont récapitulés ci-après :

- ✓ Un formulaire s'intitulant « Application for variation to a marketing authorisation », plus communément appelé « Variation form », qui permet de renseigner toute les informations relatives à cette variation et au médicament, et disponible sur le site de la Commission Européenne <sup>[121]</sup>.
- ✓ La documentation justificative nécessaire dans le cadre de cette variation type IB n°B.II.a.3.b)6. La ligne directrice précitée indique les documents à fournir, ils sont récapitulés dans le tableau 17. La documentation justificative dans le cadre d'une variation de type II a été indiquée page précédente.
- ✓ Les projets d'annexes d'AMM, composées de l'annexe I – RCP, de l'annexe II – Fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique et titulaire(s) de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, de l'annexe IIIA – Etiquetage, et de l'annexe IIIB – Notice. Le changement d'excipient changera la rubrique 6.1 « Liste des excipients » du RCP, la rubrique « Composition qualitative et quantitative en excipients » de l'annexe II, et la rubrique « Liste complète des substances actives et des excipients » de la notice.
- ✓ Le formulaire d'identification (cf. annexe 5) ;
- ✓ Une lettre d'accompagnement du dossier destinée à l'ANSM (cf. annexe 6) ;
- ✓ 2 copies papier de la « Variation form » ;
- ✓ Le bordereau de dépôt accompagné de(s) quittance(s) correspondante(s). Une variation équivaut à une quittance d'une valeur de 1400€.

| Documentation  | Commentaires   |
|--|--|
| Les sections modifiées du module 3 du dossier d'AMM  | Cf. tableau 16   |
| Les résultats des études de stabilité réalisées dans les conditions ICH, sur au moins 2 lots pilotes ou industriels et couvrant une période d'au moins 3 mois. De plus, le laboratoire doit s'engager à terminer ces études de stabilité jusqu'à la fin de la durée de péremption du produit fini, et à informer sans délai les autorités de santé si des résultats en dehors des spécifications surviendraient (avec les actions entreprises en conséquence)  | Ces résultats de stabilité seront insérés dans la section 3.2.P.8.3 en plus des autres données de stabilité avec l'ancien excipient.   |
| Des échantillons du nouveau produit fini   | A fournir  |
| Soit un CEP TSE, c'est-à-dire un certificat de conformité à la pharmacopée européenne qui confirme que la substance concernée est conforme à la monographie relative aux risques d'encéphalopathie spongiforme animale transmissible, soit un document qui démontre que le risque TSE a été évalué par des autorités sanitaires et qu'il est conforme au document suivant <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathies via Human and Veterinary Medicinal Products</i> | Ce document doit être fourni par le fournisseur de ce nouvel excipient.  |
| Des données qui démontrent que le nouvel excipient n'interfère pas avec les tests qui composent les spécifications du produit fini   | Un tableau comparatif présentant des données de stabilité à libération entre plusieurs lots contenant l'ancien et le nouvel excipient, devra être fourni et les résultats devront être dans les spécifications afin de montrer que le nouvel excipient n'interfère pas avec le produit fini. |
| Le développement pharmaceutique doit être réalisé de façon à justifier le choix et le changement d'excipient   | La section 3.2.P.2 doit être adapté à ce changement de formulation en justifiant notamment le choix du nouvel excipient et en indiquant les études réalisées pour valider cette nouvelle formulation.  |
| Pour les formes pharmaceutiques solides, les données de dissolution comparatives entre l'ancienne et la nouvelle formule du produit fini doivent être réalisées sur au moins 2 lots pilotes  | En fonction de la forme pharmaceutique, un tableau comparant le profil de dissolution de l'ancienne et de la nouvelle formulation devra être fourni.   |
| La justification pour ne pas soumettre une nouvelle étude de bioéquivalence conformément à la <i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i>  | Une étude de bioéquivalence devra ou non être fournie en fonction du médicament (passage systémique ou non) et de l'excipient utilisé.   |

Tableau 17 : Documentation nécessaire pour la variation n° B.II.a.3.b)6

### c) Evaluation par l'ANSM

Avec l'adoption du règlement 712/2012/CE par l'ANSM depuis le 4 août 2013, il existe quelques spécificités d'évaluation des variations d'AMM par l'ANSM <sup>[122]</sup>. Pour les variations de type IB, elles sont récapitulées dans le tableau 18 ci-dessous :

| Variation Type IB  |  |
|--|--|
| Ce que le règlement prévoit  | En pratique  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• L'Autorité accuse réception d'une demande conforme → pas de délai fixé</li><li>• Le titulaire est informé du démarrage de la procédure (J0)</li><li>• Avis rendu en 30 jours avec possibilité d'arrêt d'horloge en cas d'avis défavorable → le titulaire a alors 30 jours pour soumettre un dossier de réponse</li><li>• Nouvelle évaluation en 30 jours</li><li>• Information du titulaire sur la décision rendue</li><li>• Notification de la modification d'AMM dans un délai de 6 mois</li><li>• Acceptation tacite en l'absence de réponse de l'Autorité avec possibilité de mise en œuvre de la modification par le titulaire (sans attendre la notification par le titulaire)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Démarrage de la procédure lorsque la demande est conforme → PHASE DE RECEVABILITE (pas de délai maximum prévu à ce jour)</li><li>• Informer le titulaire lors du démarrage de la procédure, par e-mail (J0)</li><li>• Informer le titulaire de la décision rendue</li><li>• Notifier la modification d'AMM en même temps ou en différé</li></ul> |

Tableau 18 : Evaluation d'une variation d'AMM de type IB par l'ANSM <sup>[122]</sup>

A noter que si cette variation était classée en type II, les délais d'évaluation seraient plus long. Une fois la notification de l'ANSM reçue par voie postale, cette variation peut être appliquée par l'industriel.

---

Il est possible de changer la composition d'un médicament, en remplaçant un excipient par un autre équivalent sous réserve que la qualité du produit fini ne soit pas affectée. C'est un processus long, qui peut être plus ou moins complexe en fonction de l'impact du changement sur la formule ou le procédé de fabrication.

Elle implique la mobilisation de nombreux services, de la R&D pour le développement de la formule jusqu'aux affaires réglementaires pour la soumission auprès des autorités, et des moyens financiers importants, notamment en R&D avec les nombreux tests réalisés sur la formulation et la validation du processus de fabrication. La modification n'est pas toujours possible s'il n'existe pas d'excipient équivalent ou compatible. Le maintien du médicament sur le marché peut alors être remis en cause.

---

## Conclusion

La problématique des phtalates et des parabènes dans les médicaments est complexe en raison de leur présence massive dans de nombreux autres produits, et de leur appartenance à la famille des perturbateurs endocriniens pour laquelle les mécanismes d'action comme les effets sur la santé ne sont pas encore totalement connus.

Parmi les cinq phtalates principalement présents dans les médicaments, trois présentent des données de toxicité chez l'animal, avec des effets délétères sur la fertilité et le développement, ainsi que des effets anti-androgéniques, mais à l'heure actuelle, seul le DBP est classé comme toxique pour la reproduction de catégorie 1B selon le règlement n°1272/2008/CE. Les parabènes quant à eux sont soupçonnés d'avoir des effets néfastes sur la fertilité et le développement, des effets œstrogéniques, et un rôle dans l'apparition de certains cancers hormono-dépendants.

De nombreuses organisations réclament une interdiction des substances appartenant à la famille des perturbateurs endocriniens, en raison de leur relation dose-effet atypique. En effet, ils agiraient à de très faibles doses, et leur effet dépendrait du moment de l'exposition et des co-expositions. Mais l'objectif premier est d'accentuer les recherches afin d'affirmer ces caractéristiques et d'identifier les substances perturbatrices endocriniennes. La détermination de valeur seuil ne sera alors plus possible, et une interdiction de ces substances sera alors indispensable.

Les pouvoirs publics français, leaders dans ce domaine, agissent en ce sens en renforçant les recherches, et en limitant l'exposition de la population grâce à divers textes de loi et des programmes d'information et de recherche. Les autorités de santé définissent des valeurs seuils et émettent des recommandations pour substituer les substances les plus risquées. Certains médicaments ont déjà été visés par une reformulation, avec un délai fixé, car ils contenaient des concentrations en phtalate supérieures aux doses autorisées.

Le remplacement d'une substance dans un médicament nécessite des moyens financiers et humains importants pour les industriels. Ils doivent réaliser de nombreuses étapes pour obtenir une nouvelle formulation avec un impact limité sur les propriétés physico-chimiques du médicament. Plusieurs tentatives de reformulation sont parfois nécessaires car le changement d'excipient peut entraîner des modifications majeures du produit fini, remettant en cause la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament, et par conséquent sa commercialisation. Afin de ne pas priver la population de certains médicaments, ce qui pourrait entraîner des conséquences graves sur la santé publique, il apparaît essentiel dans de



tel cas que les autorités de santé adoptent une approche au cas par cas en s'appuyant sur le rapport bénéfices/risques du médicament, malgré la présence de phtalate ou de parabène.

Par ailleurs, il apparaît également nécessaire de se poser la question de la nécessité de modifier le médicament. En effet, une autorisation de mise sur le marché est octroyée à un médicament uniquement si son rapport bénéfices/risques est positif, et il est constamment remis en cause pendant toute la vie du médicament. Par conséquent, doit-on envisager la reformulation de ces produits de santé étroitement surveillés ? Ne serait-il pas plus judicieux de reformuler un médicament non pas seulement en fonction de la présence de parabènes et/ou phtalates, mais plutôt en prenant également en compte certains critères tels que la gravité de la pathologie, les patients auxquels il se destine (risque plus important chez les enfants et les femmes enceintes ou allaitant) ? De plus, le changement d'excipient ne risque-t-il pas d'entraîner de nouveaux effets indésirables, qui peuvent être plus fréquents et plus graves qu'auparavant ?

De nombreux défis restent encore à relever dans les prochaines années. Il semblerait que la mission principale des autorités de santé et de leurs partenaires soit d'identifier les substances perturbatrices endocriniennes, et leurs effets sur la santé, avant d'envisager de possibles interdictions. Il est important de préciser que la santé de la population au niveau mondial est concernée par cette problématique. Les moyens mis en place par le gouvernement français et la communauté internationale devraient apporter à l'avenir des réponses aux nombreuses questions en suspens.

## Bibliographie

- [1] OMS. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. [http://www.who.int/ipcs/publications/new\\_issues/endocrine\\_disruptors/en/](http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/), consulté le 3 octobre 2013.
- [2] Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, *et al.* Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environ Health Perspect.* 1996 ; 104 (suppl 4) : 715-40.
- [3] Laurent Tapadinhas, Marc Mortureux. Les perturbateurs endocriniens en 12 projets : Comprendre où en est la recherche. *Les cahiers de la Recherche, Santé, Environnement, Travail.* Décembre 2012.
- [4] Cancer-Environnement. Perturbateurs endocriniens et risques de cancer. <http://www.cancer-environnement.fr/274-Perturbateurs-endocriniens.ce.aspx>, consulté le 14 octobre 2013.
- [5] TEDX. TEDX List of Potential Endocrine Disruptors. <http://endocrinedisruption.org/endocrine-disruption/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/overview>, consulté le 22 octobre 2013.
- [6] Expertise collective AFSSET INSERM. Cancer et environnement. 2008.
- [7] INRS. Perturbateurs endocriniens et risques professionnels. Documents pour le médecin du travail. n°92, 4<sup>e</sup> trimestre 2002.
- [8] MedScape France. Baisse de la qualité du sperme : la faute à l'environnement ?. <http://www.medscape.fr/voirarticle/3483425>, consulté le 25 octobre 2013.
- [9] InVS. Cryptorchidies et hypospadias opérés en France chez le garçon de moins de 7 ans (1998 - 2008). *Bulletin épidémiologique hebdomadaire.* 21 février 2012/n° 7-8-9.
- [10] InVS. Fertilité et cancer du testicule : une revue de la littérature. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire.* 21 février 2012 / n° 7-8-9.
- [11] Pr Patrick Fénichel. Perturbateurs endocriniens environnementaux et cancers hormono-dépendants : de nouveaux facteurs de risque ?. <http://reseau-environnement-sante.fr/wp-content/uploads/2010/05/P.-FENICHEL-RES-Sept-2010-site.pdf>, consulté le 25 octobre 2013.
- [12] Michel Falcy, Jean-Marie Mur, Fmarence Pilière *et al.* Le point des connaissances sur les perturbateurs endocriniens. INRS. ED 5008.
- [13] Robert Barouki. Perturbateurs endocriniens et maladies métaboliques. Colloque les perturbateurs endocriniens. Assemblée Nationale. 14 septembre 2010.
- [14] OPECST. Claude Gatignol et Jean-Claude Etienne. Rapport sur Pesticides et Santé. 29 Avril 2010
- [15] EFSA. L'EFSA apporte son assistance à la Commission européenne dans la définition de critères scientifiques pour les perturbateurs endocriniens. <http://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/130320.htm>, consulté le 20 octobre 2013.

- [16] INSERM. Expertise collective, Reproduction et environnement. Juin 2011.
- [17] INERIS. Di-(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP). Données technico-économiques sur les substances chimiques en France. 2005.
- [18] Calafat AM, Needham LL, Silva MJ, *et al.* Exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate among premature neonates in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2004, 113(5): e429-34.
- [19] Koch HM, Bolt HM, Preuss R, *et al.* Intravenous exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): metabolites of DEHP in urine after a voluntary platelet donation. *Arch Toxicol.* 2005 dec, 79(12): 689-93.
- [20] ANSM. Questions/Réponses : Phtalates et médicaments. Juillet 2013.
- [21] EMA. Guideline on the use of phthalates as excipients in human medicinal products. 25 April 2013.
- [22] Wormuth M, Ssceringer M, Vollenweider M, *et al.* What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? *Risk Anal.* 2006 Jun;26(3):803-24.
- [23] InVS. Etude longitudinale française depuis l'enfance (ELFE) : Principaux résultats pour le Bisphénol A et les phtalates. Juin 2011.
- [24] Becker K, Guen T, Seiwert M, *et al.* GerES IV: Phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *Int J Hyg Environ Health.* 2009 Nov;212(6):685-92.
- [25] Latini G, De Felice C, Presta G, *et al.* In utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. *Environ Health Perspect.* Nov 2003; 111(14): 1783–1785.
- [26] Wittasse M, Angerer J, Kolossa-Gehring M, *et al.* Fetal exposure to phthalates-a pilot study. *Int J Hyg Environ Health.* 2009 Sep;212(5):492-8.
- [27] Académie Nationale de Pharmacie. Parabènes & médicaments : un problème de santé publique ?. 22 mai 2013.
- [28] Le Monde. Paul Benkimoun. Des parabènes présents dans 400 médicaments. [http://www.lemonde.fr/planete/article/2011/05/23/des-parabenes-presents-dans-400-medicaments\\_1525948\\_3244.html](http://www.lemonde.fr/planete/article/2011/05/23/des-parabenes-presents-dans-400-medicaments_1525948_3244.html), consulté le 12 septembre 2013.
- [29] Soni MG, Carabin IG, Burdock GA. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food Chem Toxicol.* 2005 Jul;43(7):985-1015.
- [30] Makino T. Female reproductive tract and mammary disorders caused by endocrine disruptor. *JMAJ* 46(3): 93–96, 2003.
- [31] Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, *et al.* Concentrations of parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol.* 2004 Jan-Feb;24(1):5-13.
- [32] Ye X, Bishop AM, Reidy JA, *et al.* Parabens as Urinary Biomarkers of Exposure in Humans. *Environ Health Perspect* 2006, 114 : 1843-1846.
- [33] Calafat AM, Ye X, Wong LY, *et al.* Urinary concentrations of four parabens in the U.S. population: NHANES 2005-2006. *Environ Health Perspect.* 2010 May;118(5):679-85.

- [34] Frederiksen H, Jørgensen N, Andersson AM. Parabens in urine, serum and seminal plasma from healthy Danish men determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2011 May-Jun;21(3):262-71.
- [35] Schlumpf M, Kypke K, Wittassek M, *et al.* Exposure patterns of UV filters, fragrances, parabens, phthalates, organochlor pesticides, PBDEs, and PCBs in human milk: Correlation of UV filters with use of cosmetics. *Chemosphere*. 2010 Nov;81(10):1171-83.
- [36] INRS. Le diéthyl phtalate. Fiche DEMETER. Juillet 2012.
- [37] INRS. Le dibutyl phtalate. Fiche DEMETER. Mars 2010.
- [38] Aubert N., Ameller T., Legrand J.-J. Systemic exposure to parabens: pharmacokinetics, tissue distribution, excretion balance and plasma metabolites of [<sup>14</sup>C]-methyl-, propyl- and butylparaben in rats after oral, topical or subcutaneous administration. *Food Chem Toxicol*. 2012 Mar;50(3-4):445-54.
- [39] Jewell C, Prusakiewicz JJ, Ackermann C, *et al.* Hydrolysis of a series of parabens by skin microsomes and cytosol from human and minipigs and in whole skin in short-term culture. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007 Dec 1;225(2):221-8.
- [40] Jones PS, Thigpen D, Morrison JL, *et al.* p-Hydroxybenzoic acid esters as preservatives. III. The physiological disposition of p-hydroxybenzoic acid and its esters. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc (Baltim)*. 1956 Apr;45(4):268-73.
- [41] J.C Phillips, S. Topp, S.D Gangolli. The metabolism of ethyl and n-propyl-p-hydroxybenzoate (“parabens”) in male cats. *Toxicology Letters*, 1978, 2, 237–242.
- [42] Janjua NR, Mortensen GK, Andersson AM *et al.* Systemic uptake of diethyl phthalate, dibutyl phthalate, and butyl paraben following whole-body topical application and reproductive and thyroid hormone levels in humans. *Environmental Science and Technology*, 2007, 41:5564-70.
- [43] Christen V, Crettaz P, Oberli-Schrämml A, *et al.* Some flame retardants and the antimicrobials triclosan and triclocarban enhance the androgenic activity in vitro. *Chemosphere*. 2010 Nov;81(10):1245-52.
- [44] Fang H, Tong W, Branham WS, *et al.* Study of 202 natural, synthetic, and environmental chemicals for binding to the androgen receptor. *Chem Res Toxicol*. 2003 Oct;16(10):1338-58.
- [45] Lee HK, Kim TS, Kim CY, *et al.* Evaluation of in vitro screening system for estrogenicity: comparison of stably transfected human estrogen receptor- $\alpha$  transcriptional activation (OECD TG455) assay and estrogen receptor (ER) binding assay. *J Toxicol Sci*. 2012;37(2):431-7.
- [46] Fujii S, Yabe K, Furukawa M, *et al.* A two-generation reproductive toxicity study of diethyl phthalate (DEP) in rats. *J Toxicol Sci*. 2005 Dec;30 Spec No.:97-116.
- [47] Lamb J, Chapin R, Teague J, *et al.* Reproductive Effects of Four Phthalic Acid Esters in the Mouse. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1987 Apr;88(2):255-69.

