

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2023

THESE 2023 / TOU3 / 2117

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

MONGIN Mélanie

Les perturbateurs endocriniens dans les cosmétiques :
état des lieux et développement d'un outil permettant leur identification en officine.

Date de soutenance
11/12/2023

Directeur de thèse : Dr FERNANDEZ VIDAL Anne

JURY

Président : Pr BOUTET Elisa
1er assesseur : Dr FERNANDEZ VIDAL Anne
2ème assesseur : Dr CABATON Nicolas
3ème assesseur : Dr LEGENDRE Julie

RESUME en français

Les effets des perturbateurs endocriniens sont décrits dans la littérature depuis les années 50, d'abord pour leurs impacts sur la faune puis sur la santé humaine. Ils sont omniprésents dans l'environnement et utilisés dans de nombreux domaines et notamment dans la composition de produits cosmétiques. Ces produits représentent la deuxième voie de contamination chez l'Homme mais sont indispensables dans la prise en charge de certaines pathologies. Le pharmacien, en les délivrant devient responsable de leur bonne utilisation et doit garantir un conseil adapté à chacun de ses patients en prenant en compte le potentiel effet endocrine de ces substances. Dans le cadre de cette thèse, un questionnaire a été diffusé auprès du personnel d'officine afin d'évaluer leurs connaissances sur le sujet et de connaître leurs besoins. Une revue de la littérature a été réalisée, afin de proposer une synthèse actualisée des connaissances sur les perturbateurs endocriniens pour le pharmacien d'officine en détaillant leurs pharmacodynamies complexes, leurs impacts sur la santé et leur législation en Europe. Ce travail a abouti à la conception d'outils papier et numérique permettant de faciliter la délivrance des produits cosmétiques au comptoir. Ils offrent une vue d'ensemble sur le sujet, avec des informations claires et fiables sur lesquelles le pharmacien pourra se baser afin de développer son sens critique à propos de la composition des produits disponibles à l'officine et de les délivrer en connaissance de cause. Plus largement, ce travail contribue à la formation du pharmacien d'officine à la problématique des perturbateurs endocriniens afin qu'il puisse assurer son rôle d'acteur majeur de la prévention en santé publique de par sa disponibilité et son accessibilité.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Perturbateur endocrinien, cosmétique, exposition, prévention, officine

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des Marâchers
31062 TOULOUSE CEDEX 9

Directeur de thèse (Nom et Prénom) : Dr Fernandez Vidal Anne

**PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques
de la Faculté de santé
au 08 mars 2023**

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAÈVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUTMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme KELLER L.	Biochimie	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
		Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
M. AL SAATI A	Biochimie	Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie	Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique	M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie		
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique		
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique		

REMERCIEMENTS

À la présidente du jury,

Madame la Professeur Elisa Boutet, Professeure en Toxicologie.

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Merci pour votre implication en tant que Professeur à la faculté, je garde un très bon souvenir de mes cours de toxicologie grâce à vous. Soyez assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

À ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Anne Fernandez Vidal, Maître de conférences en Toxicologie.

Merci pour votre implication dans ce travail tout au long de ces deux années. Votre approche pédagogique et vos précieux conseils m'ont permis de développer un projet dont je suis fière aujourd'hui. J'espère que ce travail répond à vos attentes. Soyez assurée de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Aux membres du jury,

Monsieur le Docteur Nicolas Cabaton, Chargé de recherche, INRAE, Toxalim.

Merci d'avoir accepté de contribuer à ce travail et d'avoir pris le temps de me faire vos retours. Ils ont été une aide précieuse et ont grandement participé à l'amélioration de ce projet. Soyez assuré de mon profond respect et de mes sincères remerciements.

Madame le Docteur Julie Legendre, Pharmacienne.

Je te remercie de m'avoir soumis l'idée de ce sujet et de m'avoir encouragée dès le premier jour à m'y investir. Grâce à tes idées et tes conseils, j'ai pu développer un projet dont je suis fière aujourd'hui. Merci pour le temps que tu as consacré à la relecture, pour les conseils que tu m'as prodigués et pour avoir contribué à ancrer ce travail dans la pratique de notre métier. Merci également à Vincent et Samuel de m'avoir accepté à déjeuner lors de nos réunions. Merci pour la

collègue et l'amie dévouée que tu es. Grâce à toi, je sais qu'il est possible de déplacer des montagnes pour les gens que l'on aime. Sois assurée de mon profond respect et de mes sincères remerciements.

À mes parents,

Pour tout votre amour et votre soutien dès le premier jour. Je mesure la chance de vous avoir à mes côtés. Merci Papa d'avoir cru en mes capacités et de m'avoir poussé à faire ces études qui m'ont permis de m'épanouir. Merci Maman pour toutes tes petites attentions du quotidien qui font de toi mon rayon de soleil. Merci pour votre confiance.

À mon frère,

Merci d'avoir été le plus grincheux des petits frères durant notre enfance. Merci pour tous les chouettes moments que l'on partage toujours et ceux à venir. J'ai hâte de voir arriver la prochaine saison des myrtilles, d'écouter ta prochaine playlist et d'aller déguster un bubble tea avec Cynthia. Merci de m'avoir toujours fait confiance.

À ma famille,

Merci à mon grand-père de s'assurer que je ne mourrais jamais de faim ni de soif.

Merci à mon parrain d'être toujours présent et de continuer à faire des kilomètres pour nous voir.

À mes grands-parents qui continuent de veiller sur moi.

À ma belle-famille,

Monique et Jean Louis pour votre bienveillance, votre confiance et toutes vos attentions. Sylvain et Justine pour les débats cinémas sur ces films nuls nuls nuls. Sandra et Valène pour toutes nos parties de jeux de sociétés. Et Ewenn, Maïlo et Valentine de faire de moi une tata comblée.

A mes amis d'enfance,

Charlie pour avoir toujours été présente à mes côtés pour les bons moments comme les plus difficiles. J'ai adoré grandir à tes côtés et j'ai hâte de voir la suite. Merci à Cyril de prendre soin de toi et à Eléonore de faire de moi la plus chanceuse des marraines.

Jo pour m'avoir permis de développer des talents de planning women et d'avoir fait de moi une comédienne pendant quelques instants. Pour toutes ces conversations partagées et celles à venir.

Cassandra, Lisa, Amélie, Bertrand pour tous les bons moments passés ensemble et les prochains.

À mes amis de la faculté,

Ammra, Alex, Ben, Merryll. J'espère qu'on saura toujours garder ce lien si particulier. J'ai hâte de voir la suite de nos aventures. Merci d'être là depuis la première année et d'avoir continué à me soutenir les suivantes. Merci Ammra et Alex de faire des kilomètres pour venir nous voir chaque été. Merci Merryll de toujours nous trouver une place dans ton emploi du temps chargé. Et merci Ben d'être un ami fidèle sur lequel je peux compter (à quelques exceptions près !).

Elo, merci pour les discussions à cœur ouvert qui font du bien et les fous rires. Merci à toi et Antoine d'être des amis si généreux et si sincères. À la Réunion et toutes les prochaines fois !

Aurélia, merci pour toutes ces conversations post sessions de révisions et pour avoir été un soutien durant ces longues années. Merci à toi, Tony et Alyta de continuer à partager tous ces beaux moments avec moi.

Alexis, Aurélien, Quentin, Pierre, Yoann, Alex. Merci de m'avoir accueillie à bras ouverts dans votre groupe depuis maintenant 8 ans. Merci pour les soirées, les vacances, les cinés, ... qui m'ont permis de me changer les idées. Merci Alexis pour les cours de danse, Aurélien de ne pas m'en vouloir pour cette paire de lunettes, Quentin d'être si mauvais joueur, Pierre d'avoir toujours une bonne adresse à conseiller. Merci d'avoir ramené dans ma vie mes cavalières de l'Apocalypse préférées : Alexia mon bras droit en tricherie, Emilie qui m'aide à rêver en grand et Agathe pour sa motivation à toute épreuve.

À mes collègues de travail,

Christine, Juliette, Malvina, Sophie, Céline, Christelle, Julie M, Sabrina, Anne, Carla, Berthe, Wendy, Elsa, Isa, Joelle, Romain. Merci à toute cette joyeuse équipe de m'avoir formée en tant qu'étudiante et de me permettre aujourd'hui de m'épanouir dans mon métier. Merci pour votre confiance et votre soutien, je ne pouvais pas rêver mieux. Merci Malvina et Sophie pour le réconfort et vos attentions. Merci Christine d'avoir cru en moi dès le premier jour.

Florent,

Mes années d'études auraient été bien différentes si je ne t'avais pas rencontré. Merci pour ton soutien indéfectible, savoir que tu as toujours eu confiance en moi a toujours été une source de motivation. Merci de m'avoir fait rire lorsque les larmes étaient proches, de m'avoir permis de prendre du recul quand je n'arrivais plus à avancer, d'avoir pris le temps de trouver les mots justes pour me réconforter et me pousser à persévérer. Merci de m'exaspérer quand tu es (éternellement) en retard, de t'investir passionnément dans des débats sans fin, de toujours vouloir avoir mille projets en même temps. Merci d'être un ami si fidèle et un compagnon si aimant. Je ne peux moi non plus imaginer ma vie sans toi, et j'ai hâte de voir ce tu as prévu pour la suite.

À Gustave, la vie sans toi sera moins douce.

LISTE DES ABREVIATIONS

2,3,4,4'BP : 2,3,4,4'-tétrahydroxy-benzophénone

234BP : 2,3,4-trihydroxy-benzophénone

44'BP : 4,4'-dihydroxy-benzophénone

4BP : 4-hydroxy-benzophénone

4-MBC : 4-méthylbenzylidène camphre

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

AP1 : Protéine activatrice

BHA : Tert-butyl-4-methoxyphenol

BHT : Hydroxytoluène butylé

BP : Benzophénone

BP1 : 2,4-dihydroxy-benzophénone

BP2 : 2,2',4,4'-tétrahydroxy-benzophénone

BP3 : 2- hydroxy-4-méthoxy-benzophénone

BP-4 : Benzophénon-4

BP8 : 2,2'-hydroxy-4-méthoxy-benzophénone

BPA : Bisphénol A

BPAF : Bisphénol AF

BPF : Bisphénol F

BPR : Biocidal Product Regulation

BPS : Bisphénol S

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMR : Cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction

CoRAP : Plan d'action continu communautaire

COSING : Cosmetique ingredient database

CSP : Code de la Santé Publique

CSSC : Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs

CSST : Comité scientifique spécialisé temporaire

DBCP : Dibromochloropropane

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

DEHP : Di(2-ethylhexyl) phtalate

DEP : Phtalate de diéthyle

DES : Distilbène

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DJA : Dose journalière admissible

DJT : Dose journalière tolérée

DoHad : Developmental Origins of Health and Diseases

DPC : Développement Professionnel Continu

ECHA : Agence Européenne des produits chimiques

ED List Endocrine disruptor list : Liste des perturbateurs endocriniens

EHMC : Ethylhexyl methoxycinnamate

ELFE : Etude longitudinale française depuis l'enfance

ER : Récepteur aux œstrogènes

ESTEBAN : Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition

FDA : Food and drug administration

FSH : Hormone folliculo-stimulante

INCI : International Nomenclature of Cosmetic Ingredient

IRSN : Institut de radioprotection et de sureté nucléaire

LH : Hormone lutéinisante

LOAEL : Dose la plus faible avec un effet néfaste observable

NOAEL : Dose maximale sans effet néfaste observable

OMC : Octylmethoxycinnamate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCBs : Biphényles polychlorés

PE : Perturbateur endocrinien

PEPPER : Public-privatE Platform for the Pre-validation of Endocrine disRuptors characterization methods

PPP : Plants Protection Product Regulation

PREVENIR : PREVention ENvIronnement Reproduction

REACH : Règlement d'Enregistrement, d'Evaluation et d'Autorisation des Substances Chimiques

ROD : Réserve ovarienne diminuée

SEPAGES : Suivi de l'Exposition à la Pollution Atmosphérique durant la Grossesse et Effet sur la Santé

SIN : Substitute is now

SNPE 2 : Stratégie Nationale sur les perturbateurs endocriniens 2

Sp1 : Production de protéine stimulante

SVHC : Substances extrêmement préoccupantes

TDEX : The endocrine disruption exchange

THB : 2,4,4'-trihydroxy-benzophénone

UPLC : Chromatographie liquide ultra performante

FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Illustration des principales glandes du système endocrinien humain et des hormones qu'elles sécrètent.....	13
Figure 2 : Exemples de courbes dose-réponse.....	19
Figure 3 : Surexpression de la lactoferrine dans l'utérus de souris après exposition au distilbène (DES) in utero (A) et chez les souris femelles non exposées directement au distilbène (B).....	20
Figure 4 : Structure chimique des principales molécules de la famille des bisphénols.....	30
Figure 5 : Développement de la glande mammaire chez des souris exposées in utero au BPA.....	31
Figure 6 : Impact des taux d'hormones thyroïdiennes T4 maternelles sur le développement du cortex cérébral et du QI de leurs enfants.....	35
Figure 7 : Schéma illustrant la méthodologie de catégorisation d'une substance potentiellement PE.	41
Figure 8 : Résultats obtenus après le scan d'un baume réparateur vendu en pharmacie.....	49
Figure 9 : Connaissances des participants à propos de la définition des perturbateurs endocriniens.....	58
Figure 10 : Connaissances des participants à propos de la présence de perturbateurs endocriniens dans la composition des cosmétiques.....	59
Figure 11 : Connaissances des participants à propos de la présence de perturbateurs endocriniens dans la composition de produits cosmétiques vendus exclusivement en pharmacie.	60
Figure 12 : Connaissances des participants à propos de l'identification de molécules à effets endocrines.	61
Figure 13 : Supports utilisés par les participants.	62
Figure 14 : Perturbateurs endocriniens, la place du pharmacien.	65
Figure 15 : Illustration d'un affichage possible des résultats sur la plateforme de l'outil....	68
Tableau 1 : Impact de perturbateurs endocriniens sur le système thyroïdien.....	17
Tableau 2 : Liste des substances reconnues comme des perturbateurs endocriniens en fonction de leurs utilisations et impacts sur la santé en mars 2023.....	23

Tableau 3 : Liste de substances préoccupantes ayant aussi des propriétés de perturbateur endocrinien en mars 2023.....	24
Tableau 4 : Paramètres influençant les taux de contaminations aux différents perturbateurs endocriniens	26
Tableau 5 : Liste des molécules à effet endocrine présente dans la composition des cosmétiques par ordre alphabétique (03/09/2023).....	66

SOMMAIRE

FIGURES ET TABLEAUX	13
INTRODUCTION	17
I. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS	20
A. DEFINITION	20
B. MECANISMES D’ACTION.....	24
C. LES SOURCES DE CONTAMINATION	30
D. UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE	35
. IMPACT SUR LA FERTILITE	36
. LES CANCERS HORMONO-DEPENDANTS	38
. TROUBLES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL.....	41
II. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DANS LA PHARMACIE D’OFFICINE .	44
A. REGLEMENTATION DES COSMETIQUES	44
B. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS, DES SUBSTANCES SOUMISES A REGLEMENTATION	46
C. LA REGLEMENTATION EN PRATIQUE.....	50
D. MISSION DE PREVENTION DU PHARMACIEN	53
III. EVALUATION DES BESOINS DES PROFESSIONNELS DE L’OFFICINE.....	54
A. ETAT DES LIEUX DES RESSOURCES EXISTANTES POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTE ET POUR LES CONSOMMATEURS	54
B. QUESTIONNAIRE POUR IDENTIFIER L’INTERET ET LES BESOINS DES PROFESSIONNELS DE L’OFFICINE SUR L’UTILISATION DE PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DANS LES COSMETIQUES.	58
. ARTICLE PUBLIE DANS LE MENSUEL DU GROUPE PHARMA XV EN HAUTE-GARONNE	59
. QUESTIONNAIRE DIFFUSE AUPRES DES OFFICINES	61
1. INTRODUCTION.....	61
2. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE	62
3. QUEL IMPACT SUR LA PRATIQUE OFFICINALE	63
4. UN OUTIL ADAPTE A LA PRATIQUE OFFICINALE	65
C. RESULTATS.....	66
. REPONSES AU QUESTIONNAIRE.....	66
. INTERET D’UN OUTIL ?.....	70

IV. ELABORATION D'UN OUTIL A DESTINATION DES OFFICINAUX : PISTE DE REFLEXION	71
A. OBJECTIF DE L'OUTIL	71
B. SUPPORTS ENVISAGES	72
V. DISCUSSION ET CONCLUSION	77
BIBLIOGRAPHIE.....	81

INTRODUCTION

Les premiers travaux sur l'impact des perturbateurs endocriniens sur la flore et la faune ont été publiés en septembre 1962 par Rachel Carson dans « Printemps silencieux (Silent Spring) ». Elle décrit les effets négatifs des pesticides sur l'environnement, notamment les troubles reproductifs et la hausse de la mortalité chez les oiseaux suite à une exposition au Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) un pesticide alors largement utilisé. Son livre, vendu à plus de 2 millions d'exemplaires dans le monde, aura un énorme impact et permettra la création d'une nouvelle discipline : la toxicologie environnementale (1). Par la force des choses, plusieurs catastrophes sanitaires montreront que les perturbateurs endocriniens ont aussi des effets négatifs chez l'Homme. En 1976 par exemple, suite au dysfonctionnement d'une usine chimique du nord de l'Italie à Seveso, de la dioxine (TCDD 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine) fuite dans l'atmosphère et entraîne des dommages environnementaux et humains importants (2). En plus des nombreux cas de chloracnés dans la population, des cancers et des troubles de la fertilité masculine et féminine ont été attribués à cette exposition. En effet, plusieurs études ont permis de montrer les propriétés endocrines de la dioxine *via* des effets œstrogéniques et anti-androgéniques.