- [48] Tanaka C, Siratori K, Ikegami K, *et al.* A teratological evaluation following dermal application of diethyl phthalate to pregnant mice. *Oyo Yakuri* (1987); 33:387-392.
- [49] Field EA, Price CJ, Sleet RB, *et al.* Developmental toxicity evaluation of diethyl and dimethyl phthalate in rats. *Teratology* (1993); 48:33-44.
- [50] Handbook of pharmaceutical excipient. Diethyl phthalate. p. 230-231.
- [51] Howdeshell KL, Rider CV, Wilson VS, *et al.* Mechanisms of action of phthalate esters, individually and in combination, to induce abnormal reproductive development in male laboratory rats. *Environ Res.* (2008); 108(2):168-76.
- [52] ECB. European Union Risk Assessment Report, Dibutyl phthalate. Addendum to the Environmental section – 2004.
- [53] Lee KY, Shibutani M, Takagi H, *et al.* Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring after maternal exposure during the period from late gestation through lactation. *Toxicology.* 2004 Oct 15;203(1-3):221-38.
- [54] Handbook of pharmaceutical excipient. Dibutyl phthalate. p. 226.
- [55] Schoneker DR, DeMerlis CC, Borzelleca JF. Evaluation of the toxicity of polyvinylacetate phthalate in experimental animals. *Food Chem Toxicol.* 2003 Mar;41(3):405-13.
- [56] Kitagawa H *et al.* Acute and subacute toxicities of hydroxypropyl methylcellulose phthalate. *Pharmacometrics* 1970; 4(6): 1017–1025.
- [57] Kitagawa H *et al.* Absorption, distribution and excretion of hydroxypropyl methylcellulose phthalate in the rat. *Pharmacometrics* 1971; 5(1): 1–4.
- [58] Ito R, Toida S. Studies on the teratogenicity of a new enteric coating material, hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP) in rats and mice. *J Med Soc Toho-Univ* 1972; 19(5): 453–461.
- [59] Kitagawa H *et al.* Chronic toxicity of hydroxypropylmethylcellulose phthalate in rats. *Pharmacometrics* 1973; 7(5): 689–701.
- [60] Kitagawa H *et al.* Absorption, distribution, excretion and metabolism of 14C-hydroxypropyl methylcellulose phthalate. *Pharmacometrics* 1974; 8(8): 1123–1132.
- [61] Hodge H. The chronic toxicity of cellulose acetate phthalate in rats and dogs. *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics* (1944); 80:250-255.
- [62] Batt K J, Kotkoskie L A, "An evaluation of genotoxicity tests with Aquateric<sup>®</sup> aqueous enteric coating", *Internat. J. Toxicology* (1999); 18:117-122.
- [63] Oishi S. Lack of spermatotoxic effects of methyl and ethyl esters of p-hydroxybenzoic acid in rats. *Food Chem Toxicol.* 2004 Nov;42(11):1845-9.
- [64] Hoberman AM, Schreur DK, Leazer T, *et al.* Lack of effect of butylparaben and methylparaben on the reproductive system in male rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2008 Apr;83(2):123-33.
- [65] Oishi S. Effects of propyl paraben on the male reproductive system. *Food Chem Toxicol.* 2002 Dec;40(12):1807-13.
- [66] SCCP. Opinion on Parabens SCCP/1017/06. 10 October 2006.

- [67] Gazin V., Marsden E., Briffaux J-P (2012). Propylparaben: 8-week postweaning juvenile toxicity study with 26-week treatment free period in male Wistar rat by the oral route (gavage) Poster SOT Annual Meeting San Francisco USA - Abstract ID 2359\*327.
- [68] Fisher JS, Turner KJ, Brown D *et al.* Effect of neonatal exposure to estrogenic compounds on development of the excurrent ducts of the rat testis through puberty to adulthood. *Environmental health perspectives.* 107(5):397-405
- [69] Oishi S. Effects of butylparaben on the male reproductive system in rats. *Toxicol Ind Health* 2001, 17 : 31-33.
- [70] Oishi S. Effects of butyl paraben on the male reproductive system in mice. *Arch Toxicol* 2002a, 76 : 423-429.
- [71] Boberg J, Taxvig C, Christiansen S, *et al.* Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reprod Toxicol* 2010, 30 : 301-312.
- [72] Vo TTB, *et al.* Potential estrogenic effect(s) of parabens at the prepubertal stage of a postnatal female rat model. *Reprod Toxicol*, 29(3):306-16.
- [73] Prusakiewicz JJ, Harville HM, Zhang Y, *et al.* Parabens inhibit human skin estrogen sulfotransferase activity: possible link to paraben estrogenic effects. *Toxicology* 2007, 232 : 248-256.
- [74] Routledge EJ, Parker J, Odum J, *et al.* Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998, 153 : 12-19.
- [75] Okubo T, Yokoyama Y, Kano K, *et al.* ER-dependent estrogenic activity of parabens assessed by proliferation of human breast cancer MCF-7 cells and expression of ERalpha and PR. *Food Chem Toxicol* 2001, 39 : 1225-1232.
- [76] Kang, Che JH, Ryu DY, *et al.* Decreased sperm number and motile activity on the F1 offspring maternally exposed to butyl p-hydroxybenzoic acid (butyl paraben). *J Vet Med Sci* 2002, 64 : 227-235.
- [77] Meeker JD, Yang T, Ye X, *et al.* Urinary Concentrations of Parabens and Serum Hormone Levels, Semen Quality Parameters, and Sperm DNA Damage. *Environ Health Perspect* 2010, Sep 28.
- [78] Mirick DK, Davis S, Thomas DB. Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94 : 1578-1580.
- [79] Mcgrath KG. An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. *Eur J Cancer Prev* 2003, 12 : 479-485.
- [80] SCCP. Extended opinion on parabens, underarm cosmetics and breast cancer. 28 January 2005.
- [81] Barr L., Metaxas G., Harbach C.-A., *et al.* Measurement of paraben concentrations in human breast tissue at serial locations across the breast from axilla to sternum. *J Applied Toxicol.* 2012; 32 (3): 219-32.

- [82] Harvey P.-W., Everett D.-J. Parabens detection in different zones of the human breast: consideration of source and implication of findings. *J. Applied Toxicol.* 2012; 32 (5): 305-9.
- [83] Dagher Z., Borgie M., Magdalou J., *et al.* p-Hydroxybenzoate esters metabolism in MCF7 breast cancer cells. *Food Chem Toxicol.* 2012; 50 (11):4109-14.
- [84] Khanna S., Darbre P.-D., Parabens enable suspension growth of MCF-10A immortalized, non-transformed human breast epithelial cells. *J Appl Toxicol.* 2013; 33 (5): 378-82.
- [85] Andersen F.-A., Final amended report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, isopropylparaben, butylparaben, isobutylparaben and benzyl paraben as used in cosmetic products. *Int J Toxicol.* 2008; 27 (suppl.4): 1-82.
- [86] Martin J.-M.-P., Peropadre A., Herrero O., *et al.* Oxidative DNA damage contributes to the toxic activity of propylparaben in mammalian cells. *Mut Res* 2010; 702 (1): 86-91.
- [87] Meeker J.-D., Yang T., Ye X., *et al.* Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels; semen quality parameters, and sperm damage. *Environ. Health Perspect.* 2011; 119 (2): 252-7.
- [88] EMA. Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben 5 as excipients in human medicinal products for oral use. 25 April 2013.
- [89] ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses. Mise à jour Janvier 2014.
- [90] Le Monde. AFP. Les perturbateurs endocriniens présents dans deux produits de beauté sur cinq. [http://www.lemonde.fr/planete/article/2013/09/13/les-perturbateurs-endocriniens-presents-dans-deux-produits-de-beaute-sur-cinq\\_3477286\\_3244.html](http://www.lemonde.fr/planete/article/2013/09/13/les-perturbateurs-endocriniens-presents-dans-deux-produits-de-beaute-sur-cinq_3477286_3244.html), consulté le 25 novembre 2013.
- [91] ANSM. L'ANSM recommande de restreindre la concentration de phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques destinés aux enfants de moins de 3 ans - Point d'information. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-recommande-de-restreindre-la-concentration-de-phenoxyethanol-dans-les-produits-cosmetiques-destines-aux-enfants-de-moins-de-3-ans-Point-d-information>, consulté le 13 novembre 2013.
- [92] Prickett P.-S., Yang T., Ye X., Calafat A.-M., Hauser R., Potentiation of preservatives (parabens) in pharmaceutical formulations by low concentrations of propylene glycol. *J Pharm Sci* ; 1961; 50 : 316-20.
- [93] Laboratoires THEA. La révolution du sans conservateur. [http://www.laboratoires-thea.com/RECHERCHE-INNOVATION/Domaines-d-expertise/file.indexdetails.file/menu\\_id.154/](http://www.laboratoires-thea.com/RECHERCHE-INNOVATION/Domaines-d-expertise/file.indexdetails.file/menu_id.154/), consulté le 25 novembre 2013.
- [94] Opinion on the safety of medical devices containing DEHP-plasticized PVC or other plasticizers on neonates and groups possibly at risk, Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks (SCENIHR), Adopted after public consultation by the SCENIHR during the 22<sup>nd</sup> Plenary of 6 February 2008.

- [95] Kambia K, Dine T, Azar R, et al. Comparative study of the leachability of di(2-ethylhexyl) phthalate and tri(2-ethylhexyl)trimellitate from haemodialysis tubing. *Int J Pharm*2001;229:139-46.
- [96] Welle F, Wolz G, Franz R. Migration of plasticizers from PVC tubes into enteral feeding solutions., *Forschung und Entwicklung* 2005;3:17-21
- [97] CSTEE. Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment. Opinion on the toxicology characteristics and risk of certain citrates and adipates used as substitute for phthalates as plasticizers in certain soft PVC products. 1999.
- [98] CDER. Guidance for Industry Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation. November 1995.
- [99] EMA. Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000359.jsp&mid=WC0b01ac0580028e8e](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000359.jsp&mid=WC0b01ac0580028e8e), consulté le 18 octobre 2014.
- [100] ANSM. Compte-rendu de la séance n°1 du 25 avril 2013. Commission prévention des risques liés à l'utilisation des catégories de produits de santé.
- [101] Afssaps. Questions/Réponses : Parabènes et médicaments. 25 mai 2011.
- [102] RES. Qui sommes-nous ? <http://reseau-environnement-sante.fr/category/la-vie-du-reseau/qui-sommes-nous/>, consulté le 15 novembre 2013.
- [103] WECF. Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs).  
<http://www.wecf.eu/english/chemicals-health/topics/edc.php>, consulté le 15 novembre 2013.
- [104] ChemSec. 626 substances of very high concern.  
<http://www.chemsec.org/what-we-do/sin-list>, consulté le 15 novembre 2013.
- [105] Bureau Veritas. Revision of Phthalate Requirements in Toys Under Japan Food Sanitation Law. September 2010, Bulletin 10B-164.
- [106] Australian Competition & Consumer commission. Phthalates in consumer products.  
<http://www.productsafety.gov.au/content/index.phtml/itemId/972486>, consulté le 20 avril 2014.
- [107] Chemical inspection & Regulation service. Phthalates Testing | EU Directive 2005/84/EC. [http://www.cirs-reach.com/Testing/Phthalates\\_Testing.html](http://www.cirs-reach.com/Testing/Phthalates_Testing.html), consulté le 2 mai 2014.
- [108] Synthèses de la législation de l'UE. Stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens.  
[http://europa.eu/legislation\\_summaries/internal\\_market/single\\_market\\_for\\_goods/chemical\\_products/l21277\\_fr.htm](http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/chemical_products/l21277_fr.htm), consulté le 25 novembre 2013.
- [109] Synthèses de la législation de l'UE. Cadre réglementaire de gestion des substances chimiques (REACH), Agence européenne des produits chimiques.



[http://europa.eu/legislation\\_summaries/internal\\_market/single\\_market\\_for\\_goods/chemical\\_products/121282\\_fr.htm](http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/chemical_products/121282_fr.htm), consulté le 10 décembre 2013.

- [110] ECHA. Autorisation List. [http://www.echa.europa.eu/web/guest/addressing-chemicals-of-concern/authorisation/recommendation-for-inclusion-in-the-authorisation-list/authorisation-list?p\\_p\\_id=substancetypelist\\_WAR\\_substanceportlet&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=normal&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column-1&p\\_p\\_col\\_pos=1&p\\_p\\_col\\_count=2&\\_substancetypelist\\_WAR\\_substanceportlet\\_delta=20&\\_substancetypelist\\_WAR\\_substanceportlet\\_keywords=&\\_substancetypelist\\_WAR\\_substanceportlet\\_advancedSearch=false&\\_substancetypelist\\_WAR\\_substanceportlet\\_andOperator=true&\\_substancetypelist\\_WAR\\_substanceportlet\\_orderByCol=SUNSETDATEAL&\\_substancetypelist\\_WAR\\_substanceportlet\\_orderByType=desc&cur=1](http://www.echa.europa.eu/web/guest/addressing-chemicals-of-concern/authorisation/recommendation-for-inclusion-in-the-authorisation-list/authorisation-list?p_p_id=substancetypelist_WAR_substanceportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_substancetypelist_WAR_substanceportlet_delta=20&_substancetypelist_WAR_substanceportlet_keywords=&_substancetypelist_WAR_substanceportlet_advancedSearch=false&_substancetypelist_WAR_substanceportlet_andOperator=true&_substancetypelist_WAR_substanceportlet_orderByCol=SUNSETDATEAL&_substancetypelist_WAR_substanceportlet_orderByType=desc&cur=1), consulté le 15 août 2014.
- [111] ANSES. Perturbateurs endocriniens. <https://www.anses.fr/fr/content/perturbateurs-endocriniens>, consulté le 17 novembre 2013.
- [112] Loi n° 2012-1442 du 24 décembre 2012 visant à la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A. Journal Officiel n° 0300 du 26 décembre 2012.  
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026830015&dateTexte=&categorieLien=id>, consulté le 25 janvier 2014.
- [113] Décret n°2006-1361 du 9 novembre 2006 relatif à la limitation de l'emploi de certains phtalates dans les jouets et les articles de puériculture. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000006054690>, consulté le 30 janvier 2014.
- [114] Décret n° 2013-396 du 13 mai 2013 portant modification de décrets pris en application du livre II du code de la consommation et du code du sport. Journal Officiel n° 0111 du 15 mai 2013.  
<http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027408536&categorieLien=id>, consulté le 30 janvier 2014.
- [115] Assemblée Nationale. Proposition de loi visant à réduire l'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens. Enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale le 6 mars 2012. <http://www.assemblee-nationale.fr/13/propositions/pion4434.asp>, consulté le 5 février 2014.
- [116] Assemblée Nationale. Proposition de loi visant à limiter l'exposition des populations vulnérables aux phtalates dans les établissements de santé. Enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale le 13 novembre 2012. <http://www.assemblee-nationale.fr/14/propositions/pion0366.asp>, consulté le 25 février 2014.

- [117] ICH. M4 : The Common Technical Document. <http://www.ich.org/products/ctd.html>, consulté le 7 juillet 2014.
- [118] ICH. Quality Guidelines. <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>, consulté le 12 juillet 2014.
- [119] Information from European Union Institutions and Bodies Commission. Communication from the Commission – Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products.
- [120] ANSM. Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain. Avis aux demandeurs. Septembre 2014. [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Comment-constituer-un-dossier-d-AMM/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Comment-constituer-un-dossier-d-AMM/(offset)/2), consulté le 5 octobre 2014.
- [121] Application For Variation to a Marketing Authorisation. June 2014. Disponible sur [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm), consulté le 14 septembre 2014.
- [122] ANSM. Mise en oeuvre du Règlement (UE) n° 712/2012 – Modifications d’AMM. DAJR/EVAL, lundi 13 janvier 2014.

## Annexes

### Annexe 1

---

# Guidance for Industry

## Limiting the Use of Certain Phthalates as Excipients in CDER-Regulated Products

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

December 2012  
CMC

---

# Guidance for Industry

## Limiting the Use of Certain Phthalates as Excipients in CDER-Regulated Products

*Additional copies are available from:  
Office of Communications  
Division of Drug Information, WO51, Room 2201  
Center for Drug Evaluation and Research  
Food and Drug Administration  
10903 New Hampshire Ave.  
Silver Spring, MD 20993-0002  
Phone: 301-796-3400; Fax: 301-847-8714  
[druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov)*

[www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm](http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm)

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

December 2012  
CMC

---

*Contains Nonbinding Recommendations*

**TABLE OF CONTENTS**

|                                 |          |
|---------------------------------|----------|
| <b>I. INTRODUCTION.....</b>     | <b>1</b> |
| <b>II. BACKGROUND.....</b>      | <b>1</b> |
| <b>III. DISCUSSION.....</b>     | <b>2</b> |
| <b>A. NONCLINICAL STUDIES</b>   |          |
| <b>B. CLINICAL STUDIES</b>      |          |
| <b>IV. RECOMMENDATIONS.....</b> | <b>4</b> |
| <b>V. REFERENCES.....</b>       | <b>6</b> |

*Contains Nonbinding Recommendations*

## **Guidance for Industry<sup>1</sup> Limiting the Use of Certain Phthalates as Excipients in CDER- Regulated Products**

This guidance represents the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. You can use an alternative approach if the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for implementing this guidance. If you cannot identify the appropriate FDA staff, call the appropriate number listed on the title page of this guidance.

### **I. INTRODUCTION**

This guidance provides the pharmaceutical industry with the Center for Drug Evaluation and Research's (CDER's) current thinking on the potential human health risks associated with exposure to dibutyl phthalate (DBP) and di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). In particular, the guidance recommends that you, as part of the pharmaceutical industry, avoid the use of these two specific phthalates as excipients in CDER-regulated drug and biologic products, including prescription and nonprescription products.

The recommendations in this guidance do not address the use of DBP or DEHP in other types of FDA-regulated products or exposure to DBP or DEHP due to the presence of any of these compounds as an impurity—including as a result of leaching from packaging materials and delivery systems.

FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word *should* in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

### **II. BACKGROUND**

Phthalate esters (phthalates) are synthetic chemicals with a broad spectrum of uses. Phthalates are found in certain pharmaceutical formulations, primarily as a plasticizer in enteric-coatings of solid oral drug products to maintain flexibility, but they also may be used for different functions in other dosage forms. Phthalates also are found in other products for uses such as softeners of

---

<sup>1</sup> This guidance has been prepared by the Office of Pharmaceutical Science, Office of New Drugs, Office of Compliance, and Office of Regulatory Policy in the Center for Drug Evaluation and Research at the Food and Drug Administration.

### *Contains Nonbinding Recommendations*

plastics, solvents in perfumes, and additives to nail polish, as well as in lubricants and insect repellents.

Phthalates have been studied extensively in animals, and some phthalates have demonstrated no appreciable toxicity. Certain phthalates, however, have been shown to be developmental and reproductive toxicants in laboratory animals. These phthalates are endocrine-disrupting chemicals in animals and may interfere with the production, secretion, transportation, metabolism, receptor binding, mediation of effects, and excretion of natural hormones that regulate developmental processes and support endocrine homeostasis in the organism. These same phthalates are suspected of being endocrine-disrupting in humans, and effects would depend on the systemic exposure (Jurewicz and Hanke 2011).

Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) indicate widespread exposure of the general population to phthalates (CDC 2009). Humans are exposed to phthalates by multiple routes, including inhalation, ingestion, and to a lesser degree absorption through the skin. Several observational human studies have reported an association between exposure to certain phthalates and adverse developmental and reproductive effects. The ubiquitous presence of phthalates in the environment and the potential consequences of human exposure to phthalates have raised concerns, particularly in vulnerable populations such as pregnant women and infants.

A number of regulatory authorities have begun taking steps to more closely regulate certain phthalates. For example:

- Congress has prohibited the use of DBP, DEHP, and another phthalate—butyl benzyl phthalate (BBP)—in children’s toys at concentrations higher than 0.1 percent (Consumer Product Safety Improvement Act 2008).
- The European Commission identified DBP, DEHP, and BBP as reproductive toxicants (Directive 2005/84/EC), and the European Union prohibits their use as ingredients in cosmetics (Directive 2005/90/EC).
- The Environmental Protection Agency (EPA) has proposed adding certain phthalates, including DBP and DEHP, to the list of chemicals of concern under the Toxic Substances Control Act and included them in the Toxics Release Inventory list (EPA 2009).
- FDA’s Center for Devices and Radiological Health issued recommendations regarding minimizing exposure to PVC devices containing DEHP and provided recommendations for high-risk procedures (CDRH “DEHP in Plastic Medical Devices”).

Of the phthalates for which significant concern has been expressed because of their reproductive and developmental toxicity, only DBP and DEHP have been used in CDER-regulated drug or biologic products. The recommendations in this guidance apply only to DBP and DEHP.

### **III. DISCUSSION**

Phthalates have been studied extensively in animals, and DBP and DEHP have been shown to be developmental and reproductive toxicants in laboratory animals. While the data in humans are

### *Contains Nonbinding Recommendations*

less clear, epidemiological studies suggest that certain phthalates may affect reproductive and developmental outcomes. Other studies have confirmed the presence of DBP and DEHP in amniotic fluid, breast milk, urine, and serum.

#### A. NONCLINICAL STUDIES

Phthalates generally have low acute toxicity in animals. However, repeated exposure to certain phthalates, including DBP and DEHP, in animals has been associated with various adverse effects—notably the disruption of the development of the male reproductive system.

##### *Dibutyl Phthalate (DBP)*

Exposure to DBP has been shown to cause decreased sperm counts in male animals and reduced fertility in both female and male animals. Exposure of pregnant animals to DBP has resulted in fetal skeletal malformations and decreased anogenital distance in the male offspring. Adverse effects on the male reproductive system have been seen in several species, including rats, mice, and guinea pigs (EPA 2006; Lehman et al. 2004). Male rats exposed directly to DBP for short periods of time at different stages of development also have shown abnormalities in reproductive development/function, including testicular atrophy and decreased spermatocytes and spermatogonia (Gray and Gangolli 1986; Cater et al. 1977). Some of these studies have indicated that adverse effects on male reproductive function can be seen in rats following a relatively short period of exposure to DBP. The sensitivity of various animal species to the reproductive toxicant effects of DBP may vary. For example, in comparison to rats and guinea pigs, mice and hamsters were found to be less sensitive to the testicular effects of DBP (Gray et al. 1982).

Other studies in rodents have suggested that DBP may impair fertility in exposed females (Lehman et al. 2004). Finally, high doses of DBP have been associated with developmental abnormalities in rats, including skeletal abnormalities such as fusion or absence of cervical vertebral arches and fetal malformations such as cleft palate (Ema, Amano, and Ogawa 1994; Ema et al. 1995; Ema et al. 1993). Based on the adverse effects in animals, the EPA-recommended oral Reference Dose (RfD)<sup>2</sup> for DBP is 0.1 mg/kg/day.

##### *Di(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP)*

Exposure to DEHP has been shown to have similar adverse effects as DBP on the male reproductive system. In a multigeneration continuous breeding study, exposure of female rats to DEHP resulted in F1 and F2 nonbreeding adult males with small or absent reproductive organs (NTP-CERHR 2005). In another study, female rats administered DEHP from gestation day 6 through lactation day 21 had male pups with nipple retention and reduced anogenital distance at a dose of 405 mg/kg/day, and delayed preputial separation was seen at doses of 15 mg/kg/day and above (Andrade et al. 2006). Oral exposure to approximately 100-200 mg/kg/day of DEHP during gestation resulted in skeletal and cardiovascular malformations, neural tube defects,

---

<sup>2</sup> The RfD is an estimate of a daily oral exposure to human population (including sensitive subgroups) that is likely to be without an appreciable risk of deleterious effects during a lifetime.



### *Contains Nonbinding Recommendations*

developmental delays, and intrauterine death of the offspring. Based on these adverse effects in animals, the EPA-recommended RfD for DEHP is 0.02 mg/kg/day.

#### **B. CLINICAL STUDIES**

There are limited data on the health effects of DBP and DEHP in humans. Several studies have sought to quantify human exposure to phthalates using measurements of phthalate ester metabolites in urine. Phthalates are metabolized and excreted quickly, so urinary levels of phthalate ester metabolites reflect recent exposure to the parent diester. The Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals (CDC 2009) provides data on levels of individual phthalate metabolites in the urine of several thousand participants who took part in the NHANES during 2003-2004. Researchers found measurable levels of many phthalate metabolites in the general population, indicating widespread exposure in the U.S. population to phthalate esters, including DBP and DEHP.

Studies measuring phthalate ester metabolite levels in pregnant women, maternal and umbilical cord plasma, and amniotic fluid samples have suggested that exposure to phthalates can occur in utero (Silva et al. 2004; Huang et al. 2009). Available human lactation data also show breast milk is a potential source of exposure to phthalate esters, including DBP and DEHP (Main et al. 2006).

Phthalate ester metabolites have been used as biomarkers to estimate exposure-related effects of phthalate esters, but these studies are only able to indicate association, not causation. While the human data are limited, several such observational studies have suggested an association between exposure to certain phthalates and adverse reproductive outcomes and developmental effects similar to those found in animals. For example, studies have noted an inverse relationship between maternal urinary concentrations of certain phthalate ester metabolites, including monoethyl phthalate (MEP) and mono-n-butyl phthalate (MBP) and anogenital distance in male newborns (Swan et al. 2005; Suzuki et al 2012; Huang et al 2009). Other studies evaluating the effects of phthalate exposure on adult males found a dose-response relationship between MBP with one or more semen parameters, including low sperm concentrations and motility (Hauser et al. 2006).

#### **IV. RECOMMENDATIONS**

Although the current available human data are limited, the Agency has determined that there is evidence that exposure to DBP and DEHP from pharmaceuticals presents a potential risk of developmental and reproductive toxicity. While it is recognized that drug products may carry inherent risks, DBP and DEHP are used as excipients, and safer alternatives are available. Therefore, the Agency recommends that you avoid the use of DBP and DEHP as excipients in CDER-regulated drug and biologic products.

These recommendations apply to CDER-regulated drug and biologic products that are under development (i.e., investigational new drugs (INDs)), nonapplication products (e.g., over the counter (OTC) monograph products), and both marketed approved products and those currently under review for marketing consideration (i.e., new drug applications (NDAs), abbreviated new

### *Contains Nonbinding Recommendations*

drug applications (ANDAs), and biologics license applications (BLAs)).

There are alternatives to DBP and DEHP for use as excipients in CDER-regulated products. Manufacturers with products that contain DBP or DEHP should consider alternative excipients and determine if the alternative excipient they plan to use has been used in similar CDER-approved products and at what level. The Inactive Ingredients Database provides information on excipients present in FDA-approved drug products, and this information can be helpful in developing drug products.<sup>3</sup>

For any currently marketed formulation that includes DBP or DEHP, the applicable Scale-up and Post-Approval Changes (SUPAC) guidances should be referenced to determine the level of change to the formulation and the information (e.g., bridging studies) that should be submitted to support the change. (See, for example, SUPAC guidances for industry on Modified Release Solid Oral Dosage Forms (SUPAC-MR, September 1997); Nonsterile Semisolid Dosage Forms (SUPAC-SS, May 1997); and Immediate Release Solid Oral Dosage Forms (SUPAC-IR, November 1995).) The scientific thinking provided in the appropriate guidances also can be used for those products currently under development that may include DBP or DEHP. While the Inactive Ingredient Database lists the levels of excipients used in approved products per dosage form, you should take into account the total daily exposure at the maximal use conditions and contact the appropriate CDER review division to determine what studies supporting the use of the alternative excipient may be required. Additional studies also may be required if a novel excipient is used.

Manufacturers of currently marketed products approved under an NDA or ANDA should refer to the guidance for industry, *Changes to an Approved NDA or ANDA*, for information on the reporting category associated with a change in excipient (FDA guidance for industry April 2004). Questions related to nonapplication drug products should be directed to the appropriate CDER review division.

If you determine that an alternative to DBP or DEHP cannot be used, you should provide justification for why DBP or DEHP should be used. Such justification should include data to support why a safer alternative cannot be substituted, as well as a risk/benefit analysis that demonstrates that the benefit for the intended population outweighs potential safety concerns. The CMC information should be provided in Module 2 and Module 3 of a [common technical document \(CTD\) formatted application](#), while nonclinical studies supporting the use of these phthalates in an application for a marketed drug product should be provided in Module 4 of a [common technical document \(CTD\) formatted application](#).

A product marketed under an OTC monograph is generally recognized as safe and effective (and not misbranded) if the product conforms to the monograph and contains only suitable inactive ingredients that are safe in the amounts administered.<sup>4</sup> The Agency generally does not consider DBP or DEHP safe or suitable as an inactive ingredient in OTC monograph products.

---

<sup>3</sup> As manufacturers reformulate their products, the listings for dibutyl phthalate (DBP) and di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) will be removed from the Inactive Ingredients Database ([www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm)).

<sup>4</sup> See 21 CFR 330.1.

*Contains Nonbinding Recommendations*

**V. REFERENCES**

Andrade AJ, SW Grande, CE Talsness, K Grote, A Golombiewski, et al., 2006, A dose-response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): Effects on androgenic status, developmental landmarks and testicular histology in male offspring rats, *Toxicology*, 225: 64-74.

Cater B, M Cook, S Gangolli, and P Grasso, 1977, Studies on dibutyl phthalate-induced testicular atrophy in the rat: Effect on zinc metabolism, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 41: 609-618.

CDC, National Center for Environmental Health, 2009, Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Atlanta, GA (accessed October 4, 2011; available at <http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport.pdf>).

CDRH, "DEHP in Plastic Medical Devices" (available at <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ResourcesforYou/Consumers/ChoosingaMedicalDevice/ucm142643.htm>).

Consumer Product Safety Improvement Act (CPSIA), Section 108, 2008 (available at <http://www.cpsc.gov/cpsia.pdf>).

Directive 2005/84/EC of the European Parliament and of the Council of 14December2005.

Directive 2005/90/EC of the European Parliament and of the Council of 18 January 2006 amending, for the 29th time, Council Directive 76/769/EEC on the approximation of the laws, regulations, and administrative provisions of the Member States relating to restrictions on the marketing and use of certain dangerous substances and preparations.

Duty SM, MJ Silva, and JW Barr, 2003, Phthalate Exposure and Human Semen Parameters, *Epidemiology*, 14: 269-277.

Ema M, H Amano, T Itami, and H Kawasaki, 1993, Teratogenic evaluation of di-n-butyl phthalate in rats, *Toxicology Letters*, 69: 197-203.

Ema M, H Amano, and Y Ogawa, 1994, Characterization of the developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in rats, *Toxicology*, 86: 163- 174.

Ema M, R Kurosaka, H Amano, and Y Ogawa, 1995, Comparative developmental toxicity of n-butyl benzyl phthalate and di-n-butyl phthalate in rats, *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 28: 223-228.

EPA, 2009, Phthalates Action Plan (accessed October 4, 2011; available at <http://www.epa.gov/opptintr/existingchemicals/pubs/actionplans/phthalates.html>).

*Contains Nonbinding Recommendations*

EPA, 2006, Toxicological review of dibutyl phthalate (external peer review draft; available at [http://www.epa.gov/ncea/iris/recent\\_2006.htm](http://www.epa.gov/ncea/iris/recent_2006.htm) under the entry for 26 June 2006).

FDA guidance for industry, November 1995, [SUPAC-IR: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation](#).

FDA guidance for industry, September 1997, [SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation](#).

FDA guidance for industry, May 1997, [SUPAC-SS: Nonsterile Semisolid Dosage Forms: Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation](#).

FDA guidance for industry, April 2004, [Changes to an Approved NDA or ANDA](#).

Gray T, I Rowland, P Foster, and S Gangolli, 1982, Species differences in the testicular toxicity of phthalate esters, *Toxicology Letters*, 11: 141-147.

Gray T, and S Gangolli, 1986, Aspects of testicular toxicity of phthalate esters, *Environmental Health Perspectives*, 65: 229-235

Hauser R, JD Meeker, S Duty, MJ Silva, and AM Calafat, 2006, Altered Semen Quality in Relation to Urinary Concentrations of Phthalate Monoester and Oxidative Metabolites, *Epidemiology*, 17: 682-691.

Howdeshell K, V Wilson, J Furr, C Lambright, C Rider, et al., 2008, A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the Sprague-Dawley rat in a cumulative, dose-additive manner, *Toxicological Sciences*, 105: 153-165.

Huang PC, PL Kuo, YY Chou, et al., 2009, Association between prenatal exposure to phthalates and the health of newborns, *Environment International*, 35(1): 14-20.

Jurewicz J and W Hanke, 2011, Exposure to Phthalates: Reproductive Outcome and Children Health, A Review of Epidemiological Studies, *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 24(2): 115-141.

Kavlock R, K Boekelheide, R Chapin, M Cunningham, E Faustman, et al., 2002, NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction: Phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of butyl benzyl phthalate, *Reproductive Toxicology*, 16: 453-487.

Lehman K, S Phillips, M Sar, P Foster, and K Gaido, 2004, Dose-dependent alterations in gene expression and testosterone synthesis in the fetal testes of male rats exposed to di (n-butyl) phthalate, *Toxicological Sciences*, 81: 60-68.

*Contains Nonbinding Recommendations*

Main KM, GK Mortensen, MM Kaleva, KA Boisen, IN Damgaard, et al., 2006, Human Breast Milk Contamination with Phthalates and Alterations of Endogenous Reproductive Hormones in Infants Three Months of Age, *Health Perspectives*, 114: 270-276.

Nagao T, R Ohta, H Marumo, T Shindo, S Yoshimura, et al., 2000, Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: A two-generation reproductive study, *Reproductive Toxicology*, 14: 513-532.

NTP-CERHR, 2003, Monograph on the potential human reproductive and developmental effects of butyl benzyl phthalate (BBP) (available at <http://cerhr.niehs.nih.gov>).

NTP-CERHR, 2006, Monograph on the potential human reproductive and developmental effects of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) (available at <http://cerhr.niehs.nih.gov>).

Silva MJ, JA Reidy, AR Herbert, JL Preau, LL Needham, et al., 2004, Detection of Phthalate Metabolites in Human Amniotic Fluid, *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 72: 1226-1231.

Suzuki Y, J Yoshinaga, Y Mizumoto, S Serizawa, and H Shiraishi, 2012, Foetal Exposure to Phthalate Esters and Anogenital Distance in Male Newborns, *International Journal of Andrology*, 35: 236-244.

Swan SH, KM Main, F Liu, SL Stewart, et al., 2005, Decrease in Anogenital Distance among Male Infants with Prenatal Phthalate Exposure, *Environmental Health Perspective*, 113: 1056-1061.

## Annexe 2



**PNRPE**  
PROGRAMME  
NATIONAL  
DE RECHERCHE  
SUR LES  
PERTURBATEURS  
ENDOCRINIENS

*Colloque international 2012*  
**PROGRAMME**  
International Conference 2012  
**PROGRAM**

**CONNAISSANCES RECENTES SUR LES EFFETS  
DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS  
SUR L'ENVIRONNEMENT ET LA SANTE**

**RECENT ADVANCES ON THE ENVIRONMENTAL  
AND HEALTH EFFECTS OF ENDOCRINE  
DISRUPTERS**





10 Décembre. December 10<sup>th</sup>

8H00 - *Accueil. Welcome*

9H00 *Introduction au colloque international PNRPE 2012.*  
*BATHO Delphine, Ministre de l'écologie, du développement durable et de l'énergie. France*  
*MORTUREUX Marc, Directeur général de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). France*  
*Introduction to the PNRPE international conference.*  
*BATHO Delphine, Minister of the ecology, sustainable development and energy. France*  
*MORTUREUX Marc, General director. French agency for food, environmental and occupational health & safety. Anses. France*

### Session 1

#### *Effets sanitaires et mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens*

#### **Health effects and action mechanisms of endocrine disruptors**

*Modérateurs – Chairpersons: OLEA Nicolas (Espagne) ; BOURGUIGNON Jean-Pierre (Belgique)*

9H30 *Conférence plénière. Perturbateurs endocriniens et Cancers hormono-dépendants : risques potentiels et mécanismes.*

*Plenary conference. Endocrine Disruptors and hormone dependant cancers – potential risks and mechanisms.*

*ROCHEFORT, Henri. Inserm, Université de Montpellier. Montpellier, France*

10H05 *Communications orales. Oral communications*

*Biological levels of PCBs measured at diagnosis or during puberty and risk of breast cancer: a population, based study in France. BACHELET, D. Inserm, U1018-CESP. Villejuif, France*

*Hepatic thyroid hormone transport and thyroid hormone metabolism interplay might be involved in fipronil-induced disruption of thyroid homeostasis. ROQUES, B. Inra, UMR1331-Toxalim, Centre de recherche en toxicologie alimentaire. Toulouse, France*

*Is there a relationship between exposure to endocrine disruptors (EDs) and development of enamel pathologies? JEDEON, K. Inserm, UMRS 872-Centre de Recherche des Cordeliers, Laboratoire de Physiopathologie Orale Moléculaire. Paris, France*



Submandibular salivary gland as an endocrine disruptor target: impact of the period of genistein/vinclozolin exposure in the Rat. *KOUIDHI, W.* Inra, UMR 1324-Centre des sciences du gout et de l'alimentation. Dijon, France

11H05 - *Pause café et visite de posters. Coffee break and poster session*

11H25 *Conférence plénière. Obésogènes, cellules souches et programmation de l'obésité durant le développement.*  
*Plenary conference. Obesogens, Stem Cells and the Developmental programming of obesity.*  
*BLUMBERG, Bruce.* Department of Development and Cell Biology, University of California. Irvine, USA

12H00 *Communications orales. Oral communications*

Dietary phytoestrogens and human health. *BENNETAU-PELISSERO, C.* Inserm, U862 - Equipe physiopathologie de la mémoire déclarative, Neurocentre Magendie. Université de Bordeaux. Bordeaux, France

Perinatal exposure to low doses of bisphenol A impairs oral tolerance and immune sensitization to food antigens in offspring rats at adulthood. *MENARD, S.* Inra, UMR 1331-Groupe Neuro-gastroenterologie et nutrition, Toxalim. Toulouse, France

Pregnancy urinary phenol concentrations in relation to postnatal growth of male offspring. *BOTTON, J.* Inserm, U1018, CESP, Team Epidemiology of diabetes, obesity and renal disease: lifelong approach. Villejuif, France

12H45 - *Déjeuner et visite de posters. Lunch and poster session*

### **Suite session 1. Session 1 next**

*Modérateurs - Chairpersons : FASANO Silvia (Italie), SLAMA Rémy (France)*

14H00 *Conférence plénière. Exposition précoce à des mélanges de perturbateurs endocriniens et comportement de l'enfant autistique de 4-5 ans.*  
*Plenary conference. Gestational Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals and Autistic Behaviors in 4-5 Year old Children.*  
*BRAUN Joseph.* Department of Epidemiology Center for Environmental Health and Technology, Brown University. Providence, USA