Ce n'est qu'en juillet 1991 que le terme de « perturbateur endocrinien » sera utilisé pour la première fois durant la conférence de Wingspread aux Etats-Unis : « *De nombreux composés libérés dans l'environnement par les activités humaines sont capables de dérégler le système endocrinien des animaux, y compris celui de l'Homme.* ». Ils précisent aussi que : « *Les conséquences de tels dérèglements peuvent être graves, en raison du rôle de premier plan que les hormones jouent dans le développement de l'organisme* » (3). Aujourd'hui encore les perturbateurs endocriniens sont au cœur de l'actualité scientifique. Leur pharmacocinétique complexe va à l'encontre de plusieurs principes fondamentaux de toxicologie et fait l'objet de nombreux débats, entraînant un manque de consensus entre les experts et complexifiant leur identification. De plus, de par leurs utilisations (emballage plastique, cosmétiques, produits ménagers, vêtements, revêtements des sols, électroménagers, ...) les perturbateurs endocriniens sont omniprésents dans l'environnement contaminant et exposant la population générale (4). En 2014, l'étude ESTEBAN (Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition) a dosé les concentrations de différentes molécules à effets endocrines (bisphénols A, S et F, phtalates, perfluorés, retardateurs de flamme bromés, éthers de glycol et parabènes) sur des échantillons

d'urines, prises de sang, cheveux... prélevés dans la population générale française pendant 2 ans (4). Il est apparu que l'imprégnation des 6-17 ans était plus importante que celle des adultes. Les hormones jouant un rôle primordial dans leur développement, la protection des enfants contre ces substances constitue un enjeu de santé publique majeur.

Parmi les sources de contamination, l'utilisation de produits cosmétiques arrive en deuxième position après l'alimentation (4,5). Les perturbateurs endocriniens peuvent être utilisés dans leur composition en tant que conservateurs, filtres UV, agents masquant, stabilisateurs, anti-oxydant... mais aussi dans leur emballage plastique. Plusieurs gammes de ces produits sont proposés en officine. Et si certains ne sont proposés que pour du confort (maquillage, parfum), de l'hygiène corporelle ou buccale (gel douche, dentifrice), d'autres sont indispensables dans le traitement de certaines pathologies (eczéma, psoriasis, parodontite), d'effets secondaires (syndrome main-pied et chimiothérapie anti-cancéreuse, photosensibilisation et fluoroquinolone) ou encore pour prévenir des complications de pathologies (soin du pied pour les personnes diabétiques). La présence de molécules à effets endocrines dans la composition des cosmétiques ajoute une problématique supplémentaire à leur délivrance. En effet, le pharmacien a la responsabilité d'assurer leur bonne utilisation mais aussi de garantir un conseil adapté à l'état de santé de chacun de ses patients. De plus, de par sa place dans la coordination des soins, il joue un rôle important dans la prévention sanitaire. Il est donc primordial qu'il puisse répondre aux interrogations des patients qui sont de plus en plus nombreux à s'intéresser à ces problématiques (6) et qu'il sache aussi sensibiliser les populations les plus vulnérables à l'impact d'une exposition chronique à de potentiels perturbateurs endocriniens.

La formation des pharmaciens d'officine est donc essentielle afin d'assurer un conseil adapté au patient. Mais face à l'étendue du sujet et des ressources disponibles, il peut être complexe de trouver des informations claires, synthétiques et de qualité. C'est pourquoi la création d'un outil, papier ou numérique, à destination des pharmaciens pourrait constituer une aide précieuse. Il permettrait au pharmacien d'avoir un avis et un choix éclairé vis-à-vis des différentes compositions des produits cosmétiques disponibles et de délivrer un conseil complet et adapté. Pour répondre à cet objectif, ce travail a consisté à un questionnaire à destination du personnel de l'officine afin d'évaluer leurs connaissances, leurs lacunes sur le sujet mais aussi leurs besoins. Puis une revue

de la littérature a été réalisé afin de proposer une synthèse des connaissances actuelles, nécessaires à la création de l'outil.

I. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

A. DEFINITION

Le système endocrinien régule un grand nombre de fonctions essentielles *via* les hormones. Il en existe plus d'une cinquantaine. Elles agissent comme des messagers, loin de leur site de production, en se fixant sur des récepteurs spécifiques présents dans les organes cibles. Leur action est en majorité régulée par le système hypothalamo-hypophysaire qui agit comme un chef d'orchestre. Il permet d'assurer l'homéostasie générale par un système de rétrocontrôle qui stimule ou inhibe leur sécrétion par les organes producteurs comme par exemple la thyroïde, les glandes surrénales, les testicules, les ovaires, le tissu adipeux, le pancréas ou encore le rein. (Figure 1) (7–9). Leur rôle est primordial tout au long de notre vie, de la différenciation cellulaire au développement des tissus jusqu'au contrôle de la fonction des organes. Elles agissent dès le stade foetal *via* les hormones maternelles et régulent de nombreuses fonctions comme la tension artérielle, la glycémie ou la qualité du sommeil. Par exemple, l'ocytocine produite par l'hypothalamus agit sur la contraction des muscles lisses de l'utérus et des glandes mammaires. Mais elle joue aussi un rôle important dans les relations sociales (l'empathie, la relation parent-enfant). Les hormones thyroïdiennes, quant à elles, sont produites dans la thyroïde et régulent la température corporelle, le poids, l'humeur etc. Enfin, les surrénales produisent elles des hormones jouant un rôle dans la réaction au stress (Figure 1). Leur fonctionnement et leurs voies de signalisation sont souvent similaires entre les espèces vivantes, vertébrés comme invertébrés. Le système endocrinien est aussi en dialogue permanent avec le système immunitaire et le système nerveux. Un dérèglement de celui-ci peut donc entraîner des pathologies très diverses en fonction des hormones concernées (7–9).

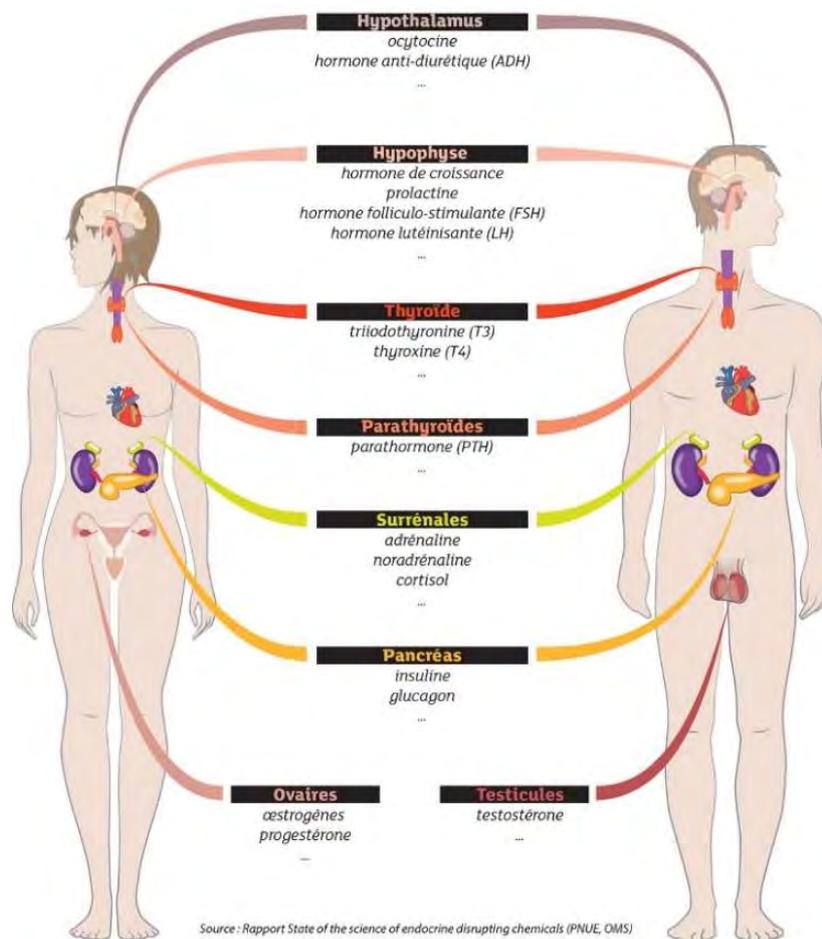


Figure 1 : Illustration des principales glandes du système endocrinien humain et des hormones qu’elles sécrètent (7). Elles régulent une grande partie des fonctions essentielles de l’organisme.

Le terme “perturbateur endocrinien” (PE) est apparu pour la première fois dans la déclaration de Wingspread en 1991 mentionnant des “*Altérations du développement sexuel induites par les produits chimiques*” : “*Certaines anomalies du développement constatées aujourd’hui chez les humains concernent des enfants de personnes ayant été exposées à des perturbateurs hormonaux présents dans notre environnement. Les concentrations de plusieurs perturbateurs des hormones sexuelles mesurées dans la population américaine actuelle correspondent aux doses qui provoquent des effets chez les animaux sauvages.*” (3). Même si l’existence des perturbateurs endocriniens est connue depuis maintenant plus de trente ans, leur définition ne fait toujours pas consensus. Celle qui prévaut aujourd’hui est celle de l’Organisation

Mondiale de la Santé (OMS) actualisée de 2012 : « *Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des **effets néfastes** sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou au sein de (sous)-populations.* » (10). Il est à noter que la notion de « descendant » a été ajoutée. Puis en 2017, l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a participé à uniformiser cette définition au niveau européen pour les produits phytopharmaceutiques et les produits biocides : « *Dorénavant, une substance phytopharmaceutique ou biocide est identifiée comme perturbateur endocrinien si :*

1. *La substance a un **mode d'action** qui altère les fonctions du système endocrinien ;*
2. *Elle produit un **effet indésirable** chez un organisme intact ou ses **descendants** ;*
3. *L'effet indésirable est une **conséquence** de ce mode d'action. »* (11).

La Commission Européenne précise que « *les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques qui modifient le fonctionnement du système endocrinien et, par conséquent, affectent **négativement** la santé des humains et des animaux [...]. La principale caractéristique des perturbateurs endocriniens par rapport à d'autres classes toxicologiques de produits chimiques est que nous ne regardons pas seulement l'effet toxique, mais aussi le **mécanisme** par lesquels ils nous affectent en interférant avec le fonctionnement du système hormonal.* » (12).

Le critère principal pour caractériser un perturbateur endocrinien est donc les **liens de cause à effet** entre son mécanisme d'action et l'effet négatif observé. Un effet néfaste est défini par l'OMS en 2009 comme : « *un changement dans la morphologie, la physiologie, la croissance, le développement, la reproduction ou la durée de vie d'un organisme, d'un système ou d'une sous-population, portant atteinte aux capacités fonctionnelles ou à la capacité à répondre à une situation de stress supplémentaire, ou encore à augmenter la sensibilité à d'autres influences.* » Ce n'est donc pas l'effet toxique direct de la molécule qui en fait un perturbateur endocrinien, mais le dépassement des régulations homéostatiques. Ce qui est particulièrement difficile à prouver, notamment chez l'être humain. En effet, la plupart des pathologies ont une origine multifactorielle et parfois les effets ne sont détectables que des années après, voire seulement sur la descendance. Par ailleurs les tests des produits cosmétiques sur les animaux ayant été interdits en 2013, les études sont en majorité basées sur des observations *in vitro*. Les études

épidémiologiques chez l'Homme sont limitées, hétérogènes et controversées car souvent non conduites dans le sens d'identification d'un perturbateur endocrinien. De plus, elles ne permettent pas de prouver de lien de causalité.

Ce manque de consensus entre les différentes définitions et les critères d'inclusion complique leur identification et est à l'origine de nombreuses listes de perturbateurs endocriniens. Au niveau européen par exemple, le Règlement d'Enregistrement, d'Evaluation et d'Autorisation des Substances Chimiques (REACH) dépendant de l'Agence Européenne des produits chimiques (ECHA) peut demander à inscrire une substance chimique produite ou importée en Europe à la liste des Substances extrêmement préoccupantes (SVHC : Substance of very high concern) en vue d'une évaluation (13). Mais certaines substances sont réglementées par d'autres institutions européennes telles que Plants Protection Product Regulation (liste PPP) pour les produits phytosanitaires, Biocidal Product Regulation (liste BPR) pour les produits biocides ou encore Cosmetic Product Regulation pour les cosmétiques (14,15).

Le site ED List (Endocrine disruptor list : Liste des perturbateurs endocriniens) regroupe ces différentes listes en accord avec 6 pays : la Belgique, le Danemark, l'Espagne, la France, les Pays-Bas et la Suisse. La liste I recense les perturbateurs identifiés, à l'exception des produits cosmétiques pour lesquels les investigations sont toujours en cours d'après la dernière mise à jour d'avril 2022 (14). La mise à jour de la liste est faite 2 fois par an.

Il existe également des listes à but non lucratif et indépendantes de différents laboratoires comme la liste SIN (Substitute is now) qui est élaborée par ChemSec avec l'appui d'un comité d'experts et de scientifiques à partir d'études publiées. Elle se base sur la réglementation Européenne (16). L'institut « The endocrine disruption exchange » (TDEX) a elle recensé toutes les substances citées comme ayant un potentiel effet endocrinien dans au moins une publication scientifique entre 2003 et 2019. Cette liste est mise à jour jusqu'en 2022 (17). Ces deux listes ont pour but d'identifier les perturbateurs endocriniens avérés ou potentiels.

Certaines listes se basent sur l'impact des perturbateurs endocriniens dans l'environnement (liste DEDuCT), ou uniquement sur leur détection (liste EXTEND) ou encore sur leurs usages (EC Priority List) (18). Le Ministère de la Santé Français a d'ailleurs missionné l'ANSES dans son programme SNPE 2 (Stratégie Nationale sur les perturbateurs endocriniens) de publier une liste la

plus exhaustive possible des perturbateurs endocriniens (18,19). Cette liste établit un classement des molécules en trois catégories de perturbateurs endocriniens : suspecté, présumé ou avéré. Le groupe de travail de l'ANSES évaluera chaque année une dizaine substances (programme annuel redéfini chaque année) et donnera ses conclusions à l'Agence Européenne des produits chimiques ECHA qui publie la liste SVHC (13). Une fois sur cette liste, les entreprises auront des restrictions légales sur l'usage, la production, l'importation *etc* de ces substances (20).

B. MECANISMES D'ACTION

Les différentes définitions concordent toutes sur un point : une substance est caractérisée de perturbateur endocrinien à partir du moment où un mécanisme d'action adverse sur le système endocrine est démontré. Comprendre leur pharmacodynamie et leur pharmacocinétique est donc essentiel. Or les perturbateurs endocriniens sont des molécules qui n'agissent pas comme les autres substances toxiques. Tout d'abord, de par leur fonctionnement ils peuvent interagir à de nombreuses étapes du système endocrinien (9,21) :

- Par effet direct en se fixant sur les récepteurs nucléaires ou membranaires d'organe cible.
- Par effet indirect en interagissant au niveau de la production, de la métabolisation ou encore de la dégradation de :
 - l'hormone elle-même
 - de son transporteur
 - de son récepteur

Ce qui laisse place à de multiples possibilités d'interactions. Pour l'illustrer, le tableau 1 issu d'une méta revue détaille l'impact de perturbateurs endocriniens qui agissent à différentes étapes pharmacocinétiques du système thyroïdiens (9). Les auteurs montrent aussi que la structure chimique des perturbateurs endocriniens ne laisse pas présager de leur activité, même si certains groupements semblent essentiels. Par exemple la présence d'un cycle phénolique sans halogène, d'un groupe fonctionnel sulfone, d'une substitution de chlore et de brome à proximité du groupe OH dans le cycle phénolique sont retrouvées. De plus, dans certains cas, ce sont les métabolites qui possèdent une activité ou une action plus nocive que les substances utilisées (9).