14H35 *Communications orales. Oral communications*

Genetic study of the mechanisms underlying bisphenol A (BPA) effects on the male nervous system: a behavioral, neuroanatomical and neuroendocrine characterization of perinatal versus adult exposure to low doses of BPA. *PICOT, M.* CNRS, UMR 7224, Université Pierre et Marie Curie. Paris, France





The free/conjugated bisphenol A ratio in feto-placental compartment: a key parameter determining Bisphenol A prenatal exposure. *CORBEL, T.* Inra, UMR1331, Toxalim, Centre de recherche en toxicologie alimentaire. Toulouse, France

Screening estrogenic activities of chemicals on brain aromatase *in vivo* using transgenic tg(cyp19a1b-GFP) zebrafish embryo. *BRION, F.* Ineris. Verneuil-en-Halatte. France

Structural and molecular basis for disruption of nuclear estrogen receptor signaling by bisphenols. *DELFOSSÉ, V.* Inserm U1054, CNRS UMR 5048-Centre de Biochimie Structurale, Universités Montpellier 1&2. Montpellier, France

15H35 - *Pause café et visite de posters. Coffee break and poster session*

16H10 *Conférence plénière. L'exposition aux perturbateurs endocriniens peut-elle avoir des conséquences transgénérationnelles pour la santé ?*

*Plenary conference. Could the exposure to endocrine disruptors have transgenerational consequences for human health?*

*PAOLONI-GIACOBINO Ariane.* Department of Genetic, University of Geneva, Medical School. Geneva, Switzerland

16H45 *Communications orales. Oral communications*

Environmental levels of bisphenol A, genistein and vinclozolin feminize digit length ratios in male rats: towards a new sensitive indicator of prenatal endocrine disruption and its impact in the progeny. *AUGER, J.* Service d'histologie-embryologie, Biologie de la reproduction, Hôpital Cochin. Paris, France

Individual and population-level responses of honeybee (*Apis mellifera*) to endocrine disruptors. *DEVILLERS, J.* CTIS. Rillieux La Pape, France

How endocrine disruptors have become objects of research and government ? A comparison between the United-States and France. *JAS, N.* Inra Unité Ritms. Ivry-sur-Seine, France



**11 Décembre. December 11<sup>th</sup>**

8H30 - *Accueil. Welcome*

**Table Ronde. Panel discussion with stakeholders**

**Connaissances scientifiques récentes : de possibles évolutions de la réglementation**

**New scientific information on EDs: possible changes in regulation**

9H00 *Introduction à la table ronde :*  
*RIVASI, Michèle. Députée Européenne, membre de la commission Environnement, santé publique et sécurité alimentaire du Parlement européen*  
*KORYTAR Peter. Commission européenne, DG-environnement, Chemicals, biocides et nanomatériaux*

*Introduction to panel discussion:*  
**RIVASI Michèle.** MEP, member of environment, public health and food safety Committee of European Parliament.  
**KORYTAR Peter.** European Commission, DG-environnement - Chemicals, biocides and nanomaterials

9H30 *Participants à la table ronde. Participants :* Direction Générale de la Prévention des Risques du Ministère en charge du Développement Durable (DGPR); Direction générale de la santé du Ministère en charge de la santé (DGS); KORYTAR, Peter. DG-environnement ; LASFARGUES, Gérard. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses); LEVY, Patrick. Médecin conseil de l'Union des industries chimiques (UIC); MAURER, Sylvia. Bureau européen des consommateurs (BEUC); RIVASI, Michèle. Députée européenne; RUFFINENGO, Elisabeth. Femmes en Europe pour un avenir commun (WECF); SLAMA Rémy, Président du conseil scientifique du PNRPE

**Session visite des posters. Poster Session**

11H00 *Discussion avec les membres du Comité scientifique*  
*Poster discussion with members of scientific committee*



## Session 2

### Outils, approches et incertitudes Tools, approaches and uncertainties

Modérateurs - Chairpersons: GARRIC Jeanne (France), JEGOU Bernard (France)

- 12H00 *Conférence plénière. Les perturbateurs endocriniens : controverses et incertitudes en matière de caractérisation du danger et d'évaluation du risque pour la santé humaine.*  
**Plenary conference. Endocrine-disrupting chemicals (EDCs): controversial issues and uncertainties in terms of hazard characterization and risk assessment for human health.**  
 CRAVEDI, Jean-Pierre. Inra. Toulouse, France
- 12H35 *Communication orale. Oral communications*  
 Concerns about the use of rodent models for evaluation of human risk assessment of the endocrine disruptors. HABER, R. Laboratoire de Développement des Gonades, Inserm U967-CEA&Université Paris Diderot. Paris, France
- 12H50 - *Déjeuner, Session Posters. Lunch and poster session.*
- 14H00 *Conférence plénière. Des outils moléculaires pour avancer dans la compréhension des impacts des perturbateurs endocriniens chez le poisson.*  
**Plenary conference. Application of molecular tools for advancing understanding on the impacts of endocrine disruptors chemicals in fish.**  
 TYLER, Charles. University of Exeter. Exeter, UK
- 14H35 *Communications orales. Oral communications*  
 Generation of stable transgenic medaka lines to study endocrine-disruption of corticosteroid signaling pathway. TERRIEN, X. Inra-LPGP, Campus Universitaire de Beaulieu. Rennes, France  
 Mammalian-like metabolism of xenobiotics in developing *Xenopus Laevis*. FINI, JB. UMR CNRS 7221, Museum national d'histoire naturelle. Paris, France  
 Endocrine-disruptive compounds mixture have persistent reprotoxic effects on gastropod snails at environmentally relevant concentrations. GUST, M. IRSTEA, UR MAEP, Laboratoire d'écotoxicologie. Lyon, France  
 Effects of tributyltin (TBT) and triphenyltin (TPT) on the reproduction of the freshwater snail *Lymnaea stagnalis*. LAGADIC, L. Inra, Ecotoxicologie et qualité des milieux aquatiques, UMR985 Ecologie et sante des écosystèmes, Agrocampus Ouest. Rennes, France
- 15H35 – *Pause café. Coffee Break*



### Session 3

#### Expositions aux perturbateurs endocriniens

#### Exposure to endocrine disruptors

Modérateurs - Chairperson: *CORDIER Sylvaine(France), VAIMAN Daniel (France)*

- 16H00 *Conférence plénière. Attention au décalage - peut-on expliquer les effets anti-androgéniques sur la base d'expositions à des produits chimiques connus ?*  
**Plenary conference. Mind the gap – can we explain antiandrogenic effects on the basis of exposures to known chemicals?**  
*KORTENKAMP, Andreas.* Institute for the Environment, Brunel University. Uxbridge, UK
- 16H35 *Communications orales. Oral communications*  
EDC mixtures consisting of individual chemical doses at NOAEL cause adverse effects: Is a new paradigm for risk assessment needed? *HASS, U.* National food institute, Technical university of Denmark, Division of toxicology and risk assessment. Søborg, Denmark  
  
Cumulative exposures to indoor semi-volatile organic compounds: grouping chemicals for the derivation of "multi-pollutants" toxicity reference values. *FOURNIER, K.* EHESP-School of public health. Rennes, France  
  
Première caractérisation des perturbateurs endocriniens dans l'air intérieur et extérieur en France. *CHEVREUIL, M.* EPHE-UMR 7619 Sisyphe, Université Pierre et Marie Curie. Paris. France
- 17H20 **Conclusions**  
*Ministère de l'Ecologie du Développement Durable et de l'Energie/Anses.*  
**French Ministry of sustainable development/Anses**



## Posters

### Session P1

#### *Effets sanitaires et mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens*

#### Health effects and mechanisms of action of endocrine disruptors

- PS1-1 Oposing dose related effects of neonatal DES and BPA exposure on the timing of female sexual maturation through neuroendocrine disruption. *FRANSSEN, D.* Development neuroendocrinology unit, GIGA Neurosciences, University of Liege, CHU Sart-Tilman. Liège, Belgium
- PS1-2 Une exposition prénatale par un mélange environnemental d'organochlorés diminue la fertilité mâle et modifie le développement embryonnaire chez le rat. *MAURICE, C.* Centre de recherche en biologie de la reproduction, Université Laval. Québec, Canada
- PS1-3 Bisphenol A, genistein and vinclozolin: three endocrine disruptors which differentially affect the mammary gland in rats; critical window of exposure. *EL SHEIKH SH.* Inserm U965, UFR Médecine, Hôpital Lariboisière; Université Paris 7. Paris, France
- PS1-4 International geographic correlation study of the prevalence of disorders of the male reproductive health. *SERRANO T.* Inserm, U1085, Institut de recherche sante environnement&travail, Université de Rennes 1. Rennes, France
- PS1-5 Endocrine disruptors target chondrogenesis *in vivo*. *AUXIETRE, TA.* Inserm UMR-S 747, Université Paris Descartes. Paris, France
- PS1-6 Endocrine disruptors target Collagen type 2 maturation in chondrocytes *in vitro*. *AUXIETRE, TA.* Inserm UMR-S 747, Université Paris Descartes. Paris, France
- PS1-7 Antiproliferative and proapoptotic effects of bisphenol A on human trophoblastic JEG-3 cells. *DIEUDONNE, MN.* UPRES-EA 2493, Service de biochimie et biologie Moléculaire, Université de Versailles-St-Quentin. St-Quentin-en-Yvelines, France



- PS1-8 Estrogens and alkylphenols promote proliferation of the seminoma-like TCam-2 cell line through ER $\alpha$ -dependent pathways. *AJJ, H.* EA4421, Signalisation, Génomique et recherche translationnelle en oncologie, Faculté des Sciences et Technologies, Université Lorraine. Vandoeuvre-lès-Nancy, France
- PS1-9 Induction of Intracellular Calcium Concentration by Environmental Benzo(a)pyrene Involves a  $\beta_2$ -Adrenergic Receptor/Adenylyl Cyclase/Epac-1/Inositol 1,4,5-Trisphosphate Pathway in Endothelial Cells. *MAYATI, A.* Inserm, U1085/Irset, IFR140, Université de Rennes 1. Rennes, France
- PS1-10 Genomic analyses of the effects of PCB-DL and PCB-non DL short term exposures in mice. *MESNIER, A.* IMBE-UMR, CNRS 7263&IRD 237. Agroparc. Avignon, France
- PS1-11 Phorbol ester-modulation of estrogenic genomic effects triggered by the environmental contaminant benzantracene. *KOLASA, E.* Institut de recherches en santé, environnement et travail (Irset), UMR Inserm U1085, Université de Rennes 1, Faculté de Pharmacie. Rennes, France
- PS1-12 Structural and mechanistic insights into the activation of PPAR $\gamma$  by environmental ligands. *BALAGUER, P.* Institut de recherche en cancérologie de Montpellier. Montpellier, France
- PS1-13 Evaluation des mécanismes d'action toxiques et des perturbations hormonales induits par le di(2-ethylhexyl)phtalate (DEHP) et le monoethylhexylphtalate (MEHP) sur un modèle de cellules placentaires humaines. *WAKX, A.* Chimie-Toxicologie Analytique et Cellulaire (EA 4463), Université Paris Descartes, Faculté de Pharmacie. Paris, France
- PS1-14 Effect of three endocrine disruptors, bisphenol A, vinclozolin and genistein, on Kallikrein 4 expression. *MARCIANO, C.* Inserm UMRS 872, Laboratoire de physiopathologie orale moléculaire, Centre de recherche des Cordeliers. Paris, France
- PS1-15 Toxicological impact of imidacloprid on rat thyroid hormones. *SAADI, L.* Biology department, Faculty of agro-veterinary and biology sciences, SAAD DAHLAB University. Blida, Algeria
- PS1-16 Effets à long terme de la mycotoxine zearalenone sur le développement pathologique de tissus hormono-dépendants : testicule, prostate, glande mammaire. *BENAHMED, M.* Inserm, U1065, Centre méditerranéen de médecine moléculaire (C3M), Team 5. Nice, France
- PS1-17 Effects of prenatal and lactational exposure to polychlorinated biphenyls on neurogenesis and neurotrophin expression in mouse dentate gyrus. *PINSON, A.* Developmental neuroendocrinology unit, GIGA Neurosciences, University of Liège, CHU. Liège, Belgium



- PS1-18 Perinatal exposure to Low doses PBDE targets adrenal gland in developing rat. *BENACHOUR N.* Department of pediatry, Faculty of medicine and health sciences, University of Sherbrooke. Quebec, Canada
- PS1-19 Food contaminants worsened metabolic disorders in the progeny of obese mice - evidence for gender differences. *NAVILLE, D.* Inserm U1060-Inra USC 1235 (CarMeN), Faculté de médecine Lyon-Sud. Lyon, France
- PS1-20 Exposure to low doses mixtures of endocrine disruptors modifies adipocyte differentiation. *COSTANZO C.* Inra-Toxalim, UMR1331. Toulouse, France
- PS1-21 Bisphenol A and obesity: urinary levels in obese children. *NICOLUCCI, C.* Seconda università di Napoli, Dipartimento di medicina sperimentale. Napoli, Italia
- PS1-22 Environmental chemicals induce lipid accumulation in adipocytes. *TAXVIG, C.* National food institute, Technical university of Denmark, Division of Toxicology and Risk Assessment. Søborg, Denmark
- PS1-23 Cocktail effect of environmental pollutants on the energetic metabolism of colon cancer cells. *PERRIERE C.* Inserm UMR-S747, Université Paris Descartes. Paris, France
- PS1-24 Study of the effect of persistent organic pollutant mixtures on energetic metabolism in human hepatic cells. *LEBLANC A.* Inserm UMR-S747, Université Paris Descartes, Pres- Sorbonne Paris Cité. Paris, France
- PS1-25 CIME. An integrative and multidisciplinary PNRPE project on chronic impact of ED mixture exposure at environmental low doses on reproduction, development and behavior. *CANIVENC-LAVIER, MC.* Inra UMR 1324, Centre des sciences du Gout et de l'Alimentation. Dijon, France
- PS1-26 Effects of genistein, vinclozolin and BPA on the proliferation and differentiation of a human salivary cell line – CIME project. *DAHBI, L.* Agrosup, Inserm UMR 866. Dijon, France
- PS1-27 Differential effects of perinatal, prepubertal or conception to adulthood exposures to a low dose mixture of genistein and vinclozolin on the genital tract and fertility of male rats and their unexposed progeny. *EUSTACHE, F.* Service d'Histologie-Embryologie-Cytogénétique, Biologie de la reproduction, Hôpital Jean Verdier. Bondy, France
- PS1-28 Effects of BPA and endocrine disruptor mixtures on development and taste preferences in the non-exposed F2 offspring Wistar rats. *BOUDALIA, S.* Université de Bourgogne, UMR 1324, Centre des sciences du Goût et de l'Alimentation. Dijon, France
- PS1-29 Effets d'une exposition orale en bisphenol A sur la préférence au salé et la structure de la glande sous-mandibulaire chez le rat mâle adulte. *FOLIA, M.* CHU de Dijon, Hôpital Général. Dijon, France

- PS1-30 Effects of bisphenol A and its substitutes on the proliferation and differentiation in Caco-2 intestine cell model: MELBA project. *IVRY-DEL MORAL, L.* Nutox laboratory, Inserm, UMR866, Agrosup Dijon. Dijon France
- PS1-31 Is BPS, a good alternative to BPA? Metabolic effects of BPA and BPS in hepatocytes and adipocytes - Projet MELBA. *COSTANZO, C.* Inra-Toxalim, UMR1331. Toulouse, France
- PS1-32 Perinatal exposure to low doses of bisphenol A impairs immune homeostasis and promotes intestinal parasite infection in young rats. *MENARD S.* Team 04, Neuro-gastroenterology and Nutrition Group, UMR 1331 INRA Toxalim. Toulouse, France

## Session P2

### *Outils, approches et incertitudes*

#### Tools approaches and uncertainties

- PS2-1 Non-monotonic-dose-response relationships: plausibility and consequences for risk assessment. *LAGARDE, F.* Risk assessment department, French Agency for food, environmental and occupational health & safety (Anses). Maisons-Alfort, France
- PS2-2 An *in vivo* screen for monitoring genotoxicity of emerging pollutants. *VIVIEN C.* UMR 7221 – CNRS. Évolution des régulations endocriniennes, Département régulations développement et diversité moléculaire, Muséum national d'histoire naturelle. Paris, France
- PS2-3 Development of a physiologically based pharmacokinetic model for bisphenol A: prediction of equivalent doses from various routes of exposure in mouse. *EMOND, C.* University of Montreal, Department of Environmental and Occupational Health. Quebec, Canada
- PS2-4 Mapping geographical environmental databases with past residence of patients, a first step to track endocrine disruptors in childhood type 1 diabetes. *BAKER, D.* Epidémiologie, systèmes d'information, modélisation, UMR 707, UPMC & Inserm. Paris, France
- PS2-5 Bio-monitor *Xenopus* for metabolically relevant, physiological screening of thyroid disruption. *FINI, JB.* UMR 7221 – CNRS. Evolution des régulations endocriniennes, Département RDDM, Muséum national d'histoire naturelle. Paris, France





- PS2-6 Low doses of bisphenol A are anti-androgenic for the fetal testis in human but not in rat and mouse. *N'TUMBA-BYN, T.* Laboratoire de développement des gonades, Inserm U967-CEA-Université Diderot-Paris 7. Fontenay-aux-roses, France
- PS2-7 New OECD guidelines for mollusc reproductive toxicity tests: results of the pre-validation study with *Lymnaea stagnalis*. *DUCROT, V.* Inra, Ecotoxicologie et qualité des milieux aquatiques, UMR985 Ecologie et Sante des Ecosystèmes, Agrocampus Ouest. Rennes, France
- PS2-8 Qualitative uncertainty analysis in chemical risk assessment. *MAXIM, L.* Institut des sciences de la communication, CNR, UPS 3088. Paris, France
- PS2-9 Metrological controverses and endocrine disruptors. Low doses as a boundary object. *CHATEAURAYNAUD, F.* GSPR – EHESS. Paris, France
- PS2-10 Perturbateurs endocriniens et politiques publiques : entre incertitudes, critique épistémologique et dispositifs de production d'ignorance. *VANDELAC, L.* Institut des sciences de l'environnement. Université du Québec. Montréal, Canada

### Session P3

#### *Expositions aux perturbateurs endocriniens*

##### Exposure to endocrine disrupters

- PS3-1 Lack of national policy on endocrine disrupters and environmental exposure, making entire population vulnerable for dreaded diseases. *GUPTA, AK.* Department of Biotechnology, Maharishi Markandeshwar University. Mullana (Ambala), India
- PS3-2 Risk assessment of suspected endocrine disrupting chemicals in consumer products. *DURAND, E.* Risk assessment department, French agency for food, environmental and occupational health & safety (Anses). Maisons-Alfort, France
- PS3-3 Levels of environmental pollutants biomarkers in 296 parturient women. A pilot study of the Elfe longitudinal mother-child cohort. *GULDNER, L.* InVS. Saint-Maurice, France
- PS3-4 Evaluation des risques liés à une exposition cutanée au BPA *via* les tickets de caisse pour les travailleurs en caisse : comparaison des travaux existants et proposition d'amélioration. *ROTH, O.* Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). Maisons-Alfort, France

- PS3-5 Evaluate children exposure to endocrine disruptors in the diet: the infant total diet study approach. *HULIN, M.* French agency for food, environmental and occupational health & safety (Anses). Maisons-Alfort, France
- PS3-6 Systematic review of occupational and environmental exposures associated with the risk of testicular germ cell tumours. *LE CORNET, C.* Centre Léon Bérard, Unité cancer et environnement. Lyon, France
- PS3-7 Prenatal exposures to phenols and fetal growth estimated using repeated ultrasound measurements. *PHILIPPAT, C.* Inserm, Institut Albert Bonniot (U823), Team of environmental epidemiology applied to reproduction and respiratory health. Grenoble, France
- PS3-8 Protocoles d'échantillonnage et d'analyse de perturbateurs endocriniens dans l'air ambiant intérieur et extérieur aux locaux. *ALLIOT, F.* EPHE-UMR 7619 Sisyphe, Université Pierre et Marie Curie. Paris, France
- PS3-9 Cumulative indoor exposures to semi-volatile organic compounds in France (ECOS Project): measurements of endocrine disruptors in 30 French dwellings. *BLANCHARD, O.* EHESP-School of public health. Rennes, France
- PS3-10 Cumulative indoor exposures to semi-volatile organic compounds (SVOCs) in France: the ECOS project. *GLORENNEC, P.* EHESP-School of public health. Rennes, France
- PS3-11 Cumulative indoor exposures to semi-Volatile organic compounds (SVOCs) in France: contamination levels in thirty French schools. *LE BOT, B.* EHESP-School of public health/ Inserm-U1085, Research institute for environmental and occupational health (Irset). Rennes, France
- PS3-12 First characterization of the endocrine-disrupting potential of indoor and outdoor air contamination in France. *OZIOL, L.* UMR 8079 Ecologie systématique évolution, Université Paris-Sud 11. Châtenay-Malabry, France
- PS3-13 Chemical and toxicological assessments of anaerobic digesters removing EDCs. *BRAUN, F.* Inra, UR050, Laboratoire de biotechnologie de l'environnement. Narbonne, France



*Comité Scientifique du colloque. Scientific Committee of the conference*

JOUANNET, Pierre (Président) ; BAROUKI, Robert ; CERVANTES, Paulina ; CRAVEDI, Jean-Pierre ; EUSTACHE, Florence ; GARRIC, Jeanne ; LASFARGUES, Gérard ; LE MOAL, Joelle ; LEVI, Yves ; SLAMA, Rémy.