Tableau 1 : Impact de perturbateurs endocriniens sur le système thyroïdien (9). Par leur mécanisme d'action les perturbateurs endocriniens influent sur le système thyroïdien à différentes étapes : la synthèse, la diffusion, la métabolisation et l'élimination des hormones thyroïdiennes.

Perturbateurs thyroïdiens	Mécanisme	Effet
Perchlorate, thiocyanate, nitrate, bromates, phtalates	Blocage de l'absorption d'iode dans la cellule thyroïdienne	Diminution de la synthèse de T3 et T4
Méthimazole, amitrole, isoflavones de soja, benzophénone 2	Blocage de la production de TPO dans les follicules thyroïdiens	Diminution de la synthèse de T3 et T4
PCB, pentachlorophénols, retardateurs de flamme, phtalates	Liaison compétitive à la protéine de transport thyroïdienne (TTR)	Effet possible sur la production de T4 cérébrale fœtale
Dioxine, PBDE, chlordanes	Modification du transport à travers la membrane cellulaire	Augmentation de l'élimination biliaire de T3 et T4
Acétochlore (herbicide), BPC	Métabolisme hépatique amélioré	Augmentation du métabolisme biliaire de T3 et T4
PCB, triclosan, pentachlorophénol, dioxine, difurane	Inhibition de la sulfatation	Diminution de la sulfatation des hormones thyroïdiennes entraînant une diminution possible de la synthèse périphérique de T3
Colorant rouge FD&C #3, BPC, octyl-méthoxycinnamate	Inhibition de l'activité déiodinase	Diminution de la synthèse périphérique de T3
PCB, bisphénol A, hexachlorobenzène, retardateurs de flamme	Modification de la liaison au récepteur thyroïdien	Altération de la transcription génique dirigée par les hormones thyroïdiennes
DDT, BPC	Inhibition du récepteur TSH	Diminution de la production de T3 et T4

A cela s'ajoute un niveau de complexité supplémentaire dû à l'exposition simultanée de plusieurs perturbateurs endocriniens appelé : « **l'effet cocktail** ». En effet, un même individu n'est pas exposé à une seule substance mais à une multitude de produits chimiques qui peuvent interagir entre eux. Si des molécules appartiennent à la même famille, il est possible que leurs concentrations et leurs effets s'additionnent. Il en ressortira alors un effet dit « **additif** ». Mais pour des substances appartenant à des catégories différentes, leurs interactions ne peuvent pas être prévues. Elles peuvent **s'antagoniser** (avoir des effets contraires) ou à l'inverse agir en **synergie** (effet combiné supérieur à leurs actions séparées). Certaines substances induisent un **effet**

potentialisateur sur d'autres molécules alors même qu'elles ne génèrent que peu voire aucun effet seules (9, 22). De plus, un seul perturbateur endocrinien peut agir sur de multiples récepteurs et induire des effets distincts. Les études ne prennent généralement en compte qu'une seule substance et un seul effet car il est très difficile de reproduire l'exposition humaine à cette diversité de substances et à des concentrations variées.

Les perturbateurs endocriniens sont le plus souvent des molécules lipophiles qui ont un haut potentiel de **bioaccumulation** dans les tissus adipeux (23). Ils peuvent donc diffuser à faible dose longtemps après la primo exposition. Ainsi, même en l'absence d'exposition chronique, les perturbateurs endocriniens par un effet de bioaccumulation dans les tissus, cumulé avec un effet cocktail, peuvent induire des effets importants sur la santé. D'autant qu'il n'existe pas d'« **effet seuil** » pour les perturbateurs endocriniens qui peuvent agir même à des doses infimes. Cela s'explique par l'affinité très forte des hormones pour leur récepteurs ainsi qu'un ratio hormone active/inactive perturbé (22). En effet, un système tampon permet de contrôler la quantité d'hormone circulante active libre dans le sang. De nombreux perturbateurs endocriniens n'y sont pas soumis et la majorité, voire la totalité de leur concentration est sous forme libre et active, ce qui entraîne des réponses dites **non monotone**. Dans ce cas la dose ne fait plus le poison contrairement à ce que Paracelse a enseigné. Les courbes ne sont pas toujours linéaires avec un effet proportionnel à la dose. C'est parfois même l'inverse : des effets sont observés à faibles doses et absents pour des doses plus élevées. Il est aussi observé des courbes dites en « U », avec un effet pour des faibles et fortes doses ou encore des courbes en « U inversé » avec seulement des effets pour des doses moyennes (Figure 2) (22). C'est le cas par exemple du bisphénol A sur la prolifération cellulaire. Cette substance est intégrée dans la composition des plastiques et d'autres résines en raison de ses propriétés antioxydantes et stabilisatrices. En conséquence, elle est utilisée dans divers domaines tels que les emballages, les matériaux de construction, les fournitures de bureau et les équipements médicaux. Depuis les années 90, des études ont montré ses effets sur la santé pour des doses 25 000 fois plus faible que les valeurs usuelles pour lesquelles des effets biologiques sont quantifiés (24). Cette découverte a révolutionné complètement la toxicologie. En effet, la procédure standard pour les essais réglementaires comprend une série d'expériences visant à établir la dose la plus faible pour laquelle un effet est observable : la LOAEL (la dose la plus faible avec un effet nocif observé). A partir de cette valeur, la dose inférieure à laquelle aucun effet

n'est observable est déterminée : la NOAEL (la dose maximale sans effet néfaste observable). Cette dose de référence va ensuite être divisée par un facteur de 10 à 100 (variabilité inter espèces) pour définir l'exposition acceptable : dose journalière admissible DJA ou tolérée DJT qui sera donc largement inférieure aux valeurs expérimentales. Pour des molécules ayant des courbes dose-réponse linéaires, cette estimation est appropriée. Mais pour des produits chimiques qui présentent des profils avec des courbes dose-réponse non monotones, des conclusions erronées peuvent être formulées, avec une exposition à des doses dites « sans danger » alors qu'elles ne le sont pas. Dans le cas du Bisphénol A, de nombreuses études montrent ses effets pour des doses faibles (22, 24). Sa courbe dose-réponse est non monotone, avec un schéma dit en U inversé (Figure 2B). Les agences de sécurité sanitaire de l'époque n'ayant pas d'autres référentiels sur lesquels se baser, l'interdiction de son utilisation a été retardé (25). C'est seulement en 2017 que des travaux de l'ANSES ont permis de le qualifier de perturbateur endocrinien et non plus de substance reprotoxique (26).

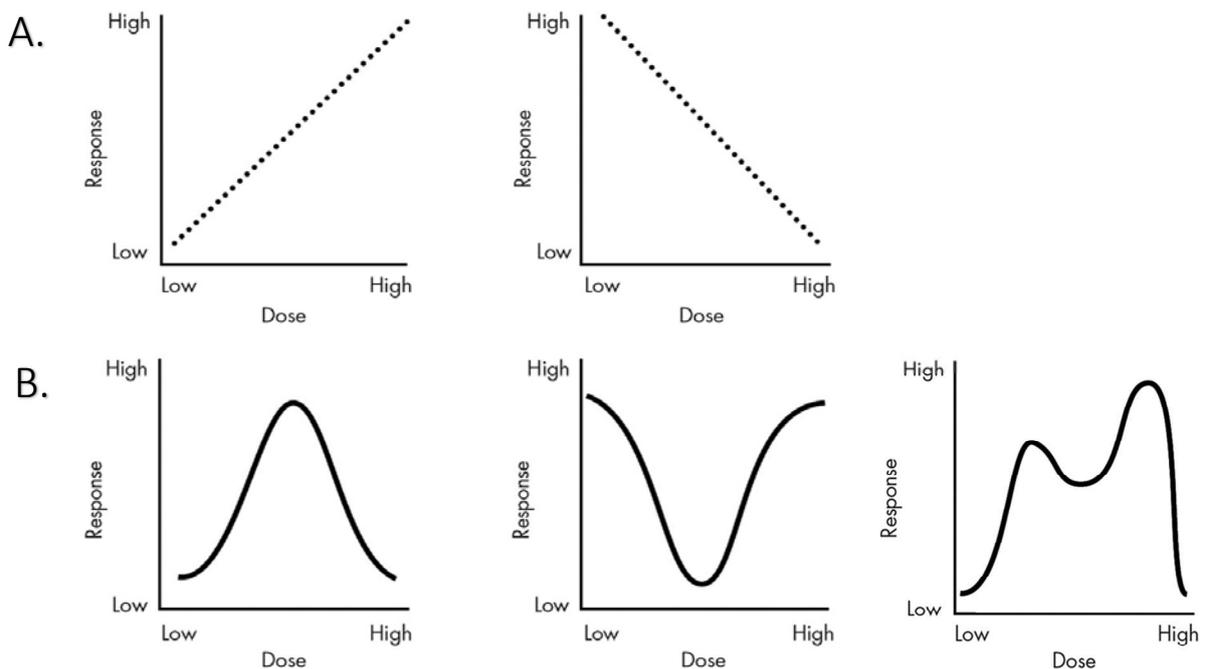


Figure 2 : Exemples de courbes dose-réponse (22). **A :** Courbe dose-réponses linéaires, avec un effet positif ou négatif entre la dose et l'effet. Les effets d'une forte dose permettent de prédire avec précision les effets à faible dose. **B :** Courbe dose-réponse non monotone avec (de gauche à droite) une courbe en forme de U inversé, une courbe en forme de U et une courbe multiphasique. La pente de la courbe change une ou plusieurs fois. La connaissance de l'effet d'une ou plusieurs doses ne permet pas de faire des hypothèses sur les effets d'autres doses.

Un autre mécanisme a été découvert au dépend de la santé d'environ 200 000 femmes : **l'effet transgénérationnel**. De 1950 à 1975 le distilbène, un œstrogène de synthèse, a été prescrit aux femmes enceintes pour prévenir le risque de fausse couche malgré un manque d'efficacité prouvé. Dès 1970, 7 cas d'adénocarcinomes à cellules claires du col de l'utérus sont déclarés aux Etats-Unis chez des jeunes filles exposées *in utero* au Distilbène. Le premier cas de cancer en France n'est déclaré qu'en 1975 et il faudra attendre encore deux ans pour qu'il soit contre-indiqué chez la femme enceinte (27, 28). Chez les enfants exposés *in utero*, des malformations génitales induites par un défaut de différenciation sexuelle sont retrouvées. Une fois adulte, il est notifié des troubles de la fertilité, une augmentation du nombre de pathologies métaboliques et vasculaires ainsi qu'une augmentation du risque de cancer notamment d'adénocarcinome durant l'enfance et de cancer du sein après 40 ans chez les femmes. Les mères exposées ne présentent pas d'adénocarcinome mais une légèrement augmentation du risque de cancer du sein. Malheureusement les répercussions ne sont pas arrêtées à la 2^{ème} génération. En effet, une augmentation de la fréquence des hypospadias chez les petits fils des grands-mères exposées au Distilbène ainsi que des adénocarcinomes du col de l'utérus chez les petites filles sont également retrouvés. Cet effet transgénérationnel a également été démontré sur des modèles animaux (27, 28) (Figure 3).

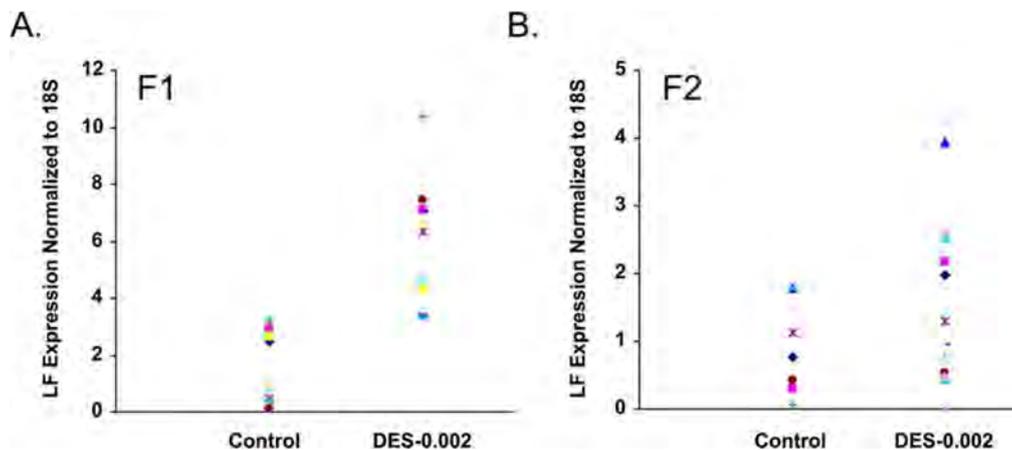


Figure 3 : Surexpression de la lactoferrine dans l'utérus de souris après exposition au distilbène (DES) *in utero* (A) et chez les souriceaux femelles non exposées directement au distilbène (B) (29). Résultats de PCR quantitative de la recherche d'ARNm de la lactoferrine standardisés par l'amorce 18S. **Figure 3A :** 12 souris de la génération F1 ont été exposées durant la période néonatale (J1 à J5) à des doses de distilbène (0.002 µg/jour). Une augmentation significative de l'expression de la lactoferrine (comparé aux 12 souris contrôles non exposées) est observée 19 jours après l'arrêt du traitement par DES. **Figure 3B :** 16 souris descendantes de la génération F1 ont été analysées. Le taux d'ARNm de lactoferrine a été mesuré par PCR-quantitative. Une augmentation de l'expression de la lactoferrine est aussi mise en évidence en comparaison aux 8 souris contrôles.

Dans cette étude *in vivo*, une première génération de souris F1 a été exposée à des doses de Distilbène (DES) durant la période néonatale (29) (Figure 3). Les taux de lactoferrine ont ensuite été mesurés chez la 2^{ème} génération de souris (F2). En effet, chez la souris, la lactoferrine est une protéine hormonodépendante sécrétée par l'utérus suite à une stimulation importante par les œstrogènes. Son expression est directement corrélée avec une prolifération importante des cellules épithéliales et également surexprimée dans les cancers de l'endomètre chez la souris. La deuxième génération de souris F2 n'a pas été exposée directement au médicament. Une surexpression de l'ARN de la lactoferrine, signe de prolifération cellulaire utérine, a été mise en évidence chez les souris F2 de mères exposées au DES (Figure 3B). Des cancers des testicules ont aussi été observés chez la génération de souris F2 mâles. Le Distilbène étant rapidement éliminé de l'organisme, cet effet est expliqué par une modification **épigénétique** : une déméthylation du promoteur du gène codant pour la lactoferrine entraîne sa suractivation (27,30). Elle est ensuite transmise aux générations suivantes car elle intervient durant **la période de vulnérabilité**. Chez l'Homme, cette période est appelée la fenêtre DoHad (Developmental Origins of Health and Diseases) qui correspond aux 1 000 premiers jours de vie d'un être humain (7). Le développement du fœtus dépend en grande partie de la présence de différentes hormones tout au long de la grossesse. Une surexposition à un perturbateur endocrinien aura donc un impact sur celui-ci. Dans le cas du Distilbène, œstrogène synthétique puissant, c'est le développement et la différenciation des organes génitaux qui sont perturbés. De plus, lors de cette période fœtale, les mécanismes de détoxification ne sont pas encore matures et ne permettent pas une élimination rapide du perturbateur endocrinien, ce qui augmente le temps d'exposition (27). Les femmes enceintes et les enfants constituent donc les populations les plus sensibles à l'action des perturbateurs endocriniens.

L'exemple du distilbène est tristement célèbre mais c'est l'un des seuls perturbateurs endocriniens pour lequel une relation de cause à effet chez l'Homme a été déterminé. Ses effets toxiques n'avaient pas été correctement testés avant sa mise sur le marché, ce qui a d'ailleurs créé un scandale sanitaire à l'époque.

C. LES SOURCES DE CONTAMINATION

Il existe deux types distincts de perturbateurs endocriniens : ceux d'origine naturelle et ceux d'origine anthropique (9). **Les perturbateurs d'origines naturelles** se retrouvent le plus souvent dans la composition des plantes, comme les phyto-œstrogènes présents par exemple dans le soja ou encore les huiles essentielles. Les huiles essentielles de lavande et d'arbre à thé sont suspectées d'entraîner des gynécomasties prépubères et des thélarches prématurées chez les adolescent(e)s (31). Parmi **les perturbateurs d'origine anthropiques** sont retrouvés certains médicaments qui sont utilisés pour leurs effets endocrines avec par exemple les contraceptifs, les hormones thyroïdiennes, les hormones de croissance, Leurs actions sur le corps humain sont prévisibles grâce aux études pharmacologiques qui ont permis leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Ce qui n'est pas le cas avec les perturbateurs endocriniens synthétiques utilisés dans l'industrie. Ils représentent des milliers de molécules et ont de multiples utilisations : pesticides, retardateurs de flamme, conservateurs, plastifiants, revêtements, filtres UV.... Le comité « The endocrine disruption exchange » (TEDX) a recensé *via* la liste TDEX plus de 1400 molécules comme étant des potentiels perturbateurs endocriniens en 2023 (17). En collaboration avec ChemSec, 32 substances ont été répertoriées sur la seule base de leur propriété de perturbateurs endocriniens (Tableau 2).

Tableau 2 : Liste des substances reconnues comme des perturbateurs endocriniens en fonction de leurs utilisations et impacts sur la santé en mars 2023 (16). Les substances sont répertoriées uniquement pour leur propriété de PE par ChemSec. Cette liste est validée par le programme des nations unies pour l'environnement (UNEP) et se base sur les critères du règlement REACH.

NAME	CAS	CONCERN	USE
Di-n-octylphthalate, DnOP	117-84-0	These phthalates show antiandrogen, estrogen or thyroidogenic properties.	Phthalates are often used as plastic softeners but also have other uses such as dye and fragrance carriers and are present in a wide range of products.
Diisodecylphthalate, DiDP	68515-49-1, 26761-40-0		
Diundecyl phthalate, DuDP	3648-20-2		
Dicyclohexyl phthalate, DCHP	84-61-7		
Diethyl phthalate, DEP	84-66-2		
Dihexyl phthalate, DHP	84-75-3		
Bisphenol S	80-09-1	Bisphenols have mainly estrogenic properties.	Bisphenols, such as the more widely known Bisphenol A, have many uses, including the manufacture of plastics, as corrosion inhibitors and in thermal paper.
Bisphenol F	620-92-8		
4,4'-dihydroxybenzophenone,	611-99-4	Several different UV filters show ED properties. These are all estrogenic, but some also show other ED properties.	UV filters are used in cosmetic products but also in paint, printing inks and packages.
Benzophenone-1	131-56-6		
Benzophenone-2	131-55-5		
Benzophenone-3	131-57-7		
Ethylhexyl methoxycinnamate	5466-77-3		
4-methylbenzylidene camphor	36861-47-9		
3-Benzylidene camphor 3-BC	15087-24-8		
Propylparaben	94-13-3	Parabens show estrogenic but also antiandrogenic and thyroid effects.	Parabens are used as preservatives, mainly in cosmetic products.
Butylparaben	94-26-8		
Ziram	137-30-4	All of these thioaminocarbonyls show a range of ED properties, resulting in developmental effects.	These substances function as biocides and are used in a range of products, including rubber and latex, wood preservative and paint.
Metam sodium	137-42-8		
Thiram	137-26-8		
Zineb	12122-67-7		
Tribromophenol	118-79-6	Tribromophenol affects estrogen and thyroid hormones and shows developmental effects.	This substance is used in plastic production.
Pentachlorophenol	87-86-5	Pentachlorophenol has been shown to disrupt thyroid function and to interfere with sex hormones, brain development and metabolism.	Pentachlorophenol is used mainly as a wood preservative but is also used in glues and starches.
Butylated hydroxytoluene	128-37-0	The substance affects the thyroid gland, testis and growth hormones. Reduced fertility, altered growth and development have been observed.	This substance is used in pulp and paper products, coatings, inks, cosmetics, lubricants and fuel.
Carbon disulphide	75-15-0	Human workers exposed to the chemical have shown dysfunctional sex behaviour, lowered sperm quality and alterations in testosterone levels.	Carbon disulphide is used to manufacture polymers and cellulose and as a laboratory chemical.
Triphenyl phosphate	115-86-6	Altered levels of estradiol, testosterone and affected reproductive parameters have been observed.	This substance is used in the formulation of plastics and rubber.
4-nitrophenol	100-02-7	The substance is estrogenic and an antiandrogen.	4-nitrophenol is used in dyes and to darken leather.
Methyl tertiary butyl ether (MTBE)	1634-04-4	MTBE affects the male and female reproductive systems in animals, and also impairs learning and memory.	MTBE is used as an extraction solvent and as a fuel component in gasoline to raise the octane number.
Perchloroethylene	127-18-4	Exposure shows effects on reproduction and development through a range of mechanisms.	The main use of perchloroethylene is in dry-cleaning.
Quadrosilan	33204-76-1	It has antiandrogenic effects, disrupting the formation of sperm and is also estrogenic.	Quadrosilan is used as bearing grease and in breast implants.
Resorcinol	108-46-3	Resorcinol affects the thyroid gland, thyroid hormones and glucose metabolism.	Resorcinol has numerous uses, including rubber and resins, in cosmetics, pharmaceuticals and hair dye.
Tert-butylhydroxyanisole (BHA)	25013-16-5	BHA has been reported to have both estrogenic as well as antiestrogenic effects.	The primary use for BHA is as an antioxidant and preservative in food packaging, cosmetics, rubber, and petroleum products.

Dans une deuxième liste, ChemSec recense des substances préoccupantes pour la santé et l'environnement, ayant en plus des propriétés de perturbateurs endocriniens avérées selon les critères REACH (Tableau 3).

Tableau 3 : Liste de substances préoccupantes ayant aussi des propriétés de perturbateur endocrinien en mars 2023 (16). *Etablie par ChemSec selon les critères REACH.*

NAME	CAS	ADDITIONAL CONCERN
Bisphenol A	80-05-7	Reprotoxic
TBBPA	79-94-7	Persistence and aquatic toxicity
D4, Octamethylcyclotetrasiloxane	556-67-2	Reprotoxic, persistence, bioaccumulation
Chlorinated paraffins (CPs)	63449-39-8	Carcinogenic, persistence, bioaccumulation
Butylphenol	98-54-4	Reprotoxic
Galaxolide	1222-05-5	Persistence, bioaccumulation
Hexane	110-54-3	Reprotoxic, neurotoxic
Tonalide	1506-02-1, 21145-77-7	Persistence, bioaccumulation
Styrene	100-42-5	Aquatic toxicity and CMR properties
Triclosan	3380-34-5	Aquatic toxicity, persistence, bioaccumulation
Diisononyl phthalate, DINP	68515-48-0, 28553-12-0	Reprotoxic
Organic tin compounds	56573-85-4, 1002-53-5, 1461-22-9, 688-73-3, 668-34-8, 639-58-7, 900-95-8, 77-58-7, 76-87-9, 683-18-1, 761-44-4, 1067-29-4, 2279-76-7	Persistence, bioaccumulation
Octylphenol and ethoxylates	68987-90-6, 9036-19-5, 9002-93-1, 27193-28-8, 140-66-9	Persistence
Nonylphenol and ethoxylates	68412-54-4, 25154-52-3, 9016-45-9, 127087-87-0, 26027-38-3, 104-40-5, 90481-04-2, 37205-87-1	Reprotoxic, bioaccumulation, persistence

De par leurs multiples utilisations, les perturbateurs endocriniens sont omniprésents l'environnement. Dans l'alimentation et l'eau *via* les pesticides ou les emballages plastiques. Dans l'air, notamment à l'intérieur des habitations où ils sont retrouvés dans les produits ménagers, les peintures, les revêtements des sols, l'électroménager, les vêtements... Mais aussi dans la composition des cosmétiques (Tableau 4) (4). Les voies de contamination sont donc diverses : orale, inhalée ou par passage de la barrière cutanée. Cette dernière est d'ailleurs très perméable aux molécules lipophiles du fait de sa structure. En effet, lorsqu'une substance est déposée sur la peau, elle peut traverser la couche cornée, diffuser à travers l'épiderme, le derme, l'hypoderme puis être résorbée dans les capillaires dermiques et ainsi exercer un effet systémique. Cette diffusion est augmentée par un temps de contact prolongé, une haute concentration en principe actif et par ses caractéristiques physicochimiques (lipophiles, hydrophiles). Mais d'autres paramètres sont à prendre en compte comme l'âge. En effet, chez les nourrissons et les enfants le rapport surface/poids est trois fois plus élevé que chez l'adulte, ce qui augmente leur exposition. Par ailleurs, l'altération de la peau (peau lésée, usage de solvants, kératolytiques ou surfactants) favorise aussi l'absorption des principes actifs en contact (32). Une crème utilisée pour un érythème fessier chez un nourrisson a donc un passage systémique plus grand que si elle était appliquée sur la peau saine d'un adulte.

En 2019, la composition de 283 des produits cosmétiques estimés les plus vendus en Italie a été étudiée. De nombreux perturbateurs endocriniens ont été retrouvés comme certains parabènes (propylparabène 7,9%, butylparabène 3,1%), les filtres UV (benzophénone-1 3,7%, benzophénone-3 4,9%), le BHA (tert-butyl-4-methoxyphénol) (1,6%), le BHT (hydroxytoluène butylé) (4,7%) ou encore le triclosan (3.1%) (33). Les cosmétiques sont en contact plus ou moins prolongés avec la surface du corps et les muqueuses. Ils sont utilisés quotidiennement pour l'hygiène corporelle (gel douche, shampooing, dentifrice), le bien être (crème, déodorant, après-rasage), l'esthétique (rouge à lèvres, fond de teint, vernis à ongle) ou encore le traitement de pathologies dermatologiques (crème émolliente, baume cicatrisant). La présence de perturbateurs endocriniens dans leur composition influence à la hausse le taux de contamination de la population générale (Tableau 4).

Tableau 4 : Paramètres influençant les taux de contaminations aux différents perturbateurs endocriniens (4). Résultat de l'étude ESTEBAN sur l'exposition aux polluants du quotidien dans la population française sur 2 ans comprenant 4 000 adultes âgés de 18 à 74 ans et 1 000 enfants âgés de 6 à 17 ans en 2016.

Bisphénols S et F	Ethers de glycol
Consommation aliments en conserve, plats préparés ou pré-emballés	Consommation de tabac
Phtalates*	Exposition produits toilette pour animaux domestiques (shampoing...)
Sexe féminin	Exposition récente aux produits ménagers
Revêtements du sol en vinyle	Travaux dans l'habitat dans les 2 derniers mois
Consommation vin	Fréquence d'utilisation de produits de soins pour cheveux (gel, mousse, spray, laque...)
Consommation tabac	Fréquence de vernis et dissolvant à ongles
Retardateurs de flamme bromés	Fréquence d'utilisation de déodorant
Présence d'une VMC**	Exposition aux produits de maquillage, vernis et dissolvant à ongles
Fréquence d'aération du logement**	Parabènes
Consommation tabac	Âge
Temps passé en voiture	Utilisation de crème ou produits de soins pour le corps
Consommation de fromages	Utilisation de vernis à ongles et dissolvant
Consommation de viandes et volailles provenant du jardin	
Perfluorés	* Chez les enfants : être une fille, posséder des revêtements de sol en vinyle et utiliser des produits cosmétiques et pour les cheveux ont été retrouvés comme déterminants des phtalates.
Sexe féminin**	** Variables ou déterminants diminuant les imprégnations (par exemple, pour les perfluorés, les femmes ont des imprégnations moins élevées que les hommes).
Fréquence aération du logement**	VMC : ventilation mécanique contrôlée ; PFC : Perfluorocarbure ; PFOA : acide perfluorooctanoïque.
Âge	
Autoconsommation d'œufs	
Consommation de poissons et produits de la mer	
Consommation de légumes	
Fréquence utilisation des produits/matériaux exposants aux PFCs lors du bricolage ou travaux (pour PFOA)	

Santé publique France a mis en place un programme national de biosurveillance dans le cadre du Plan National Santé Environnement (SNPE-2) dont découle l'étude ELFE (Etude longitudinale française depuis l'enfance). Elle suit le développement de plus de 18 000 enfants nés en 2011. En parallèle, une étude périnatale a permis d'évaluer l'imprégnation des femmes enceintes cette même année. Chez 74 % des femmes, il a été retrouvé du BPA (Bisphénol A), avec une concentration moyenne de 0,69 µg/L dans les urines pour 1 764 échantillons. Cette concentration augmente pour les femmes enceintes consommant des aliments emballés dans des contenants en plastique ou en résine. L'utilisation prolongée de la télévision qui contient des composés polybromés (retardateurs de flammes) et la présence de linoléum, un revêtement synthétique de sol, dans l'habitat augmente

aussi ces concentrations, ce qui suggère une contamination par l'inhalation ou l'ingestion de poussières. Sur 989 échantillons urinaires, 99,6% présentaient au moins un métabolite de phtalates malgré des restrictions d'usage notamment pour le DEHP (Di(2-ethylhexyl) phtalate) (7,4 µg/L tout métabolite confondu). La plus forte concentration retrouvée est celle du DEP (phtalate de diéthyle) utilisés dans les cosmétiques : 35,4 µg/L. Parmi les 989 femmes enceintes, 16 dépassent le seuil HBM-I (valeurs de biosurveillance humaine) de 300 µg/L, défini comme niveau de contrôle chez les femmes en âge de procréer. L'imprégnation des femmes enceintes aux phtalates augmente avec la consommation d'aliments en contact avec des contenants en plastiques et avec l'utilisation de produits d'hygiène (soins, maquillage, produit ménagers) (34).

Les sources d'utilisations étant diverses, les voies de contaminations n'en sont que plus complexes. Aujourd'hui toute la population est exposée à des substances au potentiel endocrine.

D. UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE

Comme vu précédemment, les hormones jouent un rôle central dans l'homéostasie générale et le bon développement du corps humain. Les perturbateurs endocriniens de par leurs nombreux mécanismes d'action tant direct qu'indirect pourraient engendrer des pathologies diverses. Depuis quelques années de plus en plus de troubles de la fertilité, de la fécondité, de maladies métaboliques, de cancers, de maladies neuro-dégénératives sont rapportés. L'hypothèse d'une corrélation avec l'augmentation de la présence de perturbateurs endocriniens dans l'environnement est plausible.

Dans le cadre du SNPE-2, l'étude ESTEBAN a mesuré l'exposition aux bisphénols A, S et F, phtalates, perfluorés, retardateurs de flamme bromés, éthers de glycol et parabènes dans la population française entre 2014 et 2016. Elle compte 4 000 adultes âgés de 18 à 74 ans et 1 000 enfants âgés de 6 à 17 ans. Parmi les principaux déterminants augmentant les risques d'exposition aux perturbateurs endocriniens, l'âge est un facteur de risque majeur. En effet, les concentrations étaient plus élevées pour la tranche d'âge 6-17 ans quel que soit la famille de contaminant recherchée. Cette différence est probablement imputable aux contacts cutanés et « main-bouche » plus fréquents avec les objets et poussières du quotidien ainsi qu'à un poids corporel plus faible

(Tableau 4) (4). Or l'enfance et l'adolescence sont des périodes clefs dans le développement physique et psychologique. Protéger ces populations des dangers potentiels des perturbateurs endocriniens sur leur santé est donc un enjeu de santé publique majeur. Les professionnels de santé devront se former davantage à ces questions de préventions et adapter leurs conseils notamment vis-à-vis des femmes enceintes et des jeunes enfants et adolescents.

. IMPACT SUR LA FERTILITE

Depuis plusieurs années les pathologies affectant la fertilité sont en augmentation : endométriose, troubles du cycle menstruel féminin, diminution de la qualité du sperme, cancer des testicules, cryptorchidies, avancée de l'âge de la puberté Un couple hétérosexuel sur huit consulte pour des difficultés à la procréation et de plus en plus ont recouru à la procréation médicalement assistée ou à la fécondation *in vitro* (7,35). Les hormones sexuelles jouent bien entendu un rôle dans la fertilité, mais ne sont pas les seules. Elles sont régulées par les hormones centrales produites par l'hypophyse et l'hypothalamus ainsi que par les hormones périphériques comme les hormones thyroïdiennes ou le cortisol. Cela multiplie les risques d'interactions avec les perturbateurs endocriniens. Dès les années 70, leur impact sur la fertilité est documenté. En 1977 une étude établit un lien de causalité *in vivo* entre le DBCP (dibromochloropropane), un métabolite du DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane), et une réduction sévère de la spermatogenèse des travailleurs en contact avec le produit utilisé comme pesticide (36). Le DDT et ses métabolites en antagonisant les récepteurs aux androgènes ont des effets oestrogéniques entraînant des troubles de la fertilité comme des diminutions du taux de testostérone, du poids des testicules, du nombre et du pourcentage de spermatozoïdes mobiles dans l'épididyme, du poids des vésicules séminales et des augmentations de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Depuis, de nombreux pesticides (organophosphorés, pyréthroïdes, organochlorés...) sont étudiés pour leurs effets sur la fertilité masculine et plus d'une centaine ont été classés comme perturbateur endocrinien (37).

D'autres perturbateurs de la fertilité sont aussi utilisés dans des produits du quotidien comme le méthyl parabène. Il s'agit d'un conservateur de la famille des parabènes couramment utilisé dans les produits cosmétiques pour ses propriétés antifongique et antimicrobienne. Une étude de

Hu *et al.* (2023), montre l'impact d'une exposition subchronique à 10µg/L de méthyl parabène pendant 28 jours sur le poisson zèbre (38). Cette concentration correspond aux taux de retrouvés dans les eaux polluées par cette molécule, notamment en Afrique. Au bout de 28 jours d'exposition, il a été observé que le méthyl parabène bloque de manière significative le développement et la croissance des gamètes et a un effet négatif sur la viabilité des larves et augmente le risque d'éclosion précoce. En supprimant le processus de stéroïdogénèse, les concentrations d'œstrogène et de testostérone sont diminuées entraînant un blocage de l'oogenèse. Le méthyl parabène fait partie de l'ED liste II (Substances en cours d'évaluation pour perturbation endocrinienne en vertu d'une législation de l'UE). Il est autorisé à une concentration maximum de 0,8% dans les cosmétiques en Europe.