*Comité de Pilotage du colloque. Board Organization Committee of the conference*

LACOUR, Céline (MEDDE-CGDD-DRI) ; MOULIN, Lionel (MEDDE-CGDD-DRI) ; SLAMA, Rémy (Président du Conseil scientifique du PNRPE) ; CERVANTES, Paulina (Anses) ; LASFARGUES, Gérard (Anses)

*Comité local. Local organisation*

BAILLEUL, Yoann ; DOMAIN, Isabelle ; LAURENT, Louis (Anses)

***Programme National de Recherche sur les Perturbateurs  
Endocriniens (PNRPE).***

**National Endocrine Disruptor Research Program (PNRPE)**

*Le PNRPE a pour objectif de soutenir des recherches fondamentales et appliquées en appui aux praticiens de l'action publique sur les questions de perturbation endocrinienne. Il est piloté par le ministère du développement durable (Commissariat général au développement durable, Direction de la recherche et de l'innovation) ; son animation scientifique a été confiée à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'Alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). Le colloque est organisé dans le cadre de cette animation.*

*Pour plus d'information : <http://www.pnrpe.fr>*

The aim of the national endocrine disruptor research program (PNRPE) is to support fundamental and applied research for those involved in public action on endocrine disruption issues. The program is conducted and financed by the French Ministry of sustainable development (General sustainable development commission, Research and innovation division); the scientific coordination of the program is insured by the French agency for food, environmental and occupational health and safety (Anses).

Further information: <http://www.pnrpe.fr>

# PNRPE

PROGRAMME  
NATIONAL  
DE RECHERCHE  
SUR LES  
PERTURBATEURS  
ENDOCRINIENS



# STRATÉGIE NATIONALE SUR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

---

## SOMMAIRE

|  |    |
|--|----|
| Synthèse de la Stratégie .....   | 3  |
| 1. RECHERCHE, VALORISATION ET SURVEILLANCE.....  | 10 |
| 1.1 Faire de la recherche sur les perturbateurs endocriniens un axe fort.....  | 10 |
| 1.2 Mobiliser les meilleures équipes en biologie.....  | 11 |
| 1.3 Favoriser le transfert de la recherche vers le monde économique.....   | 11 |
| 1.4 Renforcer la surveillance sanitaire et environnementale, via les enquêtes transversales, les dispositifs de surveillance épidémiologique, les cohortes et les observatoires..... | 12 |
| 2. EXPERTISE SUR LES SUBSTANCES.....   | 15 |
| 3. RÉGLEMENTATION ET SUBSTITUTION DES perturbateurs endocriniens .....   | 16 |
| 3.1 Soutenir le renforcement de la réglementation européenne.....  | 17 |
| 3.2 Mise en œuvre de la réglementation par la France.....  | 19 |
| 3.3 Soutenir la substitution des perturbateurs endocriniens.....   | 20 |
| 4. FORMATION ET INFORMATION .....  | 21 |
| Annexe : Glossaire.....  | 24 |

## SYNTHESE DE LA STRATEGIE

Certains produits ou objets d'usage quotidien, tels que détergents, matières plastiques, cosmétiques, textiles, peintures, contiennent des substances aux propriétés de perturbateurs endocriniens. Les perturbateurs endocriniens regroupent en effet de nombreuses substances chimiques pouvant interférer avec la régulation hormonale des êtres vivants et toucher la reproduction, la croissance, le développement, le comportement, etc. Les effets sur la santé humaine et sur l'environnement aujourd'hui documentés appellent à l'action afin de prévenir les risques et limiter l'exposition, en particulier celle des populations sensibles, femmes enceintes et jeunes enfants.

Lors de la Conférence environnementale de septembre 2012, le Gouvernement s'est engagé à élaborer une stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens. Cette démarche doit permettre à la France d'être motrice dans la préparation de la stratégie de la Commission européenne sur les perturbateurs endocriniens.

Les ministères de l'écologie et de la santé ont donc animé un groupe de travail réunissant l'ensemble des parties prenantes : élus des Parlements français et européens, organismes publics de recherche, d'expertise et de surveillance, associations de protection de l'environnement et de défense des consommateurs, représentants d'entreprises et organisations professionnelles, ministères concernés. Réuni à six reprises au premier semestre 2013, ce groupe de travail a formulé de nombreuses propositions dans un rapport qui a ensuite fait l'objet d'une consultation internet du public à l'automne 2013, recueillant plus de 1500 contributions.

**S'appuyant sur ces travaux et après avis du Conseil national pour la transition écologique, le Gouvernement adopte la présente stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens.**

Cette stratégie fixe comme objectif premier la réduction de l'exposition de la population et de l'environnement aux perturbateurs endocriniens, en mobilisant tous les leviers d'action disponibles : recherche scientifique, valorisation et surveillance, expertise sur les substances, réglementation et substitution des substances, formation et information.

Elle structurera l'action et les positions du Gouvernement au cours des prochaines années.

Cette stratégie nationale doit aussi être un moteur pour l'innovation : l'industrie a un rôle majeur à jouer dans la recherche, l'information et la mise en œuvre de solutions de substitution viables.

### 1. Recherche, valorisation, surveillance

**Le gouvernement souhaite inscrire la thématique des perturbateurs endocriniens comme un axe essentiel de la recherche en santé environnementale :**

- Le MENESR l'inscrira dans la stratégie nationale de la recherche, en particulier dans l'axe « santé – bien être » ;
- Le MEDDE renforcera les échanges interdisciplinaires de la communauté scientifique au sein du Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens (PNRPE). Dès 2013, le MEDDE a lancé un appel à projets de recherche et s'est engagé à soutenir 8 projets, sur 3 ans, pour un montant de 750 k€.
- En 2013, l'ANR a financé 5 projets concernant les perturbateurs endocriniens issus de l'appel à projets de 2012-2013.

Il est de plus nécessaire d'accélérer les tests de substances. Il s'agit pour l'industrie de sécuriser le développement de ses nouveaux produits et procédés, en guidant les innovations vers des solutions dont l'innocuité pourra être évaluée plus tôt et par des méthodes mieux reconnues à l'international. Afin d'accélérer la validation de ces méthodes, le MEDDE a donc lancé une étude de faisabilité et d'intérêt d'une « plateforme public-privé d'évaluation et de validation des méthodes de test des substances », dont les résultats sont attendus à l'été 2014. Si cette étude est concluante, le gouvernement guidera les porteurs publics (dont l'INERIS) et privés pour

structurer le dispositif, sa gouvernance et son financement. Cette plateforme vise à renforcer la compétitivité de l'économie française tout en concourant à la transition écologique. Cette action permet également de renforcer la filière française de laboratoires.

Enfin, une attention particulière sera portée aux résultats des enquêtes d'imprégnation des populations (Esteban...), des cohortes de surveillance sanitaire et environnementale (Elfe, Constances, E4N...) et des programmes de surveillance épidémiologique, en articulation fine avec la recherche et l'expertise.

## **2. Expertise sur les substances**

Le Gouvernement amplifie la démarche d'évaluation des dangers et risques de substances susceptibles d'être perturbateurs endocriniens ou utilisées par des populations sensibles, via un programme d'expertise confié à l'Anses et l'ANSM. Dès 2014, le Gouvernement confie à l'Anses l'expertise d'au moins une quinzaine de substances chimiques sur 3 ans. Les travaux de l'ANSM sur les perturbateurs endocriniens seront également accélérés afin d'évaluer chaque année au moins 3 substances suspectées d'être perturbateurs endocriniens sur son champ de compétences et notamment dans les cosmétiques.

## **3. Réglementation et substitution des perturbateurs endocriniens**

En fonction des conclusions des expertises, les substances concernées devront faire l'objet de mesures réglementaires adaptées, portées en priorité au niveau européen et visant à réduire l'exposition de la population et de l'environnement. La France s'impliquera fortement pour l'adaptation de la réglementation européenne aux spécificités des perturbateurs endocriniens.

La France demande une définition européenne cohérente avec les spécificités toxicologiques et écotoxicologiques des perturbateurs endocriniens, fondée sur les propriétés intrinsèques de danger, sans prise en compte de la « potency », et établissant 3 catégories (« avéré », « présumé », « suspecté ») en fonction du degré de certitude sur ces propriétés. La définition doit être adaptée aux modes d'actions des perturbateurs endocriniens (action à très faible dose, fenêtre d'exposition, etc.).

La France appellera à la pleine mise en œuvre des clauses d'exclusion des perturbateurs endocriniens dans les règlements phytopharmaceutiques et biocides, et à l'adoption de mesures progressives adaptées en fonction des preuves disponibles pour les « présumés » ou « suspectés ».

La France fera de plus l'usage du pouvoir d'initiative prévu par les règlements européens pour proposer les mesures qui apparaîtront nécessaires : en 2014, une proposition française de restriction du bisphéno A dans les papiers thermiques (tickets de caisse) est déjà en cours d'examen au niveau européen. La France a également proposé en 2013 le réexamen de l'approbation de 21 substances actives phytopharmaceutiques en raison de leurs propriétés de danger.

En complément des mesures réglementaires, la France accompagnera par ses dispositifs de soutien à l'innovation les industriels dans leurs démarches de substitution de substances dangereuses.

## **4. Formation et information**

Cette stratégie vise à développer l'information et la sensibilisation des professionnels et du grand public à la question des perturbateurs endocriniens, pour permettre à chacun d'orienter ses choix et de limiter son exposition.

Les informations relatives à l'exposition sur le bisphéno A seront précisées, et les moyens d'élargissement des missions des centres de consultation de pathologies professionnelles (CCPP) à la prise en charge des pathologies en relation avec des expositions environnementales seront détaillés.



**Le contenu et les modalités des formations à destination des professionnels concernés feront l'objet de discussions et d'un plan d'actions intégré au sein du PNSE 3 et du PST 3, élaborés au cours de l'année 2014.**

Le PNSE 3 prévoira également des stratégies de communication spécifiques en direction des personnes ayant un projet parental et des professionnels de la petite enfance, sur les risques potentiels liés à certaines expositions lors du développement fœtal et de la petite enfance, des campagnes d'information sur les expositions dans certains lieux de vie, et au sujet du marquage des produits.

# STRATEGIE NATIONALE SUR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

\* \* \*

## OBJECTIFS STRATEGIQUES

La prise de conscience de l'importance de la question des perturbateurs endocriniens a amené le gouvernement et l'ensemble des parties prenantes en santé environnementale à inscrire cette problématique parmi les priorités dans ce domaine.

Cette stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens doit permettre à la France de répondre aux engagements pris sur la scène internationale en matière de protection de la santé comme en matière de protection de la biodiversité.

Ces dernières années, la mobilisation croissante de l'ensemble des acteurs, notamment de la société civile, a conduit à deux initiatives parlementaires interdisant le bisphénol A dans les biberons (loi du 30 juin 2010) et dans les matériaux en contact direct avec des denrées alimentaires (loi du 24 décembre 2012). La première de ces deux lois a conduit la Commission Européenne à adopter la même décision pour l'ensemble des pays européens. Ces textes ont placé la France comme l'un des pays les plus volontaires au niveau européen sur le sujet des perturbateurs endocriniens.

Il s'agit aujourd'hui de mobiliser autour de ces préoccupations une multiplicité d'acteurs concernés en France et de porter cette mobilisation au niveau européen et international.

La stratégie nationale s'inscrit dans la lignée du Parlement européen qui, dans un rapport d'initiative du 14 mars 2013 « estime, en se fondant sur une évaluation d'ensemble des connaissances disponibles, que le principe de précaution commande (...) que [les pouvoirs publics] adoptent des mesures visant à réduire l'exposition humaine à court et à long termes aux perturbateurs endocriniens en multipliant, le cas échéant, les efforts de recherche destinés à améliorer l'état des connaissances scientifiques sur les effets des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine, et rappelle que le principe de précaution s'inscrit dans un environnement scientifique fait d'incertitudes, où le risque ne peut s'apprécier qu'au regard de connaissances fragmentaires, évolutives et non consensuelles, mais où il convient d'agir pour éviter ou réduire des conséquences potentiellement graves ou irréversibles pour la santé humaine et/ou l'environnement. »

En effet, ces dernières décennies, une augmentation de certaines maladies et troubles hormonaux a été constatée chez l'être humain, notamment une puberté précoce, une baisse de la qualité du sperme, certains effets sur le système immunitaire, une multiplication des malformations génitales ainsi qu'une augmentation de la fréquence de certains cancers et troubles métaboliques et des pathologies liées au développement neurologique. En outre, un impact sur l'environnement, et en particulier sur la faune, a été observé, comme la féminisation de populations de poissons ou le développement d'organes génitaux mâles chez les femelles de

gastéropodes marins, des atteintes osseuses chez les phoques, des malformations de l'appareil génital chez les cervidés et la diminution du nombre d'espèces de batraciens.

Un nombre croissant d'études scientifiques suggèrent que ces effets chez l'homme peuvent être imputables entre autres à une exposition à des substances chimiques capables de perturber le système endocrinien : ces substances pourraient contribuer à la survenue de certaines maladies chroniques, comme les cancers hormono-dépendants, l'obésité, le diabète et les maladies cardiovasculaires, ainsi que des troubles de la fertilité. Des études expérimentales sur l'animal ont par ailleurs démontré que l'exposition *in utero* à certaines de ces substances chimiques soupçonnées d'avoir des effets perturbateurs endocriniens pouvait provoquer des effets transgénérationnels (observés sur la descendance), *via* des mécanismes épigénétiques (qui influent sur l'expression des gènes sans altérer la séquence d'ADN).

L'exposition à ces substances peut être due à un contact direct avec des produits ou objets les contenant (par absorption orale ou cutanée ou par inhalation) car certaines de ces substances chimiques soupçonnées d'avoir des propriétés de perturbateurs endocriniens sont présentes dans de nombreux produits et articles d'usage quotidien, d'origine industrielle ou naturelle. Elle peut être aussi due à un contact indirect *via* l'environnement (eau, air, sol) lorsque celui-ci est lui-même contaminé par des perturbateurs endocriniens, en particulier par des rejets dus aux activités humaines.

Ces substances peuvent agir de manière isolée ou en combinaison avec d'autres substances (effet « cocktail ») et présentent des mécanismes de toxicité particuliers avec, dans certains cas, une action spécifique à très faible dose et/ou lors de « fenêtres d'exposition » : une exposition pendant certaines phases du développement foetal ou pendant la petite enfance peut être responsable des effets les plus critiques à plus ou moins long terme. Ces mécanismes spécifiques aux perturbateurs endocriniens nécessitent de compléter les logiques utilisées en toxicologie et d'opérer, en fonction des avancées scientifiques, un « changement de paradigme » pour leur étude.

Aussi, il est important d'agir afin de limiter l'exposition de l'environnement et de la population, et notamment celle des populations sensibles, c'est-à-dire les femmes enceintes et les jeunes enfants, pour réduire les impacts sanitaires, environnementaux, mais également économiques et sociaux liés aux perturbateurs endocriniens. A cet effet, des mesures de prévention sont attendues pour les substances dont les effets sont avérés et les modes d'exposition connus, et des actions doivent être entreprises pour lever les incertitudes qui peuvent subsister concernant certaines substances, afin de gérer au mieux les risques qu'elles présentent en application du principe de précaution. Les mesures prises devront être proportionnées aux enjeux sanitaires et environnementaux.

Cette stratégie permettra à la France de contribuer activement à l'action européenne. La stratégie nationale fixe l'ambition que la France soit une force d'impulsion au niveau européen et international en matière de lutte contre les risques liés à ces substances et simultanément en matière d'innovation et de substitution. Le nombre important d'études à conduire nécessite une répartition et une coordination entre les États membres de l'Union européenne. La France œuvrera donc pour un renforcement de l'implication et de la coordination de ses partenaires européens en recherche et expertise des substances susceptibles d'être des perturbateurs endocriniens et y prendra toute sa part.

La France contribuera à l'élaboration d'une stratégie européenne ambitieuse sur les perturbateurs endocriniens et au renforcement des réglementations communautaires sur ces substances, à commencer par l'adoption d'une définition juridique européenne harmonisée permettant la mise en place de mesures de gestion des risques pertinentes et efficaces. Dans cet esprit, la France sera force de proposition pour permettre l'adoption de ces mesures de

manière prioritaire au cours du mandat de la prochaine Commission Européenne. Ces mesures s'appuieront en premier lieu sur le corpus réglementaire de l'Union Européenne pour la prévention des risques chimiques : cette échelle paraît la plus efficace pour réduire l'exposition des populations et de l'environnement tout en maîtrisant les impacts potentiellement significatifs des mesures pour l'activité de certaines entreprises.

---

**Cette stratégie permettra d'améliorer les connaissances.**

Les spécificités et mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens sont encore mal connus en dépit des résultats acquis depuis plusieurs années. Les données scientifiques montrent, à des degrés divers de certitude, des effets à faibles doses, des effets des mélanges, ou encore l'existence de fenêtres critiques d'exposition pour les publics vulnérables comme les femmes enceintes ou les jeunes enfants. Ces questions ont vocation à s'inscrire parmi les axes prioritaires de la recherche publique et privée, en veillant à la continuité requise entre les aspects fondamentaux et appliqués.