Une étude cas-témoin au centre de reproduction de l'hôpital de l'Université de Pékin en Chine, a étudié l'impact d'une exposition à des molécules à effet endocrine sur la réserve ovarienne de femme âgées de 20 à 40 ans. 86 femmes témoins avaient une réserve ovarienne normale et 64 femmes avaient une réserve ovarienne diminuée (ROD). Cette ROD est un facteur de risque important d'infertilité. Des échantillons de liquide folliculaire ont été prélevés. 21 PE appartenant à 4 catégories (phtalates, phénols, polyfluoroalkyliques et parabènes) ont été mesurés par chromatographie liquide ultra performante (UPLC) couplée à un spectromètre de masse. Leurs effets seuls ou mélangés ont été évalués à l'aide de régression logistique. Les résultats montrent que la probabilité d'un ROD augmente de manière significative avec les niveaux de PE retrouvés, notamment pour les mélanges, ce qui va dans le sens d'un effet cocktail. Parmi les PE retrouvés, les résultats statistiques montrent que la benzophénone-4 (BP-4) multiplie le risque de ROD par 8,25 (39). Le BPA étant connu pour ces effets de PE et reprotoxiques (40), il a été remplacé dans certaines applications par le BPS (Bisphénol S) qui par conséquent a été beaucoup plus dosé dans les échantillons de liquide folliculaire. Aucun effet significatif du BPS sur le ROD n'a été observé. Cependant, la similitude de leurs structures chimiques inquiète les scientifiques sur la sécurité de son utilisation (Figure 4). En se basant sur ce constat, une étude menée par Pelch *et al.* a synthétisé les données sur la toxicité humaine et animale de 24 analogues du BPA présentant un intérêt pour la recherche et la réglementation (41). Les analogues du BPA les plus fréquemment examinés incluent le bisphénol S (BPS), le bisphénol F (4,4-BPF) et le bisphénol AF (BPAF). Cependant, leurs éventuels effets sur le développement des glandes mammaires, de la prostate ou sur le

développement neurologique sont rarement abordés et nécessitent de nouvelles études approfondies.

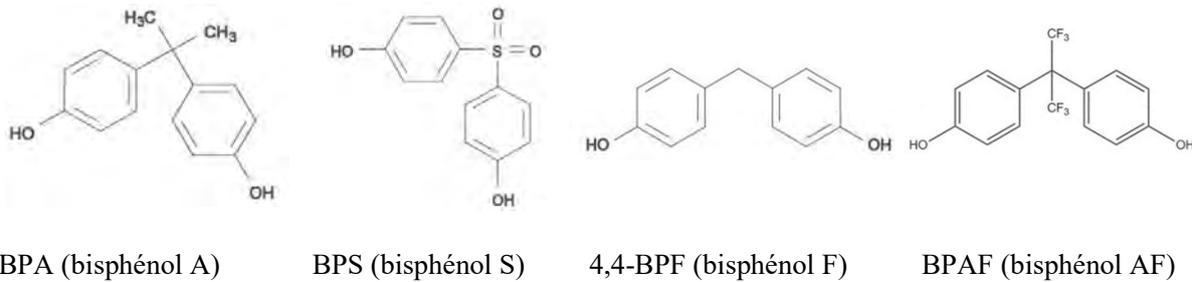


Figure 4 : Structure chimique des principales molécules de la famille des bisphénols (41). Les similitudes retrouvées entre les différentes structures chimiques des bisphénols laissent penser qu'ils peuvent agir via les mêmes récepteurs et voies que le BPA.

En effet, une étude *in vitro* sur des cellules de la granulosa humaine a notamment montré qu'une exposition à des doses de BPS sur 48h entraîne une diminution de moitié du taux d'œstradiol et de progestérone (42). L'expression de la protéine CYP11A1 responsable de la transformation du cholestérol en hormones sexuelles était elle aussi réduite de 37%.

Dans le but de prévenir et de limiter l'impact de ces molécules, des Centre Hospitalier Universitaire (CHU) dans plusieurs villes de France prévoient des consultations pour les couples ayant des troubles de la reproduction *via* la plateforme PREVENIR (PREvention ENvironnement Reproduction). Ces entretiens visent à évaluer l'exposition environnementale (professionnelle et extra-professionnelle) des patients à des produits chimiques, dans l'objectif de proposer des actions de prévention ciblées (43).

. LES CANCERS HORMONO-DEPENDANTS

La prescription de Distilbène a, par la force des choses, permis de mesurer son impact *in vivo*. Les femmes exposées *in utero* au puissant œstrogène synthétique ont un risque relatif multiplié

par 2 de cancer du sein à partir de 40 ans (27). Il s'agit du cancer le plus fréquent et le plus mortel chez la femme. Les œstrogènes ont un impact direct sur la prolifération des cellules cancéreuses.

De nombreuses études ont aussi démontré l'implication du BPA dans ce cancer. En effet, il a une forte affinité pour les récepteurs aux œstrogènes et augmente la prolifération des cellules mammaires humaines *in vitro* (24). Son impact a été également mesuré *in vivo* sur des souris exposées à des doses de BPA durant leur gestation. L'objectif était d'évaluer son implication dans le développement des glandes mammaires durant la puberté (44). Chaque glande est constituée de plusieurs lobules drainés par des canaux galactophores qui se déversent dans le canal lactifère pour acheminer le lait jusqu'au mamelon. Des souris ont été exposées à des doses de BPA *in utero* puis la densité des canaux galactophores et le nombre d'extrémités terminales ont été mesurés (Figure 5). Trois groupes de souris ont été exposés à partir du 9^{ème} jour de gestation à de très faibles doses de BPA (25 ou 250 ng de BPA/kg pc ou au solvant DMSO pour le groupe contrôle). Pour le groupe exposé à 25 ng de BPA/kg pc une augmentation significative du nombre de branches latérales de la glande mammaire à 4 mois est comptabilisée (Figure 5A). Pour le groupe exposé à 250 ng de BPA/kg, les résultats ne sont pas significatifs mais les données forment deux groupes, l'un semblable aux résultats à 25 ng de BPA/kg et l'autre aux résultats du groupe contrôle, ce qui montre une tendance vers un effet non monotone dit en « U inversé ». Mais un minimum de 5 concentrations aurait été nécessaire pour le démontrer. Les résultats sont corroborés par les coupes de glandes mammaires à 4 mois de vie (Figure 5B).

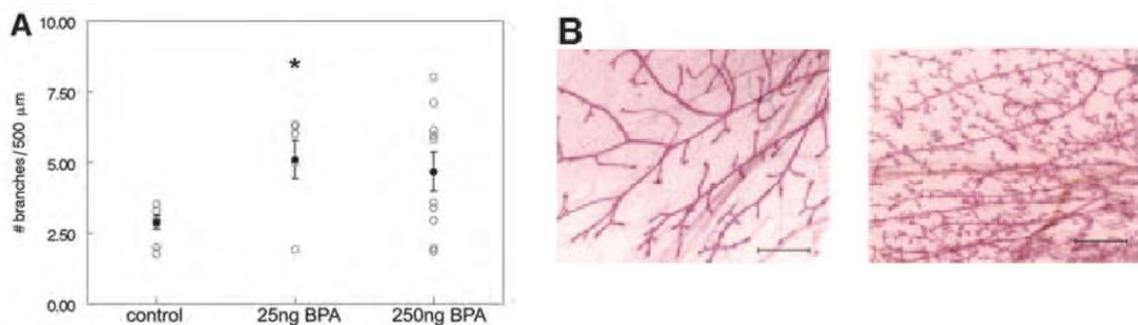


Figure 5 : Développement de la glande mammaire chez des souris exposées *in utero* au BPA (44). **Figure 5 A :** Nombre de branches latérales par 500 µm de longueur canalaire dans les glandes mammaires des souris témoins traitées par DMSO et des souris traitées par 25 ou 250 ng/kg de BPA. **Figure 5 B :** Coupe de glande mammaire à 4 mois de vie. A droite d'une souris du groupe contrôle, à gauche du groupe traité avec 25 ng de BPA/kg. La barre représente 1 mm.

Cette conclusion est préoccupante car ces structures sont le site d'apparition de cancers des glandes mammaires chez la souris et chez l'Homme. Ces résultats peuvent s'expliquer par des modifications génétiques induisant une augmentation à la sensibilité aux œstrogènes et une augmentation de l'expression des récepteurs à la progestérone sur les cellules mammaires (44). Des modifications génétiques sont aussi observées pour des faibles doses de BPA *in vitro* sur des cellules mammaires humaines telles que des mutations sur des gènes suppresseurs de tumeurs comme BCRA1/BCAR2. Ce sont notamment des protéines majeures de réparation des cassures doubles brins par recombinaison homologue. Ce faisant il semble impacter les phases précoces du cancer du sein, le rendant plus agressif (7,8).

D'autres perturbateurs endocriniens impliqués dans ce cancer sont retrouvés dans la composition des cosmétiques. Les benzophénones par exemple sont utilisées comme filtre UV dans les produits solaires mais aussi dans de nombreux cosmétiques afin de prévenir les dommages causés par les UV-A et UV-B (45). Ce sont des molécules très lipophiles ayant un haut pouvoir de bioaccumulation. Des études *in vitro* sur des levures recombinantes exprimant des récepteurs aux œstrogènes humains et de poissons ainsi que sur des cellules de foie de rat et de poisson (truite arc-en-ciel) ont mis en évidence les effets oestrogéniques directs des benzophénones. Ces effets agonistes faibles sur le récepteur aux œstrogènes (ER) sont 100 à 1000 fois inférieurs au ligand naturel mais démontrent une action directe. Les benzophénones peuvent donc interagir sur différents mécanismes cellulaires *via* ces récepteurs en régulant des gènes ciblent des œstrogènes. Ainsi, il a été mis en évidence la production de protéine stimulante (Sp1) ou de protéine activatrice (AP1) impliquées dans la croissance et la différenciation cellulaire ainsi que dans l'apoptose. Le mécanisme d'action de 10 benzophénones a donc été étudié. Six d'entre elles ont induit une prolifération cellulaire comparable à celle obtenue suite à l'exposition aux œstrogènes. Les différentes molécules testées ont été classées en 3 catégories en fonction de leur potentiel prolifératif : pas ou peu d'activité (benzophénone (BP), 2,4-dihydroxy-benzophénone (BP1), 2-hydroxy-4-méthoxy-benzophénone (BP3) et 2,3,4-trihydroxy-benzophénone (234BP)), activité moyenne (2,2',4,4'-tétrahydroxy-benzophénone (BP2), 2,3,4,4'-tétrahydroxy-benzophénone (2,3,4,4'BP) et 2,4,4'-trihydroxy-benzophénone (THB)), et activité élevée (4-hydroxy-benzophénone (4BP), 4,4'-dihydroxy-benzophénone (4,4'BP) et 2,2'-hydroxy-4-méthoxy-benzophénone (BP8)). Par ailleurs toutes les benzophénones ont induit l'expression d'un des gènes

cibles des œstrogènes, le pS2, l'un des marqueurs utilisés dans l'évaluation du pronostic du cancer du sein.

Un autre cancer hormono-dépendant des œstrogènes est celui de la prostate. C'est le premier cancer chez l'homme (25% de l'ensemble des cancers incident masculin) (46). Le BPA, le DES mais aussi d'autres perturbateurs endocriniens comme certains pesticides, PCBs et filtres UV en interagissant avec la signalisation des œstrogènes peuvent influencer négativement le développement ou la progression de ce cancer. Les impacts sont d'autant plus importants si la contamination a lieu durant la période *in utero*, néonatale ou la puberté (47).

Par ailleurs, une revue de Faja F, *et al.* (2022), montre un lien de corrélation entre l'exposition à des perturbateurs endocriniens et le développement d'un autre cancer masculin : le cancer testiculaire (48). Et même si pour établir un lien de causalité, des études supplémentaires sont nécessaires, les perturbateurs endocriniens semblent jouer un rôle central. Une des études sélectionnées de Ghazarian AA, *et al.* (2018) montre une augmentation significative du risque de ce cancer lors d'une exposition fréquente durant la période gestationnelle *via* une lotion pour le visage contenant différents perturbateurs endocriniens dont des parabènes et des phtalates ($p = 0,01$) (49).

A cela, il faut ajouter que les perturbateurs endocriniens, en plus de leurs actions directes, augmentent les facteurs de risque de cancer comme la cryptorchidie, les pubertés précoces et l'obésité (7). Dans le but d'évaluer leur rôle dans les cancers, le projet IncuPE développe un outil reposant sur l'utilisation de vidéomicroscopie permettant d'obtenir des images en temps réel sur des processus cellulaires tels que la prolifération cellulaire, l'apoptose ou encore l'invasion... Cette technique permettra d'évaluer le potentiel pro métastatique des perturbateurs endocriniens (capacité migratoire, invasive et proliférative) sur des cellules humaines en fonction de leur dose et d'en apprendre plus sur leur mécanisme d'action (11).

. TROUBLES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Le système nerveux commence à se former à partir de la 3^{ème} semaine de grossesse. Il dépend de nombreux facteurs endogènes dont les hormones thyroïdiennes et stéroïdiennes qui agissent à

des étapes clefs de sa maturation (migration des cellules neuronales, différenciation cellulaire, développement de l'axe hypothalamo-hypophysaire...) (50). Depuis quelques années, de plus en plus de cas de troubles du spectre autistique et d'hyperactivité chez l'enfant ont été mis en évidence. Une partie de cette augmentation peut être attribuée à l'âge croissant des parents et l'apparition de nouvelles méthodes de diagnostic de ces pathologies. Mais cela n'explique pas en totalité cette hausse qui pour 40% d'entre eux ne coïncident pas à ces hypothèses. L'origine environnementale avec notamment l'exposition aux perturbateurs endocriniens durant les périodes de vulnérabilité est alors avancée (51).

Les hormones thyroïdiennes sont produites aux niveaux de la thyroïde : l'hormone T3 correspond à la forme active et la T4 constitue la réserve d'hormone. Elles vont se fixer sur leurs organes cibles grâce à des transporteurs et régulent elles-mêmes leur production *via* un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse. Les sites d'interférences des perturbateurs endocriniens sur le système des hormones thyroïdiennes sont donc multiples. Elles jouent un rôle primordial dans le développement cérébral, notamment *via* les hormones maternelles durant les premiers mois de la vie fœtale. En effet, la thyroïde du fœtus ne devient fonctionnelle et mature qu'à partir de la 18^{ème} semaine d'aménorrhée. Les apports maternels en hormones thyroïdiennes sont donc primordiaux et de faibles concentrations comme des fortes peuvent altérer négativement le développement du futur nouveau-né et notamment de son système nerveux central (52). Pour mesurer leur impact, les taux d'hormones thyroïdiennes ont été dosés chez des femmes enceintes et comparés aux IRM cérébrales et aux tests QI de leurs enfants alors âgés de 6 à 8 ans. Pour des concentrations faibles et élevées de T4, une diminution du QI moyen des enfants est observée (entre 1,4 et 3,8 points) (Figure 6B) (8). Pour 3 839 tests QI évalués à 6 ans et 646 IRM cérébraux mesurés à 8 ans, une diminution de la matière grise (volume du cortex) et du quotient intellectuel (QI) est observée pour des faibles et des fortes concentrations en T4. Il s'agit d'une courbe en U inversé, seulement les concentrations moyennes ont un impact favorable sur le développement cérébral des enfants.

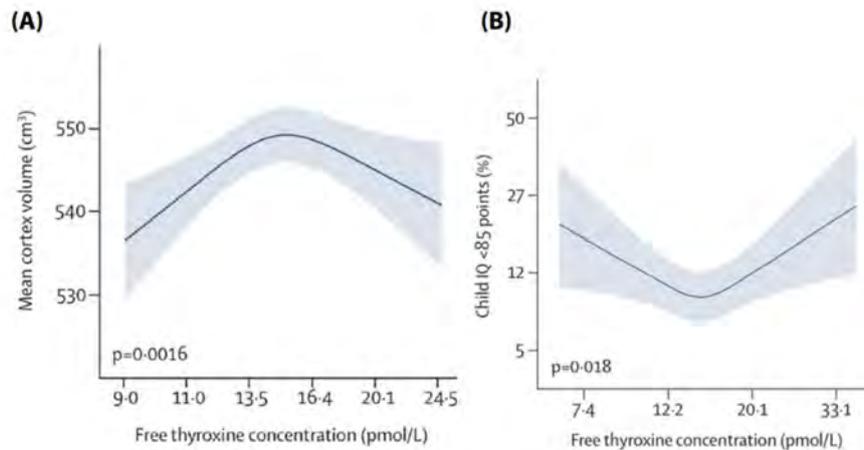


Figure 6 : Impact des taux d'hormones thyroïdiennes T4 maternelles sur le développement du cortex cérébral et du QI de leurs enfants (8). **A** : Volume du cortex cérébral (cm^3) des enfants en fonction de la concentration en T4 (pmol/L) mesurée chez leur mère durant leur grossesse. **B** : Pourcentage des enfants ayant un QI < 85 points en fonction des concentrations en T4 (pmol/L) mesurées chez leur mère durant leur grossesse. Le taux d'hormones T4 a été dosé chez 3 839 femmes enceintes de moins de 18 semaines puis comparé aux résultats des tests QI et des IRM de leurs enfants.

Les perturbateurs endocriniens, en agissant sur les hormones thyroïdiennes, pourraient alors perturber le développement cérébral des nouveau-nés. En effet, ils sont suspectés d'induire des baisses de QI, de l'hyperactivité et de jouer un rôle dans l'augmentation des troubles du spectre de l'autisme (7). Les biphényles polychlorés ou polychlorobiphényles (PCBs) en sont d'ailleurs un bon exemple. Ces composés étaient utilisés dans les matériaux d'isolation des appareils électriques comme retardateur de flamme. Même si leur utilisation a été interdite depuis les années 70, ils ont une grande capacité de bioaccumulation avec pour certains un temps de demi-vie pouvant aller de plusieurs dizaines à plusieurs milliers d'années. Ceci a permis de les doser dans les fluides humains 10 ans après, notamment chez les populations consommant des poissons vivants dans les eaux de lacs contaminés par les rejets industriels (9). Ils induisent des hypothyroïdies en inhibant la sulfatation des hormones thyroïdiennes et traversent facilement la barrière placentaire (9). Leur impact a été étudié dans les années 80 sur 212 enfants nés de mères consommant des poissons du lac Michigan. Des prélèvements sanguins sur le cordon ombilical ont permis de détecter la présence de PCBs (3 ng/L) chez les nouveaux nés par chromatographie. Une diminution de 6,2 points de QI en moyenne a été observée chez les enfants les plus exposés ainsi qu'un retard de l'apprentissage d'environ 7 mois (53) montrant une corrélation entre l'exposition au PCBs et la baisse de QI.

De plus, certains perturbateurs endocriniens en agissant sur les voies oestrogéniques induisent des troubles de maturation de l'hypophyse, comme le BPA. En effet, en 2020 une étude sur des souris a permis de démontrer qu'une exposition durant la gestation à des doses de BPA pertinente chez l'Homme, entraînait une surexpression de 259 gènes (54). La majorité de ces gènes sont impliqués dans la signalisation cellulaire, l'apprentissage, la mémoire, le développement neuronal et la régulation hormonale principalement *via* les œstrogènes. Certains de ces gènes sont aussi impliqués dans les troubles du spectre autistique (gène *STX1A*). De plus, ces modifications ont été retrouvées chez les souris une fois adulte supposant une altération sur le long terme (54).

Ainsi plusieurs études soutiennent que les perturbateurs endocriniens, en traversant la barrière placentaire induiraient des troubles de maturation de l'hypophyse, perturbant l'axe hypothalamo-hypophysaire responsable notamment du bon développement neuronal des enfants. Dans l'optique de mesurer cet impact, le projet CNAP suit actuellement l'exposition aux phtalates de la cohorte SEPAGES (Suivi de l'Exposition à la Pollution Atmosphérique durant la Grossesse et Effet sur la Santé) composée de 471 enfants français nés en 2018. L'étude est en cours depuis 2016 et vise à étudier les effets de l'exposition prénatale aux phtalates sur le neurodéveloppement des enfants (11).

II. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DANS LA PHARMACIE D'OFFICINE

A. REGLEMENTATION DES COSMETIQUES

Un produit cosmétique est défini par le Code de la santé publique dans l'article L5131-1 comme : « *toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles* » (55). Afin d'être mis à disposition sur le marché, un produit cosmétique doit être identifié comme tel grâce à sa présentation, son étiquetage et les instructions concernant son utilisation et son élimination. Les produits commercialisés au sein de l'Union Européenne sont soumis au règlement CE n°1223/2009 depuis

2013. Il exige l'élaboration d'un rapport de sécurité et la nomination d'une « personne responsable ». Cette personne peut être un pharmacien, un toxicologue ou un médecin et peut, dans certains cas, travailler dans la société fabricante elle-même. Elle doit garantir la sécurité de l'usage auquel le cosmétique est destiné et prendre en compte l'exposition systémique attendue aux différents ingrédients de sa formulation (15). Les cosmétiques n'étant pas soumis à une autorisation préalable de mise sur le marché, c'est la personne responsable qui garantit la conformité du produit aux exigences du règlement.

En France, les cosmétiques sont soumis aux directives du Code de la Santé Publique (CSP) et c'est la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) qui assure l'inspection des établissements et des installations incluses dans le processus de fabrication des cosmétiques (55).

Dans le règlement CE, il existe plusieurs annexes dont 6 en rapport avec la composition des cosmétiques (15) :

- Annexe 1 : « Rapport sur la sécurité du produit »
- Annexe 2 : « Liste des substances interdites dans la composition des cosmétiques »
- Annexe 3 : « Liste des substances que les produits cosmétiques ne peuvent contenir en dehors des restrictions prévues »
- Annexe IV/V/VI : « Liste des colorants/conservateurs/filtres UV que les cosmétiques peuvent contenir »

Ces listes sont régulièrement mises à jour, mais la Commission Européenne a mis en place un outil depuis 2008 : COSING (Cosmetique ingredient database) permettant de connaître le statut des substances en temps réel et leur avis sur leur utilisation (56). Elle se base sur les évaluations du Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs (CSSC) de la Commission Européenne. Il s'agit d'un comité d'experts qui émet des avis sur la sécurité et sur les risques en matière de santé des produits cosmétiques. Leurs avis prennent en compte : le pourcentage de l'ingrédient utilisé, la concentration maximale jugée sans danger, la voie d'exposition, la population cible (notamment les enfants de moins de 3 ans), si le produit sera rincé ou non, et l'exposition à l'ingrédient *via* d'autres sources (alimentation, vêtements, produits ménagers...).

Toutefois, les interactions que peut avoir l'ingrédient avec les autres composés de la formule ne sont pas évaluées. Sauf si des mélanges de molécules doivent être utilisés en tant que tels (15).

Dans le cadre du règlement CE n°1223/2009, l'ANSM permet une surveillance des cosmétiques après leur mise sur le marché grâce à la cosmétovigilance. Elle recueille tous les effets indésirables déclarés et les évalue. En fonction des données, une inspection, des contrôles de laboratoires, des recommandations, des rappels de lots ou encore des décisions de police sanitaire peuvent être prises. En cas d'effet indésirable grave, les informations sont transmises aux autorités compétentes des différents états membres de l'Europe ainsi qu'à la personne responsable du produit. Cette dernière, ainsi que tous professionnels de santé sont tenus de déclarer tout effet indésirable grave sous peine de sanction (57).

B. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS, DES SUBSTANCES SOUMISES A REGLEMENTATION

De par leurs utilisations multiples, les perturbateurs endocriniens sont compris dans plusieurs réglementations. Elles se basent toutes sur la définition de l'OMS. Par exemple, leur utilisation est proscrite dans la composition des pesticides et des biocides. Le règlement REACH prévoit que les perturbateurs endocriniens soient identifiés comme substances extrêmement préoccupantes (SVHC) : *« Les substances qui présentent les propriétés dangereuses suivantes peuvent être identifiées comme SVHC : les substances qui répondent aux critères de classification des substances comme cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR), de catégories 1A ou 1B, conformément au règlement CLP; les substances qui sont persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT) ou très persistantes et très bioaccumulables (vPvB), conformément à l'annexe XIII de REACH; les substances au cas par cas qui suscitent un niveau de préoccupation équivalent à celui suscité par l'utilisation de substances CMR ou PBT/vPvB. »* (13). Pour exemple, le BPA est à la fois classé comme SVHC et comme CMR. Ces dernières années, REACH a identifié 13 substances ayant des propriétés de perturbateurs endocriniens. Leur production et utilisation sont donc interdites (12,18). Mais les perturbateurs endocriniens sont aussi présents dans les plastiques entrant dans la composition des jouets pour enfants, des dispositifs médicaux, des emballages alimentaires, des cosmétiques *etc* pour lesquels la législation reste encore floue voire inexistante.

La réglementation des cosmétiques ne mentionne pas spécifiquement les perturbateurs endocriniens. Au même titre que les autres substances, ils sont soumis à des évaluations au cas par cas. En 2018, la commission européenne a réévalué le règlement CE n°1223/2009 sur les produits cosmétiques contenant des PE. Elle conclue que le règlement fournit les outils nécessaires à la sécurité d'utilisation des substances cosmétiques présentant un danger pour la santé. Mais elle a identifié 6 substances prioritaires non réglementées pouvant être des PE. Après concertation des états membres, une liste de 28 perturbateurs endocriniens potentiels non couverts par la réglementation sont classés en 2 groupes (58) :

- 14 substances dites prioritaires : benzophénone-3, acide kojique, 4-méthylbenzylidène camphre, propylparabène, triclosan, résorcinol, octocrylène, triclocarban, l'hydroxytoluène butylé (BHT), benzophénone, homosalate, salicylate de benzyle, génistéine et daidzéine.

- 14 autres substances dites non prioritaires : butylparaben, tert-butylhydroxyanisole/Butylated hydroxyanisole/BHA, ethylhexyl methoxycinnamate (EHMC)/octylmethoxycinnamate (OMC)/octinoxate, benzophenone-1/BP-1, benzophenone-2/BP-2, benzophenone-4/BP-4, benzophénone-5/BP-5, méthylparabène, cyclopentasiloxane/décaméthylcyclopentasiloxane/D5, cyclométhicone, acide salicylique, butylphénylméthylpropanol/BMHCA, phosphate de triphényle et deltaméthrine.

Ces molécules sont retrouvées pour la plupart dans la SIN liste (Tableaux 2 et 3).

Le CSSC ainsi que l'Agence Européenne des produits chimiques (ECHA) donnent leur avis à la Commission Européenne qui, en accord avec les Etats membres, prend les décisions sur la réglementation des substances. Lorsque l'évaluation scientifique ne peut conclure avec certitude sur la sécurité de l'utilisation de la molécule, la Commission se base sur le principe de précaution.

Depuis 2018, le 4-méthylbenzylidène camphre (4-MBC) fait partie de la liste des substances dites prioritaires pour lesquels des investigations doivent être menées pour confirmer ou infirmer son statut de perturbateur endocrinien. Il est notamment utilisé comme filtre solaire. Ce n'est qu'en mai 2022 que le CSSC a donné un avis final à son sujet (59) : « *Le CSSC ne peut conclure sur la sécurité du 4-MBC, car les informations fournies sont insuffisantes pour évaluer pleinement la génotoxicité potentielle. De plus, il existe suffisamment de preuves que le 4-MBC peut agir comme un perturbateur endocrinien et a des effets sur les systèmes thyroïdien et œstrogénique. Les effets*

sur le système androgénique ne sont pas si évidents, car seules des preuves in vitro sont disponibles. Même si le potentiel génotoxique était exclu, la réévaluation actuelle du 4-MBC établit un niveau d'exposition plus élevé que dans l'avis précédent. Cela se traduirait par une valeur de marge de sécurité inférieure, indiquant que l'utilisation de 4-MBC à la concentration maximale de 4% dans les ingrédients cosmétiques ne serait pas sûr. [...] Il n'est pas possible de donner une concentration maximale sûre car des effets génotoxiques ne peuvent être exclus. ». En mai 2023, le 4-MBC est toujours autorisé jusqu'à 4% dans les produits cosmétiques d'après la liste COSING (56).

D'autres avis ont été publiés comme celui sur l'acide kojique en février 2022 passant sa valeur maximale autorisée de 1% à 0,7%. Mais seulement les produits utilisés en cutané ont été étudiés. Le CSSC émet une alerte concernant l'utilisation de la molécule dans les gommages pouvant occasionner des lésions de la peau et augmenter le passage de l'acide kojique dans la circulation sanguine. Ses dérivés n'ont pas non plus été étudiés.

Une opinion sur le triclosan et le triclocarban, eux aussi sur la liste des substances prioritaires, a été publiée en mars 2022. Des valeurs maximales ont été indiquées en fonction de l'utilisation des molécules (seule ou en combinaison) et des produits cosmétiques (à rincer, lotion, bain de bouche, dentifrice, déodorant *etc*). Il ne s'agit pas de l'avis final du CSSC, qui peut encore être modifié d'ici sa publication (60) et peut-être mener à une interdiction comme par la FDA (Food and drug administration) en 2013.

Du point de vue des consommateurs, la mise en place d'une réglementation des perturbateurs endocriniens, notamment dans le domaine des cosmétiques et des plastiques, est trop lente. Des solutions ont été avancées notamment par l'ECHA (Agence Européenne des produits chimiques) pour accélérer l'évaluation des substances. Elle suggère une réglementation par famille de substances ou par substance à structure chimique similaire et non au cas par cas. Une harmonisation de leur classification est aussi nécessaire. Elle propose aussi la mise en place d'un étiquetage pour signaler la présence de perturbateur endocrinien dans les produits de consommation non alimentaire, de traiter sans délais les substances ayant un haut potentiel d'exposition pour lesquels les données sont faibles, d'aider les industriels à examiner les données de sécurité chimiques et de renforcer la coopération et la coordination entre les différentes

autorités. Dans le cadre de cette démarche, l'ANSES a présenté à l'ECHA son outil permettant de classer les molécules comme perturbateur endocrinien avéré, présumé ou suspecté en se basant sur la définition de l'OMS (18) (61).

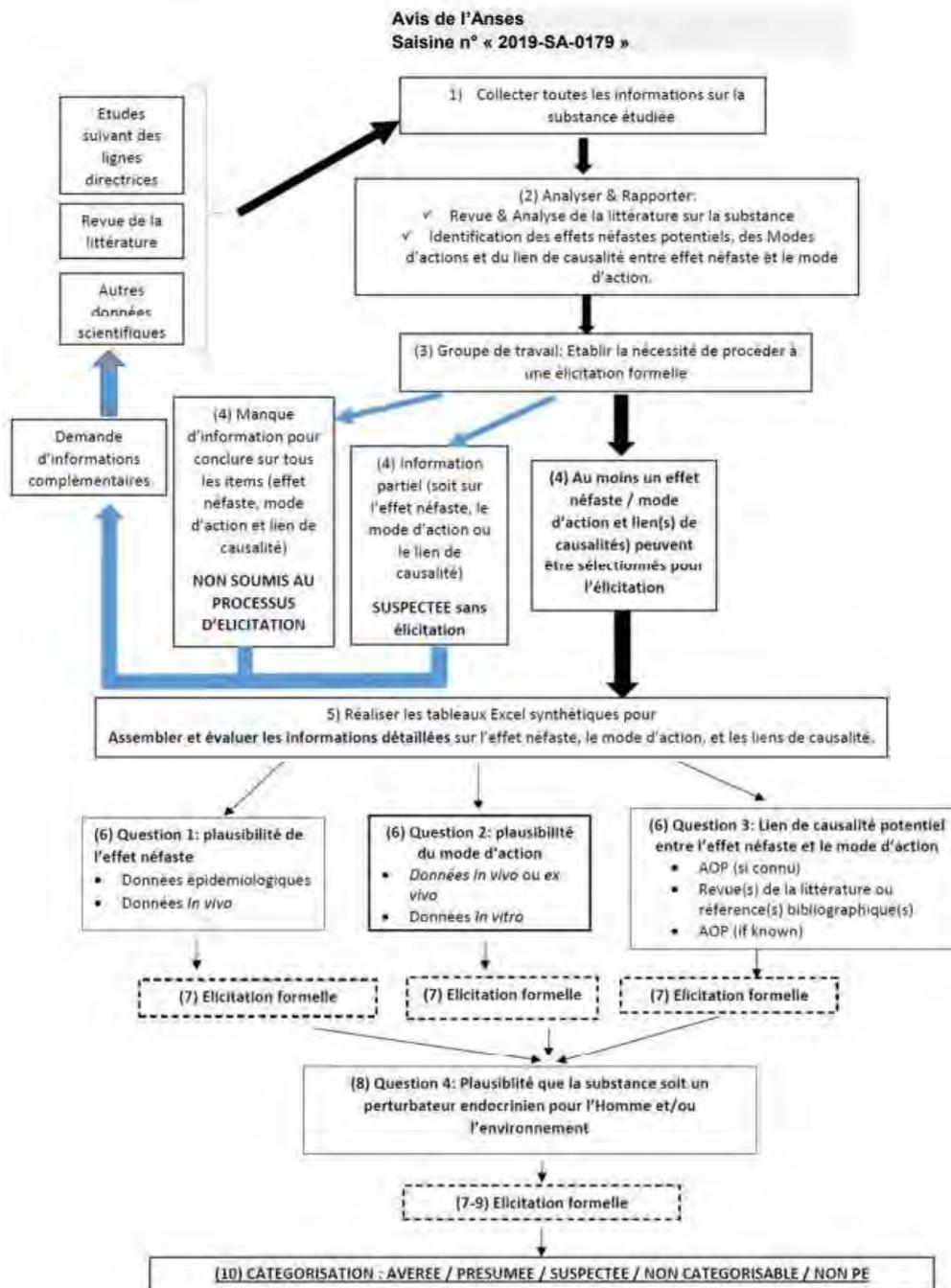


Figure 7 : Schéma illustrant la méthodologie de catégorisation d'une substance potentiellement PE issu du rapport de l'avis de l'ANSES en avril 2021 (61).