Pour favoriser la cohérence du dispositif et des actions de recherche, les propositions se feront notamment dans le cadre de la coordination des travaux de recherche en santé environnementale assurée par les alliances Aviesan, Allenvi, Athena, qui participent à l'élaboration de la stratégie nationale de recherche pilotée par le MENESR. Les compétences des secteurs publics et privés devront être coordonnées pour faciliter le lien entre recherche et applications industrielles.

La stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens définit les axes prioritaires pour orienter les travaux de recherche.

Ces programmes de recherche seront développés parallèlement à des programmes de surveillance de l'environnement, de mesure des expositions, de biosurveillance et enfin de veille épidémiologique, qui permettront de prendre en compte rapidement les nouvelles substances préoccupantes.

Enfin, les résultats des travaux de recherche et de surveillance permettront en plus d'évaluer les risques des perturbateurs endocriniens, d'apporter des informations sur le métabolisme humain et animal, la toxicologie et l'écotoxicologie, les interactions entre l'homme et l'environnement, la métrologie et tout domaine ayant un lien avec le risque chimique en général. Les développements de la recherche ne négligeront pas d'autres aspects, comme les sciences sociales et l'économie, nécessaires pour aider à apprécier les enjeux, fixer les priorités, appuyer les décisions et éclairer le citoyen.

---

**Cette stratégie nationale sera un moteur pour l'innovation.**

Les mesures réglementaires peuvent conduire à des évolutions importantes pour certains domaines d'activité. La possibilité de procéder à une substitution, l'innocuité des substituts et les impacts sur les activités socio-économiques seront évalués, en prenant en compte la notion de bénéfice/risque à la fois pour les substances à remplacer et pour leurs substituts, et en gardant à l'esprit que les coûts sanitaires et environnementaux des perturbateurs endocriniens seront systématiquement pris en compte.

L'innovation est donc l'un des mots clefs de cette stratégie. Dans ce domaine, l'industrie a un rôle majeur à jouer, aux côtés de la recherche publique et privée, afin de participer activement à la recherche et à la mise en œuvre de solutions de substitution, qu'il s'agisse de substances ou de procédés de fabrication, voire de modalités d'utilisation ou de consommation. La question des risques chimiques doit être présente dès les phases de conception et de développement des produits et procédés, ce qui va de pair avec la capacité à tester rapidement de nouvelles substances.

**Cette stratégie nationale contribuera à l'information et à la formation des différents publics concernés.**

---

Une formation adaptée de tous les acteurs professionnels pouvant avoir un rôle pour limiter l'exposition du public aux perturbateurs endocriniens, notamment via son information, sera engagée. Conscient des risques liés aux produits qu'il utilise, le consommateur, tout particulièrement pour les personnes sensibles (enfants, femmes enceintes, personnes fragiles...), pourra ainsi s'en prémunir. De même, les professionnels de santé, les salariés d'entreprises des secteurs concernés, les enseignants seront associés à ces actions d'information, afin qu'ils puissent à la fois se protéger et relayer les messages de prévention appropriés.

Ces questions, communes avec les démarches de prévention en santé-environnement, devront être approfondies de manière transversale dans le troisième plan santé travail et dans le troisième plan national santé environnement.

**Cette stratégie fixe un calendrier ambitieux pour prendre en compte les perturbateurs endocriniens dans les grands plans de santé publique et de protection de la biodiversité.**

---

Le troisième plan national santé environnement sera adopté courant 2014 : il sera le vecteur principal pour porter un certain nombre d'actions de la stratégie, en lien avec les volets de prévention du risque chimique.

Cette stratégie s'intègre également dans les autres plans ou grandes initiatives nationales de santé publique et/ou de protection de l'environnement et de la biodiversité : plan santé travail dont la révision sera engagée en 2014, stratégie nationale de santé lancée en 2013, plan nutrition santé 2011-2015, plan cancer lancé en février 2014, plan national d'action contre la pollution des milieux aquatiques par les micropolluants et plan national sur les résidus médicamenteux dans les eaux qui seront regroupés à partir de 2014 dans un plan global sur les micropolluants, plan Ecophyto 2018, etc.

\* \* \*

## ACTIONS RETENUES : 4 AXES STRATEGIQUES

En cohérence avec les grands objectifs exposés ci-avant, la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens s'articule autour des 4 axes suivants :

- Connaissance : actions de recherche, de valorisation de la recherche, de surveillance de l'environnement et de la santé humaine ;
- Expertise et évaluation des risques, ciblées sur les risques de certaines substances et de certains usages ;
- Réglementation et mesures de gestion des perturbateurs endocriniens, en s'appuyant sur les conclusions de l'expertise ;
- Information, formation et sensibilisation des professionnels et du grand public.

### 1. RECHERCHE, VALORISATION ET SURVEILLANCE

---

La recherche sur les perturbateurs endocriniens représente un enjeu majeur. Des travaux ont déjà confirmé la toxicité et l'écotoxicité de certains perturbateurs endocriniens et leurs nombreuses cibles potentielles. Il est toutefois indispensable de poursuivre les travaux quant aux perturbateurs endocriniens suspectés et à leurs effets, afin de réduire l'incertitude sur la toxicité de ces substances.

Étant donné l'ampleur du défi et le nombre important de contaminants à étudier, il est nécessaire d'inscrire les initiatives françaises dans un contexte européen et international, en s'appuyant notamment sur les orientations définies par le 7<sup>e</sup> programme d'action pour l'environnement (PAE) – dans lequel la France a défendu la bonne prise en compte de la recherche et des perturbateurs endocriniens – tout comme au sein du Programme-Cadre de Recherche et Développement pour la période 2014-2020 (Horizon 2020).

L'action du gouvernement s'appuiera sur les actions et orientations suivantes.

#### 1.1 Faire de la recherche sur les perturbateurs endocriniens un axe fort.

L'Initiative Française pour la Recherche en Environnement Santé (IFRES) proposée par les trois Alliances a inscrit les perturbateurs endocriniens comme un enjeu prioritaire. La recherche sur les perturbateurs endocriniens sera inscrite dans les priorités de la stratégie nationale de recherche (en particulier dans le défi « santé bien-être ») pilotée par le ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.

Elle s'appuiera, notamment au niveau des organismes, sur le réseau Antiopes qui réunit des équipes à même de développer des projets structurés dans les champs de la toxicologie et de l'écotoxicologie prédictives et qui coordonnera, en lien avec les alliances de recherche, des projets à grande échelle, de visibilité nationale et internationale, portant en particulier sur la recherche de tests permettant de vérifier rapidement l'innocuité des substituts et plus généralement de nouveaux composés chimiques.

Les axes de travail suivants ont été identifiés comme devant faire l'objet d'un effort particulier en la matière :

- Compréhension des mécanismes d'action spécifiques des perturbateurs endocriniens : recherche des anomalies au niveau de la transcription des gènes, au niveau post-transcriptionnel et au niveau épigénétique ainsi que des anomalies dans les différentes voies de signalisation cellulaire, relations doses effets, effets à faibles doses, relations avec l'exposition (et fenêtres d'exposition), effets des mélanges, effets transgénérationnels et mécanismes épigénétiques, etc. ;

- Connaissance des perturbateurs endocriniens dans l'environnement et les écosystèmes ;
- Développement de tests de toxicologie et d'écotoxicologie prédictives ;
- Développement et analyse de l'innocuité de solutions de substitution ;
- Développement de l'étude des facteurs socio-économiques contribuant aux expositions, comportement des usagers, analyse du coût risques/bénéfices de l'emploi des PE.

## 1.2 Mobiliser les meilleures équipes en biologie.

La recherche sur les perturbateurs endocriniens fait appel à la toxicologie et à l'écotoxicologie mais elle sollicite également d'autres champs disciplinaires comme l'endocrinologie, la biologie du développement, la génétique moléculaire, la génomique fonctionnelle et comparative, les biostatistiques, la bioinformatique, la biochimie, la biologie structurale, etc.

Il s'agit donc de renforcer la communauté scientifique et les échanges interdisciplinaires.

Le Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens (PNRPE), en lien avec les alliances nationales Aviesan, Allenvi et Athena, réunira plusieurs fois par an les scientifiques ainsi que des parties prenantes sur le sujet pour approfondir cette mise en réseau des compétences. Un travail sera initié au sein du PNRPE pour affiner l'identification des perspectives de recherche au niveau européen et soutenir la prise en compte de la thématique des perturbateurs endocriniens.

Afin de traduire le plus rapidement possible en actions cette priorité au développement de la recherche sur les perturbateurs endocriniens, des appels à projets ont été lancés dès 2013. Le ministère de l'Ecologie, du Développement durable et de l'Energie a initié un appel à propositions de recherche spécifique dans le PNRPE, doté de 750 000 €, qui a permis de lancer 8 projets de recherche sur 3 ans.

L'Agence Nationale de la Recherche (ANR) a reçu 74 lettres d'intention dans le domaine de la santé environnementale dont 14 sur les perturbateurs endocriniens. La sélection des projets interviendra à l'automne 2014.

Enfin, le programme national de recherche environnement-santé-travail, piloté par l'Anses, permet de financer par un Appel à Projets de Recherche annuel des projets de recherche en lien avec l'évaluation des perturbateurs endocriniens.

## 1.3 Favoriser le transfert de la recherche vers le monde économique.

Il s'agit là de favoriser le transfert de technologie, visant à traduire de manière pratique les efforts de recherche en applications de routine et de passer de la recherche appliquée à des tests et méthodes permettant d'évaluer le caractère Perturbateur endocrinien des substances. Afin que les entreprises puissent s'en prévaloir au titre des réglementations, ces tests doivent être validés, le plus souvent dans un cadre international défini par l'OCDE.

Peu de structures sont en mesure aujourd'hui de s'engager dans un processus de validation au niveau de l'OCDE et en tout état de cause le processus de validation de tests issus de la recherche est très long. Cette stratégie prévoit donc la possibilité de développer ce maillon manquant et de raccourcir les délais de validation, en examinant l'hypothèse de la création d'une plate-forme public-privé de pré-validation des tests et méthodes.

Le gouvernement a donc lancé une étude d'intérêt et de faisabilité d'une plateforme public-privé de validation des méthodes de test au premier semestre 2014. Les ministères

chargés de l'Ecologie, du Redressement productif et de la Recherche apporteront tout leur concours à cette étude. Si en juin 2014, les conclusions de cette étude confirment l'intérêt et la viabilité du projet, les services de l'État guideront les porteurs du projet publics (dont l'INERIS) et privés pour structurer le dispositif, et dans les démarches de financement.

La réflexion portera d'abord sur le besoin des industriels, et l'offre actuelle en France et en Europe (benchmarking). Elle s'intéressera également à la faisabilité d'un tel partenariat entre secteurs public et privé, au périmètre exact de la plateforme, aux modalités de gouvernance envisagées, au modèle économique proposé et à l'impact sur la compétitivité des entreprises.

Cette plate-forme pourrait avoir pour objectif de pré-valider des méthodes développées par des laboratoires afin de juger de leur pertinence et de leur validité, puis d'accompagner les laboratoires dans la démarche de validation internationale (OCDE notamment) de leurs méthodes d'essais.

Les bénéfices anticipés de cette démarche pourraient être les suivants :

- Validation et valorisation accélérée des travaux de recherche et promotion internationale d'essais développés en France ;
- Développement de structures dédiées, appliquant, conformément aux règles de l'OCDE, les bonnes pratiques de laboratoire sur le territoire national ;
- Mise à disposition anticipée des industriels de tests « pré-validés » et fiables leur permettant de tester leurs substances et de s'assurer de leur innocuité au plus tôt. Ainsi, l'industrie pourrait limiter les risques économiques qui seraient associés à la découverte trop tardive d'une propriété de perturbation endocrinienne. En orientant les développements, le plus en amont, vers des solutions sûres, cette démarche doit être un levier de compétitivité internationale.

#### 1.4 Renforcer la surveillance sanitaire et environnementale, via les enquêtes transversales, les dispositifs de surveillance épidémiologique, les cohortes et les observatoires.

Les actions de surveillance épidémiologique et de surveillance environnementale, essentielles au bon suivi des tendances spatiales et temporelles des niveaux de contamination dans l'environnement, des expositions et des éventuels effets sanitaires, seront poursuivies et finement articulées avec les actions de recherche et d'expertise. Ainsi, les programmes de surveillance de l'exposition des populations aux substances chimiques prendront en compte les substances identifiées comme perturbateurs endocriniens ou suspectées de l'être.

Concernant l'imprégnation des populations, plusieurs travaux ont été initiés ces dernières années, dans le cadre du programme national de biosurveillance piloté par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) :

- la réalisation du volet « imprégnation » de l'enquête transversale ESTEBAN<sup>1</sup>, auprès d'un échantillon représentatif de Français âgés de 6 à 74 ans ;
- un volet périnatal d'analyse de biomarqueurs sur un échantillon de mères ayant accouché en 2011 en France métropolitaine et de leurs nouveau-nés, constitué par les participantes à la cohorte ELFE<sup>2</sup> ayant accepté la collecte d'échantillons biologiques.

Ces études visent à décrire les niveaux d'imprégnation par différents polluants, dont certains sont des perturbateurs endocriniens suspectés ou avérés.

<sup>1</sup> ESTEBAN : Environnement, Santé, Biosurveillance, Activité physique, Nutrition, enquête transversale de biosurveillance couplée avec des examens de santé et un volet nutritionnel : elle est prévue pour être répétée à intervalles réguliers.

<sup>2</sup> ELFE : Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance (suivi transversal de 20 000 enfants, nés en 2011).



Afin d'être en mesure de suivre l'évolution temporelle des niveaux d'imprégnation par ces substances, et d'apprécier l'efficacité des mesures de réduction des expositions, il est important de pérenniser la mise en œuvre, à intervalles réguliers, d'études transversales de biosurveillance en population générale.

Les dispositifs de surveillance en population générale comprennent également des dispositifs spécifiques aux populations professionnelles qui pourraient être particulièrement exposées à des perturbateurs endocriniens (agriculteurs, salariés agricoles, travailleurs de l'industrie plasturgique, chimique ou cosmétique ...).

Dans ce domaine, l'InVS met en œuvre des outils permettant l'évaluation de l'exposition de certaines catégories professionnelles à des substances identifiées ou suspectées d'être perturbateurs endocriniens. Les études de cohorte consistent à suivre dans le temps un groupe de personnes défini et à étudier en son sein la survenue de certains événements sanitaires et leurs liens éventuels avec les caractéristiques des individus (profession, conditions de vie, exposition à des facteurs, etc.).

Différentes cohortes mises en place pourront apporter des informations utiles et complémentaires en surveillance sanitaire et environnementale :

- la cohorte ELFE, citée plus haut, permettra l'étude des déterminants environnementaux et sociétaux de la santé et des maladies ;
- la cohorte Constances fournira des informations sur l'état de santé en fonction de l'environnement et des habitudes de vie ;
- la cohorte E4N concerne les femmes et leur descendance.

Des actions de surveillance épidémiologique visant à décrire des événements sanitaires en lien avéré ou suspecté avec les perturbateurs endocriniens (survenue de pathologies mais aussi effets précoces détectables biologiquement), à en analyser les tendances temporelles et spatiales, et à évaluer l'efficacité des politiques de prévention, sont également menées par l'InVS, notamment dans le champ de la fonction reproductive humaine. Ces actions de surveillance concernent des indicateurs de fertilité masculine (qualité du sperme), les malformations urogénitales, le cancer du testicule et l'InVS explore la faisabilité d'une surveillance d'indicateurs de la reproduction féminine (puberté précoce de la fillette, etc.).

La surveillance environnementale sera renforcée dans les milieux aquatiques : parmi les substances identifiées en 2013 comme prioritaires dans la feuille de route pour la transition écologique, le bisphénol A, certains phtalates et parabènes, perturbateurs endocriniens suspectés, ont été retenus pour un suivi environnemental lors de campagnes de mesures cycliques.

Les observatoires de recherche en environnement<sup>3</sup> permettront eux aussi de renforcer la surveillance environnementale.

L'identification des filières et activités professionnelles concernées par l'exposition aux perturbateurs endocriniens sera également recherchée par la consolidation de données de surveillance médicale déjà existantes, auprès d'acteurs tels que les médecins du travail et l'InVS. En fonction de la progression des connaissances sur les substances, des outils

<sup>3</sup> Les SOERE (Systèmes d'observation et d'expérimentation pour la recherche en environnement) sont des structures Françaises labellisées mettant en réseaux des observatoires de l'environnement déployés sur des sites différents par les organismes de recherche (CNRS-INEE, INRA...). Ces systèmes d'observations sont labellisés au niveau national par l'Alliance AllEnvir et peuvent être des composantes d'infrastructures européennes ESFR1 (exemple : ANAEE, Infrastructure for Analysis and Experimentation on Ecosystems).

spécifiques de surveillance des expositions des travailleurs pourront être développés. Cet objectif sera décliné dans le PST 3 (Plan Santé Travail).

## 2. EXPERTISE SUR LES SUBSTANCES

---

L'acquisition de nouvelles connaissances sur les substances chimiques permet d'évaluer de manière de plus en plus précise les dangers des substances, l'exposition des populations et de l'environnement et donc les risques associés. Compte tenu du nombre de substances potentiellement concernées (des estimations de plusieurs centaines de perturbateurs endocriniens suspectés sont régulièrement citées), ce travail d'évaluation sera partagé entre les pays européens, de manière coordonnée et structurée comme prévu par le règlement REACH.

La France prendra une part active dans le programme d'évaluation et d'expertise des substances, en y consacrant une part significative de l'action de ses agences d'évaluation (Anses et ANSM) dans le domaine des produits chimiques.

Ainsi, le gouvernement confie à l'Anses un programme d'expertise portant sur au moins une dizaine de substances chimiques sur 3 ans.

En cohérence avec les travaux de l'Anses, les travaux d'expertise de l'ANSM sur les perturbateurs endocriniens seront accélérés. Cette dernière évaluera chaque année au moins 3 substances suspectées d'être perturbateurs endocriniens et présentes dans les produits relevant de son domaine de compétence et notamment dans les cosmétiques.

Le programme d'expertise confié à l'ANSM s'appuiera sur les listes de substances suspectées d'être des perturbateurs endocriniens, les conclusions de l'Anses issues de son programme d'expertise ainsi que sur les déclarations des fabricants industriels.

Pour la sélection des substances à expertiser, l'Anses quant à elle combinera plusieurs approches afin de chercher à prendre en compte le risque que ces substances peuvent entraîner pour les personnes sensibles, la population générale ou l'environnement, ainsi que les incertitudes qui peuvent subsister sur les dangers des substances :

- **Approche par les dangers les plus importants**, en expertisant certaines substances dont l'Anses ou ses ministères de tutelle peuvent penser qu'elles pourraient être des perturbateurs endocriniens, sur la base de la veille scientifique et de diverses listes issues d'organismes publics ou de parties prenantes ;
- **Approche par l'exposition des publics sensibles** : il s'agit ici d'expertiser des substances dont des utilisations entraînent une exposition des publics vulnérables (enfants, femmes enceintes, etc.) : l'éventuel caractère de perturbateur endocrinien des substances devra être évalué, notamment sur des fenêtres d'exposition particulières.
- **Approche par les substances ubiquitaires** : il s'agit d'expertiser des substances dont les usages et tonnages se traduisent par une large contamination de l'environnement (air intérieur et extérieur, eau, alimentation, sol) ou des situations d'exposition d'une grande partie de la population (via un contact direct). Ces substances sont par exemple celles pour lesquelles la contamination de l'environnement est attestée par la surveillance environnementale (telle que celle de la directive cadre sur l'eau) ou celles pour lesquelles les études de biosurveillance ont mis en évidence des expositions fréquentes de la population générale.