Depuis le 1^{er} janvier 2022, la loi AGEC (relative à la lutte contre le gaspillage et à l'économie circulaire) oblige les fabricants à signaler la présence de toutes substances reconnues par l'ANSES comme étant un perturbateur endocrinien avérés ou présumés de manière dématérialisée et accessible à tous à l'aide d'un site ou d'une page internet dédiée ou au moyen d'une application (62). Mais cela oblige les consommateurs à avoir un smartphone, un accès à internet et fait peser sur eux la charge de s'assurer de la sécurité du produit. La Commission Européenne, dans un but d'uniformisation de la réglementation des perturbateurs endocriniens, compte acter une définition unique et transversale à leur sujet et l'inscrire dans le règlement européen CLP (règlement relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges). Cela permettra, au même titre que les substances CMR, un étiquetage clair des produits. Une révision du règlement REACH permettra aussi de prendre un compte l'effet cocktail des perturbateurs endocriniens et assurerait une meilleure sécurité des produits (10).

C. LA REGLEMENTATION EN PRATIQUE

Durant l'été 2020 les associations WECF France et Agir pour l'environnement ont publié les résultats d'une enquête sur 71 produits solaires pour enfants dont certains vendues en pharmacie (63). 29 substances problématiques ont été relevées donc 6 perturbateurs endocriniens :

- Le 4-méthylbenzylidène camphre présent dans un produit. Il est inscrit sur la liste SIN en tant que perturbateur endocrinien. Le CSSC a donné son avis final en mai 2022 indiquant que son utilisation, même à des concentrations maximales de 4% n'était pas sûre (59).
- Le BHT présent dans 7 produits. Il est inscrit sur la liste SIN en tant que perturbateur endocrinien. Le CSSC a publié un avis préliminaire en décembre 2021 : « *le BHT est sans danger en tant qu'ingrédient jusqu'à une concentration maximale de 0,001 % dans le bain de bouche et de 0,1 % dans le dentifrice. [...] Le BHT est sans danger en tant qu'ingrédient jusqu'à une concentration maximale de 0,8 % dans d'autres produits sans rinçage et de rinçage.* » (64). L'avis final n'a pas encore été publié. Il est aussi inscrit dans la liste CoRAP (Plan d'action continu communautaire). Il s'agit d'une liste de substance que l'ECHA et les états membres sélectionne afin d'évaluer la sécurité de leur fabrication et/ou

utilisation pour la santé humaine ou l'environnement. A partir du moment où une substance est inscrite à la liste CoRAP, les états membres disposent d'un an pour donner leur avis. Le BHT a été inscrit en 2016 suite à plusieurs critères de sélections notamment pour son potentiel de perturbateur endocrinien et son exposition (large utilisation, en grand volume, par des populations vulnérables et au travail). Son impact sur la thyroïde et dans le cancer du foie n'a pas encore été établi (65).

- L'éthylhexyl méthoxycinnamate présent dans 7 produits. Il est inscrit que la liste SIN en tant que perturbateur endocrinien. Les études sont en cours à son sujet, le CSSC n'a pas encore publié d'avis. Il fait partie de la liste des 14 substances non prioritaires.
- L'homosalate présent dans 20 produits. Le CSSC a publié un avis final à son sujet en juin 2021 : *« l'homosalate n'est pas sûr lorsqu'il est utilisé comme filtre UV dans les produits cosmétiques à des concentrations allant jusqu'à 10%. L'utilisation de l'homosalate comme filtre UV dans les produits cosmétiques est sans danger pour le consommateur jusqu'à une concentration maximale de 0,5% d'homosalate dans le produit final (66). »* De plus, le CSSC précise que pour des concentrations inférieures à 5% l'homosalate n'aurait plus d'efficacité en tant que filtre UV. Il ne devrait donc plus être utilisé en tant que tel. Mais en juillet 2021, suite à une demande des industriels, un nouvel avis a été publié en janvier 2023 pour son utilisation dans les crèmes et sprays solaires pour le visage. Sa concentration maximale est passée de 10% à 7,34% : *« Sur la base de l'évaluation de la sécurité et compte tenu des préoccupations liées aux propriétés potentielles de perturbation endocrinienne de l'homosalate, le CSSC est d'avis que l'homosalate est sûr en tant que filtre UV à des concentrations allant jusqu'à 7,34 % dans la crème pour le visage et le spray à pompe. »* (67)
- L'octocrylène présent dans 21 produits. Le CSSC a publié un avis final en mars 2021 : *« l'octocrylène est sans danger en tant que filtre UV à des concentrations allant jusqu'à 10% dans les produits cosmétiques lorsqu'il est utilisé individuellement. L'octocrylène est également considéré comme sûr pour une utilisation combinée de crème / lotion solaire, de spray à pompe solaire, de crème pour le visage, de crème pour les mains et de rouge à lèvres à une concentration allant jusqu'à 10%. Cependant, l'utilisation d'octocrylène à*

10% ou plus dans un spray de propulseur d'écran solaire n'est pas considérée comme sûre pour l'utilisation combinée (68). » Il fait partie de la liste des 14 substances dites prioritaires.

- Et l'éthylhexyl salicylate présent dans 34 produits. Le CSSC n'a pas encore donné d'avis à son sujet, les évaluations sont en cours. Deux substances de sa famille, l'homosalate et l'acide salicylique, sont sur la liste des 14 substances prioritaires.

Pour les 3 perturbateurs endocriniens avérés (BHT, homosalate, octocrylène) retrouvés dans ces produits, le CSSC a confirmé les concentrations pour lesquelles l'utilisation des produits reste sans danger. Mais même si les concentrations des perturbateurs endocriniens restent minimales dans certains produits, nous savons que de par leur mécanisme d'action ils restent potentiellement dangereux, notamment à cause de l'effet cocktail. Sur la totalité des crèmes solaires étudiées par WECF et Agir pour l'environnement, 9 produits contenaient au moins 10 substances problématiques. Leurs effets combinés ne sont pas étudiés par le CSSC. De plus ces crèmes sont destinées à des enfants, or comme vu précédemment ils font partie des populations les plus à risque au vu des mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens et de leurs effets sur la santé.

Pour l'éthylhexyl salicylate et l'éthylhexyl méthoxycinnamate le CSSC n'a pas encore donné d'avis définitif sur la sécurité de leur utilisation dans les cosmétiques. D'autres avis, comme celui sur le 4-MBC, sont très récents. Le temps que la Commission Européenne change la réglementation des substances concernées, des produits cosmétiques en contenant à des valeurs considérées comme dangereuses pour la santé seront vendus et utilisés, ce qui est contraire au principe de précaution. La mise sur le marché de cosmétiques sans autorisation de mise sur le marché semble être l'un des premiers problèmes. Les études confirmant ou infirmant l'innocuité des molécules ne sont pas encore terminées ou complètes avant leur mise en vente. La recherche a besoin de plus de temps et de moyens pour publier des études sur l'impact des perturbateurs endocriniens seuls, mais aussi en association avec d'autres perturbateurs ou molécules présentes dans les formules. De plus, les études se doivent d'être indépendantes et transparentes pour garantir la sécurité des produits.

D. MISSION DE PREVENTION DU PHARMACIEN

Le pharmacien est un professionnel de santé de proximité de par la localisation des officines présentes sur l'ensemble du territoire, mais aussi de par leur accessibilité. Plus de 4 millions de personnes de tout âge et de toute tranche sociale entrent chaque jour dans une officine. De ce fait, le pharmacien est un acteur principal dans la prévention de la santé. De plus, l'éducation pour la santé est une obligation déontologique pour le pharmacien : il "*doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale*" article R. 4235-2 du Code de la santé publique (69).

Dans le cadre de la réglementation des cosmétiques, en les mettant à disposition des consommateurs, les officines ont un rôle de distributeur. Le règlement CE n°1223/2009 indique qu'avant toute mise sur le marché le distributeur doit vérifier : le bon étiquetage du produit, que les exigences linguistiques soient respectées ainsi que la date de péremption. Si le produit n'est pas conforme, il a l'obligation de le signaler et de stopper sa vente en attendant la mise en place des mesures correctives. En cas de mise en jeu de la santé des consommateurs, il se doit d'en informer la personne responsable du produit ainsi que les autorités nationales compétentes, en France l'ANSM *via* une déclaration à la cosmétovigilance (15).

Les patients viennent à la pharmacie à la recherche de conseils pour l'achat de leurs produits cosmétiques. Les pharmaciens et préparateurs ont donc un rôle de prescripteur. Il est important que l'équipe officinale soit formée à la lecture des étiquettes des produits et sache évaluer en fonction de la demande quel produit sera le plus adapté non seulement à l'utilisation qui va en être faite (avec ou sans rinçage, inhalation, *etc.*) mais aussi du type de patient (femme enceinte, nourrisson, enfant, *etc.*).

Dans une thèse de 2020 portant sur les « Connaissances et pratiques des équipes officinales en Nouvelle-Aquitaine », 57,6% des professionnels de l'officine interrogés ont été confrontés à la problématique des perturbateurs endocriniens dans leur pratique et 39% des cas concernaient les cosmétiques (70). Seulement 23,5% des répondants se sentent à l'aise pour aborder le sujet avec leurs patients. 43,7% des participants ont intégré le risque d'exposition à un perturbateur endocrinien à leur conseil, en grande majorité pour les produits à usage corporel, les produits de puériculture et les huiles essentielles. Les populations ciblées par ces conseils étaient les femmes

enceintes/allaitantes en priorité puis les nourrissons et la population générale. Les enfants et les adolescents arrivent en dernière position. La majorité des participants estiment avoir un niveau faible de connaissances sur les perturbateurs endocriniens (56,7%) et sont à la recherche de supports, d'études, de formations pour se sentir plus à l'aise avec ce sujet.

La création d'un outil pour aider l'équipe officinale à répondre aux besoins de sa patientèle et à adapter leurs conseils semble indispensable. Le sujet des perturbateurs endocriniens étant vaste et les informations sur le sujet multiples, l'utilisation d'une base de données permettrait d'aider les professionnels de santé en réunissant les utilisations, les réglementations, les études ainsi que les dernières mises à jour sur les perturbateurs endocriniens.

III. EVALUATION DES BESOINS DES PROFESSIONNELS DE L'OFFICINE

A. ETAT DES LIEUX DES RESSOURCES EXISTANTES POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTE ET POUR LES CONSOMMATEURS

Dans un objectif de prévention, Santé publique France a mis en place un site internet intitulé « **1000-premiers-jours.fr** ». Il met à disposition des futurs parents des informations claires et étayées sur les substances présentes dans l'environnement et leurs impacts sur la santé de leur bébé. Ils expliquent notamment comment les prévenir avec des gestes simples. Dans le cadre du projet SNPE2 (Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens 2), des formations DPC (Développement Professionnel Continu) pour les professionnels de santé sont mises en place, ainsi que des actions de sensibilisation dans les établissements accueillant des enfants et pour les personnes ayant un risque de contamination professionnelle (10).

Les questions qui reviennent fréquemment concernent la composition des produits cosmétiques et leur sûreté. La plateforme Cosing sur le site de la Commission Européenne est disponible pour tous les utilisateurs. Mais cela suppose de connaître le nom des molécules ou leur n° d'identification CAS pour pouvoir les retrouver et lire les avis du CSSC qui sont en anglais et non vulgarisés. De plus, il n'est pas rare que la liste des ingrédients pour un produit soit supérieure à 10 substances, ce qui rend la recherche fastidieuse. C'est pourquoi depuis quelques années de

nombreuses applications sur smartphone ont vu le jour comme par exemple **Yuka**, **INCI beauty**, **QuelProduit** qui font partie des applications les plus populaires. Elles permettent aux consommateurs de scanner les codes des produits et donne accès à leur composition. Les ingrédients sont triés en fonction de leurs risques potentiels sur la santé : sans risque identifié, risque faible, modéré ou à risque à la suite de quoi une note globale est donnée au produit. Cette note se base sur l'ingrédient le plus mal noté. Sur **INCI beauty** et **Yuka**, pour chaque composant les utilisateurs peuvent avoir accès à un résumé de leur intérêt galénique et des risques potentiels avec une bibliographie. Sur **QuelProduit**, des catégories « tout petit (0-3 ans), femmes enceintes, enfants et adolescents (3-16 ans), adultes » ont été rajoutées et permettent de cibler les utilisations (71–73). Les applications revendiquent une totale indépendance vis-à-vis des laboratoires et des autofinancements grâce à des abonnements et du merchandising.

Un baume réparateur vendu en pharmacie a été scanné dans les 3 applications (Figure 8). L'application **Yuka** identifie six perturbateurs endocriniens : l'octocrylène, le BHT, l'homosalate, le phénoxyéthanol, le salicylate d'octyle et le butylmethoxydibenzoylméthane. Deux sont classés à risque : l'octocrylène en se basant sur la liste TEDX et le butylhydroxytoluène (BHT) en se basant sur les listes SIN, TEDX, et les avis du CSSC et de l'ANSES. Cette application n'utilise pas la nomenclature INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredient) à laquelle les fabricants sont tenus, ce qui peut porter à confusion pour un consommateur non averti. Par exemple, le salicylate d'octyle se nomme éthylhexylsalicylate dans la nomenclature INCI et apparait sous ce nom sur l'emballage. L'application **QuelProduit** identifie deux perturbateurs endocriniens : l'homosalate qu'elle classe comme à risque et le BHT comme étant à risque limité pour tout type de population. Elle identifie aussi l'octocrylène comme étant à risque. L'application se base sur les avis du CSSC, de l'ANSES, de l'ANSM et de la Commission européenne. L'application **INCI beauty** identifie quatre perturbateurs endocriniens qu'elle classe comme étant à risque : l'homosalate, l'éthylhexylsalicylate, l'octocrylène et le BHT. Elle se base sur les avis du CSSC, de l'ECHA, de l'ANSES et la liste ED. Le butylmethoxydibenzoylméthane est un des filtres UV chimiques le plus utilisé. **INCI beauty** le classe comme à risque modéré. Dans l'avis du CSSC, il est spécifié que « *bien que certaines études in vivo [sur des modèles animaux] suggèrent que l'octocrylène peut avoir des effets endocriniens, les preuves ne sont pas suffisamment concluantes à l'heure actuelle pour permettre une analyse toxicologique en tant de perturbateur endocrinien* » (68). Le phénoxyéthanol est une substance synthétique utilisée en tant que conservateur.

L'application la classe comme étant à risque modéré voire à haut risque pour les cosmétiques destinés à être utilisés sur le siège des bébés. En effet, l'ANSM recommande en 2012 qu'il ne soit plus utilisé dans les produits destinés au siège des bébés et que sa concentration maximale soit de 0,4% pour les produits destinés aux enfants de moins de 3 ans (74). Le CSSC considère en 2016 que l'utilisation de phénoxyéthanol est sûre à une concentration de 1% quel que soit la tranche d'âge (75). Suite à cet avis, l'ANSM a poursuivi les investigations et son comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) conclue : « *la non-utilisation du phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques destinés au siège doit être maintenue. Il est souhaitable de l'élargir aux lingettes, qui sont très habituellement utilisées pour nettoyer le siège des jeunes enfants. Dans tous les autres produits cosmétiques destinés aux enfants de 3 ans ou moins, la concentration maximale de phénoxyéthanol pourrait rester à 1%.* » (76). Une décision de police sanitaire a donc imposé aux personnes responsables de faire apparaître sur l'étiquetage des produits non rincés (à l'exception des déodorants, produits de coiffage et de maquillage) qu'ils ne peuvent pas être utilisés sur les fesses d'enfant de moins de 3 ans.