L'objectif de cette expertise systématique de substances d'intérêt est de mettre à la disposition du gouvernement des analyses de risques et d'indiquer, en cas de confirmation de leurs propriétés de perturbation endocrinienne, s'il est nécessaire de proposer pour ces substances des mesures de gestion des risques dans le cadre de la réglementation européenne, et dans ce cas d'étudier quels sont les règlements ou directives européens appropriés (REACH, Biocides, Produits phytopharmaceutiques, Produits cosmétiques).

### 3. RÉGLEMENTATION ET SUBSTITUTION DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

---

L'objectif global de réduction de l'exposition des populations et de l'environnement à des perturbateurs endocriniens doit se traduire par une prise en compte adaptée dans la réglementation, en lien avec l'objectif de substituer les produits et procédés correspondants. Les actions de substitution, potentiellement complexes pour l'industrie, seront également soutenues.

La protection de la santé et de l'environnement est un intérêt partagé au sein des États membres de l'Union Européenne. L'essentiel des réglementations encadrant les produits chimiques est d'ailleurs communautaire.

Le cadre réglementaire européen reste néanmoins à consolider pour accroître la prise en compte des perturbateurs endocriniens. Plusieurs évolutions de la réglementation sont prévues au cours des prochaines années, notamment dans le cadre de la révision de la stratégie communautaire du 20 décembre 1999 relative aux perturbateurs endocriniens<sup>4</sup> : les points clefs que la France souhaite promouvoir dans les discussions européennes à venir sont définis dans cette stratégie nationale.

Le 1<sup>er</sup> enjeu en termes d'échéance européenne, et fondamental pour l'application de mesures réglementaires spécifiques aux perturbateurs endocriniens, consiste en l'adoption d'une définition harmonisée d'un « perturbateur endocrinien » et des critères correspondants. En effet, les règlements communautaires REACH, Produits phytopharmaceutiques et Biocides, ont déjà intégré la notion de perturbation endocrinienne pour leurs effets sur la santé ou sur l'environnement, mais ces réglementations ne s'appuient pas encore sur une définition harmonisée d'un « perturbateur endocrinien ». L'adoption d'une telle définition au niveau européen est donc aujourd'hui un enjeu majeur pour l'application des dispositions réglementaires.

La Commission européenne a annoncé en 2013 le report de la décision sur cette définition, qui devait être publiée en décembre 2013. Des discussions ont été engagées sur les différentes options de définition et de critères de caractérisation. La Commission européenne a mis en place un groupe de travail sur ce sujet s'appuyant en partie sur la consultation des États membres. Une étude d'impact est aujourd'hui annoncée par la Commission pour l'année 2014, le cadrage de son champ étant en cours de finalisation par les services de la Commission. C'est dans le contexte de cette étude d'impact communautaire que la France indiquera les éléments précisés dans cette stratégie nationale.

Par ailleurs, la France privilégiera des mesures au niveau communautaire. Celles-ci permettent une meilleure prise en compte des risques liés aux substances par une protection sur l'ensemble du territoire communautaire et peuvent s'appliquer plus aisément aux articles circulant librement dans l'Union européenne. L'approche est en outre plus efficiente (mutualisation du travail) et plus efficace pour la prévention des risques. De fait, les règlements européens confèrent aux États membres un pouvoir d'initiative, leur permettant de proposer des mesures européennes dont l'instruction est engagée automatiquement. C'est tout particulièrement le cas du règlement REACH.

---

<sup>4</sup> Cette stratégie mettait en avant la nécessité d'approfondir la recherche dans le domaine, d'accroître la coopération internationale, d'améliorer l'information du public et d'adopter des politiques appropriées.

La France fera usage de son pouvoir d'initiative pour proposer des mesures européennes d'encadrement de substances identifiées comme perturbateurs endocriniens.

Toutefois, si elle estime que des « mesures d'urgence » doivent impérativement être mises en œuvre au niveau national, elle pourra prendre des mesures appropriées et activera le cas échéant des clauses de sauvegarde de certains règlements communautaires.

### 3.1 Soutenir le renforcement de la réglementation européenne

#### Définition et critères de caractérisation des perturbateurs endocriniens

Dans ce contexte, les autorités françaises soutiennent l'adoption d'une définition et de critères d'identification identiques dans toutes les réglementations sectorielles et considèrent que la définition ne doit être basée que sur les dangers intrinsèques des substances, les éléments socio-économiques n'intervenant qu'ultérieurement au stade de la mesure de gestion.

La France soutient également une approche visant à définir une classe d'identification « Perturbateur endocrinien » et des critères pour différencier cette classe en catégories, selon que le danger pour l'homme ou les autres organismes vivants est avéré, présumé ou suspecté, de manière à parvenir à des classifications progressives en fonction du niveau de danger, et la prise en compte des études au fur et à mesure de leur disponibilité.

Concernant les critères scientifiques permettant d'identifier les perturbateurs endocriniens, la France a souligné que la définition proposée doit permettre une approche globale afin de définir un perturbateur endocrinien autant pour les effets sur la santé humaine que sur l'environnement. Cette définition doit être fondée sur les propriétés intrinsèques de la substance : la notion de « puissance » (potency) ne doit pas être prise en compte car elle est incompatible avec le phénomène d'effets à très faible dose et les courbes « dose-réponse non monotone », qui caractérisent un certain nombre de perturbateurs endocriniens selon la littérature scientifique.

De plus, cette notion n'est pas incluse dans le système actuel global de classification des substances, par exemple dans la classification d'une substance comme toxique pour la reproduction, qui s'appuie uniquement sur les propriétés intrinsèques des substances.

Les autorités françaises défendront au niveau communautaire leur positionnement ambitieux pris dès 2013, et en premier lieu à l'occasion de l'étude d'impact qui sera lancée par la Commission européenne en 2014.

#### Préciser les modalités de gestion des perturbateurs endocriniens

De manière générale, la France encouragera au niveau européen la prise en compte des perturbateurs endocriniens dans les réglementations sectorielles et environnementales. Dès aujourd'hui, les règlements relatifs aux produits biocides et phytopharmaceutiques prévoient l'exclusion des substances considérées comme perturbateurs endocriniens : en lien avec les discussions sur la définition et les critères de caractérisation des perturbateurs endocriniens, la Commission européenne devra préciser certaines modalités d'application de ces clauses d'exclusion en fonction des critères qui seront adoptés au terme de l'étude d'impact annoncée par la Commission européenne et selon les estimations des impacts sanitaires, environnementaux et socio-économiques des mesures envisagées.

Dans ce contexte, la France portera une position visant à favoriser la substitution des substances considérées comme perturbateurs endocriniens.

Ceci conduira à proposer :

- d'établir 3 catégories à l'intérieur de la classe « Perturbateurs endocriniens », dans un objectif de clarification et de lisibilité. Afin de faire le parallèle avec les catégories CMR<sup>(5)</sup> du règlement CLP, les dénominations des catégories devraient être les suivantes en fonction du degré de certitude sur les dangers des substances :
  - « PE avérés » pour la catégorie 1A (lorsque les éléments scientifiques indiquent que le potentiel perturbateur endocrinien pour l'être humain ou d'autres organismes vivants est avéré) ;
  - « PE présumés » pour la catégorie 1B (lorsque les éléments scientifiques indiquent que le potentiel perturbateur endocrinien pour l'être humain ou d'autres organismes vivants est supposé) ;
  - « PE suspectés » pour la catégorie 2 (lorsque les éléments scientifiques de suspicion sur le potentiel perturbateur endocrinien reposent sur des résultats provenant d'études, mais insuffisamment convaincants pour classer la substance dans la catégorie 1A ou 1B)
- de prévoir les modalités de gestion suivantes pour chacune de ces 3 catégories, afin de soutenir la substitution de ces substances tout en prenant en compte les données disponibles. Ainsi :

*a) Pour les usages biocides et phytosanitaires*

- Les substances considérées comme « PE avérés » ne devraient pas être mises sur le marché ni utilisées : la France apportera un soutien à la pleine mise en œuvre du principe d'exclusion sans dérogation possible, autre que répondant aux critères stricts décidés par le législateur européen dans les deux règlements biocides et phytosanitaires.
- Les substances considérées comme « PE présumés » feraient d'objet d'une exclusion sauf mesures de gestions appropriées : au cas par cas, lors de l'examen d'une dérogation à l'exclusion de la substance active biocide ou phytosanitaire, les données (incertitudes, exposition, effets...) ayant servi à identifier la substance en « PE présumé » seront utilisées dans la prise de décision.
- S'agissant des substances pour lesquelles les certitudes sont moindres et considérées comme « PE suspectés », la France propose d'examiner chaque situation au cas par cas, ce qui pourra conduire à des mesures de substitution de ces substances ou de réduction de l'exposition de la population et de l'environnement.

Les clauses des règlements prévoyant l'exclusion des « perturbateurs endocrinien » seront donc pleinement soutenues, sans qu'il n'y ait lieu d'assouplir les critères de dérogation à ces exclusions : ces clauses s'appliqueront ainsi aux perturbateurs endocriniens « avérés » et « présumés ».

<sup>5</sup> Cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction.

Par exemple pour ce qui concerne la classe de danger « toxicité pour la reproduction » selon le règlement CLP, la catégorie 1A réunit les substances dont la toxicité pour la reproduction humaine est avérée, la classification d'une substance dans la catégorie 1A s'appuyant largement sur des études humaines. La catégorie 1B réunit les substances dont la toxicité pour la reproduction humaine est présumée, sur la base de données provenant d'études animales. Une substance est classée dans la catégorie 2, suspectée d'être toxique pour la reproduction humaine, lorsque des études humaines ou animales ont donné des résultats qui ne sont pas suffisamment probants pour justifier une classification de la substance dans la catégorie 1 mais qui font apparaître un effet indésirable sur la fonction sexuelle et la fertilité ou le développement.

La France sera attentive à ce que la Commission européenne prenne pleinement en compte dans les estimations sanitaires, environnementales, et socio-économiques de son étude d'impact, une telle proposition.

b) Pour les usages dans le champ de REACH

Les autorités françaises rappelleront que, en fonction de l'analyse des meilleures options de gestion des risques, les perturbateurs endocriniens de l'une de ces trois catégories pourront être soumis aux procédures de restriction et d'autorisation. Pour la procédure d'autorisation, elles auront été préalablement identifiées comme « substances extrêmement préoccupantes » au titre de l'article 57.f du règlement REACH. Ces dispositions ne concernent ni les utilisations biocides ni les utilisations phytopharmaceutiques mais peuvent viser divers produits, par exemple les articles de puériculture.

c) Textes réglementaires sectoriels : jouets, matériaux en contact avec les denrées alimentaires, matériaux de construction...

Les autorités françaises étudieront, lors de négociations sur l'évolution des textes réglementaires sectoriels, s'il est pertinent d'introduire ces mêmes modalités de gestion, (c'est-à-dire des principes généraux d'exclusion et de substitution), ou d'autres mesures spécifiques, et de quelle manière ces principes s'articuleraient avec les critères et procédures d'évaluation fixés dans ces réglementations sectorielles. Des discussions communautaires sont par exemple déjà engagées dans le cadre de la Directive 2009/48/CE afin de fixer des limites de migration du BPA dans les jouets.

d) Les dispositifs médicaux (DM) sont des produits qui apportent un bénéfice en termes de santé pour le patient et leur évaluation repose sur le rapport bénéfice/risque du dispositif médical dans sa destination. L'emploi de substances dangereuses dans les DM est donc à analyser au regard de ce critère. Un projet de règlement révisant la législation sur les DM prévoit d'intégrer les perturbateurs endocriniens parmi les substances auxquelles une attention particulière doit être portée, en complément des CMR déjà pris en compte par la réglementation actuelle sur les DM.

### 3.2 Mise en œuvre de la réglementation par la France

Sans attendre de disposer de l'ensemble des résultats de ces discussions européennes, les données disponibles permettent d'engager la prise en compte des perturbateurs endocriniens. Dans l'attente d'une définition harmonisée, les mesures de gestion des risques seront proposées au niveau européen au cas par cas selon les données disponibles.

La France travaillera de manière active et ambitieuse et tirera toutes les conséquences des évaluations de l'Anses et de l'ANSM pour proposer les mesures nécessaires au niveau européen.

Pour définir l'action réglementaire appropriée, l'Anses conclura ses expertises des dangers des substances (perturbateurs endocriniens avérés, présumés ou suspectés) et de leurs risques potentiels (exposition de l'environnement, de la population générale ou de populations vulnérables) par une analyse des meilleures options réglementaires de gestion des risques, soit via REACH (autorisation, restriction, évaluation de la substance) soit via une autre législation existante au niveau européen. Ces analyses, qui feront l'objet d'échanges avec les parties prenantes, permettent d'envisager plusieurs mesures :

- La proposition d'identification comme substance extrêmement préoccupante (SVHC) selon le règlement européen REACH, c'est-à-dire pouvant être soumise par la suite au processus d'autorisation, dans le but d'inciter alors fortement à la substitution ;
- La proposition d'interdiction de certains usages de la substance, via une restriction dans le règlement REACH, en particulier la fabrication d'articles destinés à des populations sensibles (tels que jouets, articles de puériculture,...) ;
- S'il s'agit de substances actives déjà approuvées au niveau européen, en application des règlements phytopharmaceutiques et biocides, elles pourront faire l'objet d'une demande de réexamen dès qu'elles auront été identifiées comme des perturbateurs endocriniens avérés ou présumés. Le retrait de l'approbation de ces substances en vertu des clauses d'exclusion entraînera, de fait, le retrait du marché de l'ensemble des produits les contenant ;
- Pour les substances actives phytopharmaceutiques et biocides identifiées comme perturbateurs endocriniens suspectés, la France privilégiera des alternatives de lutte déjà autorisées, ou des moyens non chimiques déjà largement mis en œuvre par les utilisateurs de ces produits ;
- En ce qui concerne le règlement sur les produits cosmétiques, si un risque pour la santé humaine est identifié, l'ANSM prendra des mesures comme des décisions de suspension ou retrait du marché, des restrictions d'utilisation des produits ou des recommandations pour les consommateurs et/ou les industriels puis en informera la Commission européenne pour harmonisation communautaire.

Ces analyses peuvent par ailleurs conclure que les risques sont maîtrisés et qu'aucune mesure réglementaire n'est nécessaire.

La France s'est déjà engagée dans cette voie :

- en demandant en mars 2013, à la Commission européenne de procéder de manière accélérée et prioritaire à l'évaluation du renouvellement de 21 substances actives phytopharmaceutiques suspectées de ne pas satisfaire aux critères d'approbation prévus par le règlement relatif aux produits phytopharmaceutiques, au regard, pour certaines, de leurs propriétés suspectées de perturbation endocrinienne. La France a également souhaité que dans l'attente, elles soient considérées comme des substances dont on envisage la substitution,

- en proposant, en janvier 2014, une restriction du bisphénol A dans les papiers thermiques (tickets de caisse, reçus de carte bancaire), au titre du règlement européen REACH : l'instruction de cette proposition française est actuellement engagée par l'Agence européenne des produits chimiques.

### 3.3 Soutenir la substitution des perturbateurs endocriniens

La substitution des substances considérées comme des perturbateurs endocriniens étant l'objectif recherché pour réduire l'exposition de la population et de l'environnement, il convient d'y accorder une attention particulière. Si elle peut stimuler l'innovation, la substitution n'est pas toujours une opération simple pour les industriels et présente des enjeux de recherche et développement, de validation des solutions retenues, d'adaptation des outils industriels et de temps pour la réalisation de l'ensemble de ces travaux, en fonction des contraintes techniques, réglementaires et financières des entreprises.



Ainsi les substances, matériaux et procédés qui seront utilisés pour substituer les produits interdits doivent faire l'objet d'une évaluation des risques, par les industriels, afin d'apporter la preuve qu'ils ne présentent pas de risque non maîtrisé pour la santé et l'environnement, y compris au regard de la perturbation endocrinienne. De plus, leur viabilité d'un point de vue technologique et économique doit être analysée. La notion de bénéfice-risque ne peut être ignorée, et doit être prise en compte au cas par cas, sans être en elle seule suffisante pour écarter toute démarche de substitution.

D'ores et déjà un rapport sur les substituts au BPA sera présenté au Parlement d'ici à juillet 2014, conformément aux travaux engagés par l'Anses ainsi qu'à la loi du 24 décembre 2012 visant à la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A.

De manière générale, les entreprises, dans leurs démarches de substitution, pourront s'appuyer sur les dispositifs de soutien à l'innovation mis en place par le gouvernement tels que le Programme d'investissements d'avenir, les Instituts pour la transition énergétique, le financement de projets collaboratifs au moyen, en particulier, du FUI (fond unique interministériel), et les PSCP (projet structurant de pôle de compétitivité).

## 4. FORMATION ET INFORMATION

---

L'information du public et sa sensibilisation aux risques des perturbateurs endocriniens doit permettre à chacun d'orienter ses choix pour être en capacité de limiter son exposition à des perturbateurs endocriniens.

Cette problématique ne peut pas être dissociée de celle plus large des risques des produits chimiques et des questions générales de santé environnementale. La démarche d'information et de sensibilisation s'inscrit donc pleinement dans le plan national santé-environnement et dans le plan santé-travail.

La sensibilisation du grand public peut s'appuyer sur la formation de certains acteurs professionnels qui peuvent agir comme conseil et relais d'information, sur des actions d'information plus ciblées, ainsi que sur la mise à la disposition des consommateurs d'informations sur les substances et les articles.

### Formation des professionnels

Il est nécessaire de décliner les propositions inscrites au PNSE 2 et de les élargir afin de développer auprès des professionnels une culture raisonnée des risques associés aux polluants chimiques environnementaux, dans l'eau, dans l'air et dans l'alimentation.

Il est ainsi prévu les évolutions suivantes :

- dans les formations continues, d'apporter une formation au risque chimique (dont les perturbateurs endocriniens) à certains professionnels de santé, en priorité médecins généralistes, gynécologues-obstétriciens et sages-femmes. La prise en compte des pathologies environnementales dans les centres de consultation de pathologies professionnelles (CCPP), comme le gouvernement s'y est engagé lors de la Conférence environnementale de septembre 2012, permettra la création d'un noyau dur de médecins formés à la santé environnementale, qui pourront diffuser ensuite leurs connaissances en servant de référents pour les autres professions médicales.

- de développer la formation des professionnels produisant et manipulant des produits chimiques dangereux. En particulier, le ministère de l'Écologie mettra en œuvre les modalités de formation et de certification – obligatoire à partir de mi-2015 – des utilisateurs professionnels de certains produits biocides : le dispositif, adopté en 2013, complète celui déjà en vigueur pour les produits phytopharmaceutiques.

Globalement il est prévu d'examiner de quelle manière les professionnels de l'ensemble des secteurs où des produits chimiques sont susceptibles d'être utilisés seront formés aux risques chimiques et sensibilisés à la problématique des perturbateurs endocriniens, tant en formation initiale dans l'enseignement académique ou professionnel, qu'en formation continue.

Le contenu et les modalités des formations à destination des professionnels feront l'objet de discussions et d'un plan d'actions intégré au sein du PNSE 3 et du PST 3 élaborés au cours de l'année 2014. Ce travail préalable devra établir des messages clefs et déterminer les populations cibles des messages de prévention.

#### Actions générales d'information et de sensibilisation

Il est aussi nécessaire d'impliquer le grand public. Cette sensibilisation peut s'appuyer sur des initiatives citoyennes ou celles de collectivités territoriales, comme le Conseil régional d'Île-de-France qui a désigné en 2013 les perturbateurs endocriniens grande cause régionale. Ces projets sont essentiels pour permettre une appropriation citoyenne de l'enjeu des perturbateurs endocriniens. La démultiplication de ces initiatives et la territorialisation des actions en santé-environnement fait l'objet d'un groupe de travail spécifique pour l'élaboration du PNSE3.

La sensibilisation du grand public s'appuie également sur la mise à disposition d'informations claires et concises :

- Concernant le Bisphénol A contenu dans les papiers thermiques, des informations relatives à l'exposition seront précisées – une campagne d'évaluation par l'INRS des expositions par pénétration percutanée auprès des agents de caisse est en cours - , notamment en ce qui concerne les travailleurs les plus exposés et le grand public. Par ailleurs une procédure de restriction à l'utilisation du BPA dans les papiers thermiques a été engagée dans le cadre du règlement REACH.
- Compte tenu des risques spécifiques lors du développement fœtal et de la petite enfance, des actions seront engagées en priorité autour de la période périnatale. Le PNSE 3 définira une stratégie de communication auprès des jeunes parents afin de les informer de l'existence des risques liés aux produits chimiques et des bonnes pratiques pour les diminuer.

D'autres campagnes concernant les différents lieux de vie et de travail (salle de bain, cuisine, lieux de travail relevant des secteurs d'activité concernés, écoles, crèches par exemple...), pourront permettre de sensibiliser le public aux dangers des produits chimiques usuels (dont certains perturbateurs endocriniens) et à la façon de s'en prémunir. Cette approche sera conduite plus largement sur les questions de santé environnementale et trouvera sa place dans le PNSE 3.

#### Informations sur les produits

L'information des consommateurs sur les substances et sur les risques des produits chimiques peut se faire via différents supports, dont l'étiquetage. Il s'agit d'un élément d'information essentiel pour la population, réglementé au niveau européen et international. De ce fait, une évolution de cet étiquetage en vue d'introduire des dispositions spécifiques relatives aux perturbateurs endocriniens, devrait être étudiée dans ce contexte international. L'éventualité d'un

marquage spécifique des articles qui contiennent des perturbateurs endocriniens, afin d'inciter les consommateurs à une utilisation responsable des produits et de contribuer à la limitation de la diffusion de perturbateurs endocriniens dans l'environnement, sera traité dans le cadre du sujet plus général de l'étiquetage en santé environnementale.

Cette réflexion sera donc approfondie dans le Plan national santé-environnement 3. Les options qui seront retenues devront s'inscrire dans le cadre de la réglementation européenne et internationale sur l'étiquetage.

## Annexe : GLOSSAIRE

|         |  |
|---------|--|
| ADEME   | Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie                                   |
| ANR     | Agence nationale de la Recherche   |
| Anses   | Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail |
| ANSM    | Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé                        |
| APR     | Appel à projets de recherche   |
| BPA     | Bisphénol A  |
| CCPP    | Centres de consultation de pathologies professionnelles                                    |
| CGDD    | Commissariat général au Développement durable  |
| CGI     | Commissariat général à l'investissement  |
| CLP     | Classification, étiquetage et emballages des produits chimiques (Règlement n°1272/2008)    |
| CMR     | Cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction                                      |
| CNRS    | Centre national de la recherche scientifique   |
| DEHP    | Phtalate de di-2-éthylhexyle   |
| DM      | Dispositifs médicaux   |
| ECHA    | Agence européenne des produits chimiques (European CHemical Agency)                        |
| ELFE    | Étude longitudinale française depuis l'enfance   |
| ESTEBAN | Environnement, SanTé, Biosurveillance, Activité physique, Nutrition                        |
| FUI     | Fonds unique interministériel  |
| IFRES   | Initiative française de recherche en environnement santé                                   |
| INERIS  | Institut national de l'environnement industriel et des risques                             |
| INRA    | Institut national de la recherche agronomique  |
| INRS    | Institut national de recherche et de sécurité  |
| InVS    | Institut de Veille Sanitaire   |
| MAAF    | Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt                            |
| MASS    | Ministère des Affaires Sociales et de la Santé   |
| MEDDE   | Ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie                          |
| MENESR  | Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche         |
| MERPN   | Ministère de l'Économie, du Redressement productif et du Numérique                         |
| MTEDS   | Ministère du Travail, de l'Emploi et du Dialogue social                                    |
| OCDE    | Organisation de Coopération et de Développement Economique                                 |
| ONEMA   | Office national de l'eau et des milieux aquatiques   |
| PAE     | Programme d'Action pour l'Environnement  |
| PCB     | Polychlorobiphényles   |
| PE      | Perturbateur endocrinien   |
| PCRD    | Programme Cadre de Recherche et Développement  |
| PNRPE   | Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens                         |
| PNSE    | Plan National Santé Environnement  |
| PSPC    | Projet structurant de pôle de compétitivité  |
| PST     | Plan Santé Travail   |
| REACH   | Enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques (règlement n°1907/2006)  |
| SOERE   | Systèmes d'observation et d'expérimentation pour la recherche en environnement             |
| SVHC    | Substance of Very High Concern (Substance extrêmement préoccupante, au sens de REACH)      |

## Annexe 4

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de l'économie et des finances

Décret n°            du            relatif à l'avertissement sanitaire déconseillant l'usage des conditionnements comportant du bisphénol A destinés à entrer en contact direct avec des denrées alimentaires aux enfants de moins de 3 ans et aux femmes enceintes ou allaitantes

NOR : [...]

**Publics concernés** : Fabricants, distributeurs et importateurs de matériaux destinés au contact des denrées alimentaires, entreprises des industries agro alimentaires.

**Objet** : Décret d'application de la loi n°2012-1442 du 24 décembre 2012 visant à la suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire contenant du bisphénol A, en ce qui concerne l'avertissement sanitaire prévu par l'article 2.

**Entrée en vigueur** : Le 1<sup>er</sup> octobre 2013.

**Notice** : Ce décret précise les modalités d'apposition de l'avertissement sanitaire prévu par l'article 2 de la LOI n° 2010-729 du 30 juin 2010 tendant à suspendre la commercialisation de tout conditionnement comportant du bisphénol A et destiné à recevoir des produits alimentaires, telle que modifiée par la LOI n°2012-1442 du 24 décembre 2012. Il précise la nature du message sanitaire qui est apposé sur les conditionnements comportant du bisphénol A destinés à entrer en contact direct avec des denrées alimentaires, les modalités d'application de cet avertissement sanitaire ainsi que le devenir des stocks de produits non conformes. Il prévoit que les manquements à l'article 1 de la loi du 30 juin 2010 modifiée et à l'article 3 du présent décret sont punis par des contraventions de la 3<sup>ème</sup> classe.

**Références** : Le présent décret peut être consulté sur le site Légifrance (<http://www.legifrance.gouv.fr>).

**Le Premier ministre,**

Sur le rapport du ministre de l'économie et des finances,

Vu le règlement (CE) n°1935/2004 du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 2004 modifié concernant les matériaux et objets destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires et abrogeant les directives 80/590/CEE et 89/109/CEE ;

Vu la directive 98/34/CE du Parlement européen et du Conseil du 22 juin 1998 modifiée prévoyant une procédure d'information dans le domaine des normes et réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information, notamment son article 8 ;

Vu la directive 2006/141/CE de la Commission du 22 décembre 2006 concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite et modifiant la directive 1999/21/CE ;

Vu le code pénal, notamment son article R 610-1 ;

Vu la loi n° 2010-729 du 30 juin 2010 modifiée tendant à suspendre la commercialisation de tout conditionnement comportant du bisphénol A et destiné à recevoir des produits alimentaires notamment son article 2 ;

Vu la notification n° 2013/0000/F adressée le ..... à la Commission européenne ;

Le Conseil d'État (section des finances) entendu,

**Décète :**

**Article 1<sup>er</sup>**

Au sens du présent décret, on entend par « conditionnements » :

1° les emballages destinés à entrer en contact direct avec des denrées alimentaires destinées au consommateur final afin d'assurer la protection, la conservation, le transport ou la mise en valeur de ces denrées, qu'ils soient, ou non, déjà mis en contact avec ces denrées alimentaires ;

2° les objets destinés à entrer en contact direct avec des denrées alimentaires, destinés au consommateur final aux fins de protection ou de conservation de denrées alimentaires.

**Article 2**

Les conditionnements mentionnés au 1° de l'article 1<sup>er</sup>, comportant du bisphénol A, portent la mention « Emballage fabriqué à partir de bisphénol A. Usage déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes et aux enfants de moins de 3 ans ».

Les conditionnements mentionnés au 2° de l'article 1<sup>er</sup>, comportant du bisphénol A, portent la mention « Fabriqué à partir de bisphénol A. Usage déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes et aux enfants de moins de 3 ans ».

**Article 3**

L'avertissement sanitaire mentionné à l'article 2 figure sur le conditionnement ou sur une étiquette apposée sur celui-ci. Il est inscrit à un endroit apparent de manière à être facilement visible, clairement lisible et indélébile. Il n'est dissimulé, voilé ou tronqué de quelque façon que ce soit.

Toutefois, lorsque les conditionnements comportant du bisphénol A sont commercialisés à un stade antérieur à la remise au consommateur final, l'avertissement sanitaire peut ne figurer que sur les documents d'accompagnement.

#### Article 4

Est puni de la peine d'amende prévue pour les contraventions de la 3<sup>ème</sup> classe le fait de :

1° fabriquer, importer, exporter ou mettre sur le marché à titre gratuit ou onéreux tout conditionnement, contenant ou ustensile comportant du bisphénol A destiné à entrer en contact direct avec des denrées alimentaires en méconnaissance de l'article 1 de la loi du 30 juin 2010 susvisée ;

2° mettre sur le marché tout conditionnement comportant du bisphénol A ne portant pas l'avertissement prévu à l'article 2, dans les conditions définies à l'article 3.

#### Article 5

Les dispositions du présent décret entrent en vigueur le 1<sup>er</sup> octobre 2013 [*délai à aménager en fonction de la date d'adoption du texte pour assurer une période transitoire de 3 mois minimum pour la mise en conformité des conditionnements*].

Toutefois, les conditionnements comportant du bisphénol A mis sur le marché pour la première fois avant cette date et conformes à la réglementation alors en vigueur peuvent être commercialisés jusqu'à épuisement des stocks.

#### Article 6

Le ministre de l'économie et des finances, le ministre des affaires sociales et de la santé, le ministre du redressement productif, le ministre de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt et le ministre délégué auprès du ministre de l'économie et des finances, chargé de l'économie sociale et solidaire et de la consommation sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le

Par le Premier ministre :

*Le ministre de l'économie et des  
finances*

*Le ministre de l'agriculture, de  
l'agroalimentaire et de la forêt,*

*La ministre des affaires sociales et de la  
santé,*

*Le ministre du redressement productif,*

*Le ministre délégué auprès du ministre de  
l'économie et des finances, chargé de l'économie  
sociale et solidaire et de la consommation,*



## Annexe 5

**FORMULAIRE D'IDENTIFICATION DE LA DEMANDE**  
 dûment complété à joindre à toute soumission de dossier  
 dans le cadre de l'AMM

|  |  |   |                      |
|--|--|---|----------------------|
| NOM DU PRODUIT .....   |  |   |                      |
| NOM DU LABORATOIRE : .....   |  |   |                      |
| Personne à contacter :   |  |   |                      |
| <b>TYPE DE PROCEDURE</b><br><input type="checkbox"/> Centralisée (PC)<br><input type="checkbox"/> Reconnaissance mutuelle (PRM)<br><input type="checkbox"/> Décentralisée (PDC)<br><input type="checkbox"/> Nationale  | <b>Numéro de procédure</b>   | <b>Code(s) Dossier(s)</b><br>(NL ou EH ou EP) | <b>Numéro(s) CIS</b> |
| <b>CODE ATC</b>  |  |   |                      |
| <b>TYPE DE DOSSIER</b>   |  |   |                      |
| <input type="checkbox"/> Nouvelle demande d'AMM<br><input type="checkbox"/> Modification de type IA<br><input type="checkbox"/> Modification de type IB<br><input type="checkbox"/> Modification de type II<br><input type="checkbox"/> Extension d'indications<br><input type="checkbox"/> Transfert d'AMM<br><input type="checkbox"/> Changement de raison sociale / d'adresse du titulaire et/ou de l'exploitant                                      | <input type="checkbox"/> Changement d'exploitant<br><input type="checkbox"/> Renouvellement<br><input type="checkbox"/> Renouvellement biennal<br><input type="checkbox"/> Obligation spécifique – réévaluation annuelle<br><input type="checkbox"/> Mesure de suivi<br><input type="checkbox"/> Rapports de pharmacovigilance<br><input type="checkbox"/> Enregistrement Homéopathie<br><input type="checkbox"/> Autres (préciser) :  |   |                      |
| <input type="checkbox"/> Complément de dossier dans le cadre d'une procédure mentionnée ci-dessus<br>Préciser :<br><input type="checkbox"/> Dossier de réponse à une procédure contradictoire dans le cadre d'une procédure mentionnée ci-dessus<br>Préciser :<br><input type="checkbox"/> Dossier demandé par la personne en charge du dossier à l'ANSM<br><input type="checkbox"/> Recours gracieux dans le cadre d'une procédure mentionnée ci-dessus | <b>Direction(s) Produits(s) concernée(s) :</b><br><input type="checkbox"/> DP1 : oncologie , hématologie, immunologie, néphrologie<br><input type="checkbox"/> DP2 : cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie<br><input type="checkbox"/> DP3 : neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants<br><input type="checkbox"/> DP4 : anti-infectieux, hépato-gastroentérologie, dermatologie, maladies métaboliques rares<br><input type="checkbox"/> DP5 : génériques, médicaments homéopathiques, médicaments à base de plantes, préparations hospitalières<br><input type="checkbox"/> DP6 : thérapies innovantes, produits issus du corps humain, vaccins |   |                      |
| <b>TYPE DE PRODUIT</b>   |  | <b>TAXES</b>                                  |                      |
| <input type="checkbox"/> Chimique<br><input type="checkbox"/> Biologique<br><input type="checkbox"/> Générique<br><input type="checkbox"/> Homéopathique<br><input type="checkbox"/> Phytothérapie<br><input type="checkbox"/> Autres (préciser) :   | Transmission de quittance(s) :<br><input type="checkbox"/> oui<br><input type="checkbox"/> non<br>Si oui, nombre de quittance(s) =<br><br><i>Toutes les rubriques du Bordereau de Transmission du Paiement doivent être complétées impérativement.</i>   |   |                      |

Dossier à adresser à l'ANSM - DQFR - PGF AMM - code enveloppe  
 143/147 Boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex  
 ou à déposer de 8h à 17h00 du lundi au vendredi

## Annexe 6

### ANNEXE 1 - FR

#### Lettre d'accompagnement des soumissions papier du dossier

Les informations suivantes sont à faire figurer sur la lettre d'accompagnement

**ANSM- DQFR-PGF AMM - code enveloppe**  
143-147 BOULEVARD ANATOLE FRANCE  
F-93285 SAINT-DENIS CEDEX  
FRANCE

{Lieu, date}

Personne en charge du dossier : {Nom, numéro de téléphone et de télécopie, courriel}

Objet : {Activité réglementaire} (ex. nouvelle demande ou modification de type II ou renouvellement...)

{Type de demande} (ex. nouvelle entité chimique ou extension d'indication...)

Type de procédure :

Numéro de procédure :

CMS :

Monsieur le Directeur,

Nous avons l'honneur de solliciter une {Activité réglementaire} dans le cadre d'une procédure {type de procédure} dont les caractéristiques sont les suivantes :

Nom du (des) médicament(s) :

Forme(s) pharmaceutique(s) et dosage (s) :

DCI/substance(s) actives(s) :

Code(s) NL :

Code(s) CIS :

Code ATC :

Positionnement de la demande :

Le dossier se compose des volumes et exemplaires suivants :

| Nombres de volumes            | Nombre d'exemplaires |
|-------------------------------|----------------------|
| Module 1 : {nombre} volume(s) | {Nombre} exemplaires |
| Module 2 : {nombre} volume(s) | {Nombre} exemplaires |
| Module 3 : {nombre} volume(s) | {Nombre} exemplaires |
| Module 4 : {nombre} volume(s) | {Nombre} exemplaires |
| Module 5 : {nombre} volume(s) | {Nombre} exemplaires |

Nous vous prions de bien vouloir trouver, également, ci-joint :

- 2 copies de la présente lettre ;
- un formulaire d'identification de la demande ;
- 2 copies de l'Application Form
- les quittances de paiement et le bordereau de dépôt des quittances
- un CD contenant la proposition de RCP, Etiquetage et Notice pour tous les dosages et des fichiers au format <Word> / <PDF> correspondant aux modules {numéro des modules} ;
- ...

Nous vous informons qu'un exemplaire des modules 1,2 et 3 est adressé simultanément à la Direction des Contrôles.



## **SERMENT DE GALIEN**

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

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.

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

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

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.





## TITRE

Phtalates et parabènes dans les médicaments : impact pour l'industrie pharmaceutique d'une évolution de la réglementation visant à les interdire

## RESUME

Les phtalates et les parabènes sont des excipients utilisés depuis des décennies dans la fabrication des médicaments. Néanmoins, leur sécurité d'emploi est remise en question depuis le début des années 90. Les phtalates les plus utilisés dans les médicaments présentent des effets délétères sur la fertilité et le développement, ainsi que des effets anti-androgéniques. Concernant les parabènes, on soupçonne des effets néfastes sur la fertilité et le développement, des effets œstrogéniques, et un rôle probable dans l'apparition de certains cancers hormono-dépendants. C'est pourquoi ces deux familles chimiques ont été classées parmi les perturbateurs endocriniens. Face à ces données plus ou moins concluantes, deux visions s'affrontent : les partisans d'une suppression des substances chimiques les plus risquées au nom du principe de précaution, et ceux qui réclament des preuves scientifiques concrètes. La réglementation évolue au niveau international, la France étant leader dans ce domaine, afin d'augmenter les connaissances sur les perturbateurs endocriniens et de limiter l'exposition de la population, en priorisant la substitution de ces substances chimiques. Les conséquences pour l'industrie pharmaceutique sont avant tout financières, avec des coûts de Recherche & Développement importants et le risque de voir le médicament concerné ne plus être commercialisé si une alternative n'est pas trouvée. Des effets négatifs sur la santé publique peuvent s'en suivre, avec une diminution de l'accès aux soins et l'apparition de nouveaux effets indésirables par exemple, non observés jusqu'alors. De nombreux défis restent encore à relever. La priorité sera de déterminer la dangerosité réelle des phtalates et des parabènes pour pouvoir prendre ensuite les mesures appropriées.

## DISCIPLINE

Thèse pour l'obtention du Diplôme d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

## MOTS-CLES

Phtalates, Parabènes, Perturbateurs endocriniens, Toxicité, Industrie pharmaceutique, Médicaments, Réglementation, Recommandations

## LABORATOIRE DE RATTACHEMENT

Laboratoire de Droit et Economie Pharmaceutiques  
Université de Bordeaux - Collège Sciences de la Santé  
146 rue Léo Saignat  
33076 BORDEAUX Cedex