Sur les 3 applications les résultats sont similaires mais pas identiques. La réglementation des perturbateurs endocrinien est en constante évolution. Par exemple, concernant l'octocrylène : les preuves ne sont pas encore assez étayées pour statuer. En effet, une récente étude *in vitro* sur des cellules humaines exprimant des récepteurs aux estrogènes ont montré qu'il possède un effet agoniste pour de fortes concentrations (77). Son utilisation à de faibles concentrations semble donc plus sûre, mais un autre problème a été souligné dans une étude de 2021 sur la composition de crème solaire. L'octocrylène présent dans leur composition se dégrade dans le temps en benzophénone, une molécule aux effets endocrines ayant entre autre des propriétés oestrogéniques, anti-androgénique et un effet sur les hormones thyroïdiennes (78). Ainsi certaines applications le classe en tant que perturbateur endocrinien alors que pour le moment il ne peut être défini comme tel. Ce manque de rigueur scientifique entraine une mauvaise information, des raccourcis et une incompréhension des consommateurs. Leur utilisation dans la pratique officinale n'est donc pas adaptée. Le pharmacien doit à l'aide de ses connaissances pouvoir développer un sens critique vis-à-vis de l'utilisation de ces molécules en prenant en compte l'âge des patients, leur physiopathologie... sans se faire influencer par des résultats donnés arbitrairement par ces applications.

Left Screenshot (Yuka):

Cicaplast Baume B5 - Réparateur apaisant, pr...
La Roche Posay
0/100 Mauvais

Middle Screenshot (QuelProduit):

LA ROCHE-POSAY - Cicaplast - Baume B5 spf 50
40 ml
Soins du corps / Soins du corps autres
Mis à jour le 23 mars 2018

Right Screenshot (INCI beauty):

3337875517317
La Roche-Posay
Cicaplast - Baume B5 SPF50
0/20

Ingredient Risk Summary (Middle Screenshot):

Ingredient	Risque
Octocrylene	À risque
Butylhydroxytoluène	À risque
Homosalate	Risque modéré
Phenoxyethanol	Risque modéré
Salicylate d'octyle	Risque faible
Butyl methoxydibenzoylmethane	Risque faible
Alcohol Denat. Sd Alcohol 40-A	Risque faible
Triethanolamine	Risque faible
Phenylbenzimidazole sulfonic acid	Risque faible
PEG-8 Laurate	Risque faible
Disodium EDTA	Risque faible
23 autres ingrédients	Sans risque

Endocrine Disruptor Concerns (Right Screenshot):

- HOMOSALATE**: Perturbateur endocrinien suspecté, Filtre UV Chimique, Règlementé. PE suspecté - En cours d'évaluation au niveau de l'Europe (ECHA).
- ETHYLHEXYL SALICYLATE**: Perturbateur endocrinien suspecté, Filtre UV Chimique, Règlementé. Perturbateur endocrinien suspecté (CoRAP, Allemagne, 2022).
- BUTYL METHOXYDIBENZOYLMETHANE**: Filtre UV Chimique, Règlementé.
- OCTOCRYLENE**: Perturbateur endocrinien suspecté, Filtre UV Chimique, Règlementé. Cet ingrédient sera évalué en 2020 par l'ECHA (Europe) afin de juger ses effets possibles sur notre système endocrinien.
- BHT**: Hydroxytoluène butylé / E321 | Perturbateur endocrinien suspecté. PE suspecté - En cours d'évaluation au niveau de l'Europe (ECHA), par la France depuis 2016.

Figure 8 : Résultats obtenus après le scan d'un baume réparateur vendu en pharmacie. De gauche à droite l'application Yuka, QuelProduit et INCI beauty le 10/08/2022.

B. QUESTIONNAIRE POUR IDENTIFIER L'INTERET ET LES BESOINS DES PROFESSIONNELS DE L'OFFICINE SUR L'UTILISATION DE PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DANS LES COSMETIQUES.

Les informations à propos des perturbateurs endocriniens sont multiples et la réglementation à leur sujet évolue au fur et à mesure des nouvelles études publiées. La création d'un outil pour aider à la délivrance des cosmétiques en officine permettrait aux professionnels de gagner du temps et d'assurer un conseil de qualité pour leurs patients. Mais plusieurs alternatives sont possibles. Afin de pouvoir identifier au mieux l'intérêt et les besoins des professionnels de l'officine sur le sujet, un questionnaire a été diffusé à l'aide des réseaux sociaux et de la publication d'un article traitant des perturbateurs endocriniens présents dans les filtres solaires dans le mensuel d'un groupement de pharmacie de Haute-Garonne (PharmaXV). Il a été créé à l'aide de Google Form. Il se divise en trois parties avec des questions simples aux réponses rapides pour favoriser la participation. La première partie permet de faire un état des lieux des connaissances des équipes officinales sur les perturbateurs endocriniens en général. Dans un deuxième temps, des questions sur la place de ces substances dans la pratique officinale sont posées pour évaluer leur implication dans la prévention auprès des patients et leur intérêt pour le sujet. Les dernières questions portent sur les problématiques et les freins qu'ils rencontrent dans leur pratique pour pouvoir déterminer quels outils faciliteraient la délivrance des produits cosmétiques au comptoir. A la fin du questionnaire les participants pouvaient revenir sur les différentes questions et connaître les réponses justes ainsi que leurs justifications. Un encart leur permettait de donner leur avis et de laisser leurs coordonnées s'ils souhaitaient recevoir ultérieurement des documents et des informations sur le sujet.

« Perturbateurs endocriniens et filtres UV : le choix du pharmacien !

En 2018, 15 500 nouveaux de cas de mélanomes cutanées sont estimés en France (INCa 2018) (79). Une éviction totale des rayons UV étant impossible, l'utilisation d'une protection solaire efficace est primordiale. Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé central dans la prévention sanitaire. Il a un rôle de prescripteur dans le choix des produits de cosmétiques qu'il propose à ses patients.

Au sein de la liste des filtres UV autorisés en 2023 (Règlement CE n°1223/2009) (80) certains sont classés comme perturbateurs endocriniens avérés ou présumés. Leur réglementation se base sur la définition de l'OMS : un perturbateur endocrinien est « *une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou au sein de (sous)-populations* » (SNPE-2) (81). Voici ceux qui ont été retrouvés parmi les filtres UV :

- Le 4-methylbenzylidene camphor (4-MBC) est un perturbateur endocrinien avéré. Il est autorisé aujourd'hui à une concentration maximum de 4% dans les cosmétiques malgré un avis négatif du Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC) : « *Le CSSC ne peut conclure sur la sécurité du 4-MBC, car les informations fournies sont insuffisantes pour évaluer pleinement la génotoxicité potentielle. De plus, il existe suffisamment de preuves que le 4-MBC peut agir comme un perturbateur endocrinien et a des effets sur les systèmes thyroïdien et œstrogéniques. [...] Même si le potentiel génotoxique était exclu, la réévaluation actuelle du 4-MBC établit un niveau d'exposition plus élevé que dans l'avis précédent. Cela se traduirait par une valeur de marge de sécurité inférieure, indiquant que l'utilisation de 4-MBC à la concentration maximale de 4% dans les ingrédients cosmétiques ne serait pas sûr. [...] Il n'est pas possible de donner une concentration maximale sûre car des effets génotoxiques ne peuvent être exclus.* » (CSSC-Opinion 4-MBC) (82)
- Les autres perturbateurs endocriniens présumés (homosalate (83), benzophénone-3 (84), benzophénone-4 (85), benzophénone-5 (86), octocrylène (87), isopentyl p-methoxycinnamate

(88), 2-ethylhexyl salicylate (89), 2-ethylhexyl trans-4-methoxycinnamate (90) (ECHA-Opinion)) sont eux suspectés d'avoir un impact sur le système thyroïdien et reproducteur.

Même si les concentrations des perturbateurs endocriniens restent minimales dans certains produits, leur présence reste potentiellement dangereuse notamment à cause de l'effet cocktail (Vandenberg et al.) (22). En effet, un individu n'est pas exposé à une seule substance mais à une multitude de produits chimiques qui peuvent interagir entre eux. Pour exemple, une enquête menée en 2020 montre que des produits solaires pour enfants peuvent contenir 10 substances problématiques voire plus (WECF France et Agir pour l'environnement) (63). Autre particularité, l'effet des perturbateurs endocriniens n'est pas toujours proportionnel à la dose : on parle de réponse non monotone. La dose ne fait plus le poison, contrairement à la façon dont Paracelse a enseigné. Des effets sont parfois observés à des faibles doses et absents pour des doses plus élevées (Vandenberg et al.) (22). Ces courbes dose-réponses non monotones ne sont pour le moment pas prises en compte dans la réglementation de leur utilisation.

Entre 2014 et 2016, l'étude ESTEBAN (ESTEBAN - Santé Publique France) (4) a mesuré les niveaux d'imprégnation de la population française à différents perturbateurs endocriniens afin d'en rechercher les principaux déterminants. Des échantillons (urines, prise de sang, ...) ont été analysés pour mesurer les taux de concentration retrouvés chez des enfants et des adultes âgés de 6 à 74 ans. Quel que soit la famille de contaminant recherchée, les concentrations étaient plus élevées pour la tranche d'âge 6-17ans. L'âge est donc un facteur de risque majeur de contamination. Or l'enfance et l'adolescence sont des périodes clés dans le développement physique et psychologique. Protéger ces populations des dangers potentiels des perturbateurs endocriniens sur leur santé est donc un enjeu de santé publique majeur.

L'efficacité et la bonne observance d'une protection solaire sont les points les plus importants pour prévenir des risques de cancer cutané dès le plus jeune âge. La présence des perturbateurs endocriniens en tant que filtre UV ajoute une problématique supplémentaire lors du conseil d'une protection solaire au comptoir. Le pharmacien d'officine, en se formant à la question des perturbateurs endocriniens, pourra avoir un choix éclairé mais surtout adapté au profil du patient. »

QUESTIONNAIRE DIFFUSE AUPRES DES OFFICINES

« Bonjour,

Dans le cadre de ma thèse d'exercice de docteur en pharmacie, je vous fais parvenir ce questionnaire anonyme en ligne de 5 min. L'objectif est de récolter les besoins du personnel d'officine sur la question des perturbateurs endocriniens, présents notamment dans les cosmétiques. En vous remerciant par avance pour votre contribution, cordialement

Mongin Mélanie. »

1. INTRODUCTION

Les perturbateurs endocriniens sont des molécules présentes dans tout l'environnement (emballage plastique, pesticides, filtres-UV...). De plus en plus d'études mettent en évidence leurs impacts négatifs sur la santé. Dans un objectif de prévention, l'ANSES, à travers la stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE 2), prévoit de mettre en place de nombreuses mesures pour protéger les populations à risque, dont la formation des professionnels de santé sur le sujet (10).

Dans le cadre de la pratique officinale, les pharmaciens et préparateurs sont amenés à conseiller des produits cosmétiques à un large panel de patients dont certains sont vulnérables (nourrissons, adolescents, femmes enceintes). Ce questionnaire va permettre de faire un état des lieux des connaissances sur les perturbateurs endocriniens et d'évaluer les freins à la prévention de leur exposition dans les produits cosmétiques. Ceci participera à la création d'un outil afin de faciliter et de sécuriser leur délivrance aux populations vulnérables.

Vous êtes :

- Pharmacien
- Préparateur
- Etudiant en pharmacie
- Apprenti préparateur
- Autre

2. PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE

Cochez la ou les réponses justes :

1. Pour vous, un perturbateur endocrinien :
 - Est une substance chimique
 - Est une substance naturelle
 - Interfère avec le système endocrinien
 - Induits des effets néfastes sur l'organisme en contact
 - Peut induire des effets néfastes sur la descendance de l'organisme en contact
 - Je ne sais pas

Toutes les réponses sont justes excepté la dernière, il s'agit de la définition de l'OMS (10).

2. Les perturbateurs endocriniens ont-ils déjà été mis en cause dans des scandales sanitaires à échelle internationale ?
 - Oui, sans preuve de causalité
 - Oui, avec preuve de causalité
 - Non, pas à ma connaissance

La réponse juste était : « oui, avec preuve de causalité ». Cf le scandale sur le Distilbène, un médicament prescrit aux femmes enceintes dans les années 50 pour éviter le risque de fausse couche. Des cas de cancer du col de l'utérus et de malformations génitales sont retrouvés sur 3 générations (27).

3. La présence de perturbateurs endocriniens est interdite dans :
 - Les savons d'hygiène intime
 - Les dentifrices
 - Les crèmes de change
 - Les solaires
 - Aucun produit cosmétique
 - Je ne sais pas

Les perturbateurs endocriniens ne sont pas interdits dans la composition des cosmétiques. Les fabricants doivent suivre une liste d'ingrédients autorisés, dont certains à des concentrations maximales garantissant la sécurité de leur emploi. La réglementation des cosmétiques prévoit d'évaluer au cas par cas les perturbateurs endocriniens comme n'importe quelle molécule, ce qui peut amener à des retards d'interdiction (55).

4. Les perturbateurs endocriniens peuvent être impliqués dans
- Des troubles de la fertilité
 - Des cancers hormono-dépendants
 - Des troubles du spectre autistique
 - Des pubertés précoces
 - Je ne sais pas

Toutes les réponses sont justes.

3. QUEL IMPACT SUR LA PRATIQUE OFFICINALE

Cochez-la ou les réponses qui vous paraissent les plus adaptées :

1. Les patients vous ont-ils déjà questionné sur la présence de perturbateurs endocriniens dans les cosmétiques ?
- Jamais
 - Toutes les semaines
2. Si oui, les questions étaient à propos de la sécurité du produit en fonction :
- De l'âge du patient
 - De l'état du patient (femme enceinte par exemple)
 - Des antécédents du patient (cancer hormonaux dépendants par exemple)
 - Autre

Cochez-la ou les réponses justes :

3. Parmi les marques citées, lesquelles n'utilisent pas de perturbateurs endocriniens dans la composition de leurs produits ?
- Bioderma
 - Avène
 - Nivea
 - Guerlain
 - Aucune
 - Je ne sais pas

Parmi toutes ces marques de parapharmacie, grande surface, parfumerie ou de luxe, toutes utilisent des perturbateurs endocriniens dans la composition de leurs produits.

4. Voici, la liste des ingrédients contenu dans un soin solaire. Pouvez-vous identifier le ou les perturbateur(s) endocrinien(s) :
- DIMETHYL ETHER
 - HOMOSALATE
 - DICAPRYLYL CARBONATE
 - ETHYLHEXYL SALICYLATE
 - TOCOPHEROL
 - FRAGRANCE (PARFUM). [BI 742]
 - Je ne sais pas

Deux perturbateurs endocriniens sont présents dans la composition de ce soin solaire :

- l'homosalate qui est autorisé à une concentration maximum de 10%, utilisé ici en tant que filtre solaire. En juin 2021, le CSSC a publié un avis conseillant une concentration maximale de 0,5% au vu des résultats de plusieurs études mettant en évidence des effets oestrogéniques et anti-androgéniques (66,91).

- l'éthylhexylsalicylate qui est autorisé à une concentration maximum de 5%, utilisé ici en tant que filtre solaire. Le CSSC n'a pas encore publié d'avis à son sujet, mais plusieurs études ont mis en évidence des effets oestrogéniques et anti-androgénique (89).

4. UN OUTIL ADAPTE A LA PRATIQUE OFFICINALE

1. De manière générale, lorsque vous recherchez une information, quel support utilisez-vous dans votre pratique :
 - Des sites internet depuis votre poste de travail (CRAT, antibioclic...)
 - Des ressources papier (livres, fiches, tableaux récapitulatifs...)
 - Des applications pour smartphone (Vidal, le Moniteur...)
 - Autre : ...

2. Est-ce qu'une formation sur les perturbateurs endocriniens dans le cadre de la formation continue vous intéresserait ?
 - Oui
 - Non

3. A propos des perturbateurs endocriniens présents dans les cosmétiques, vous aimeriez :
 - Avoir une liste exhaustive des perturbateurs endocriniens et de leurs effets.
 - Savoir trouver des sources fiables sur l'impact
 - Savoir repérer leur présence dans la composition des cosmétiques
 - Améliorer vos conseils lors de la délivrance des produits cosmétiques en fonction du profil de vos patients (enfants, femmes enceintes *etc*)
 - Autres : ...

4. Pour vous l'outil idéal vous aidant à la délivrance de produits cosmétiques permet de rechercher en fonction de :
 - La **forme galénique**, quels perturbateurs endocriniens peuvent être retrouvés dans des crèmes, huiles, gels douches *etc*
 - La **tranche d'âge**, quels perturbateurs endocriniens éviter en priorité.
 - Leurs **effets sur la santé**, quels perturbateurs endocriniens éviter.
 - Autres suggestions :

C. RESULTATS

REPONSES AU QUESTIONNAIRE

Le questionnaire a été diffusé en juin 2023 et a récolté 49 réponses. Parmi les participants, 30 sondés sont des pharmaciens, 9 sont des préparateurs en pharmacie, 4 sont des étudiants en pharmacie, 4 des apprentis préparateurs, une personne était interne en pharmacie et une autre pharmacienne en industrie. L'objectif d'interroger le personnel d'officine est donc atteint.

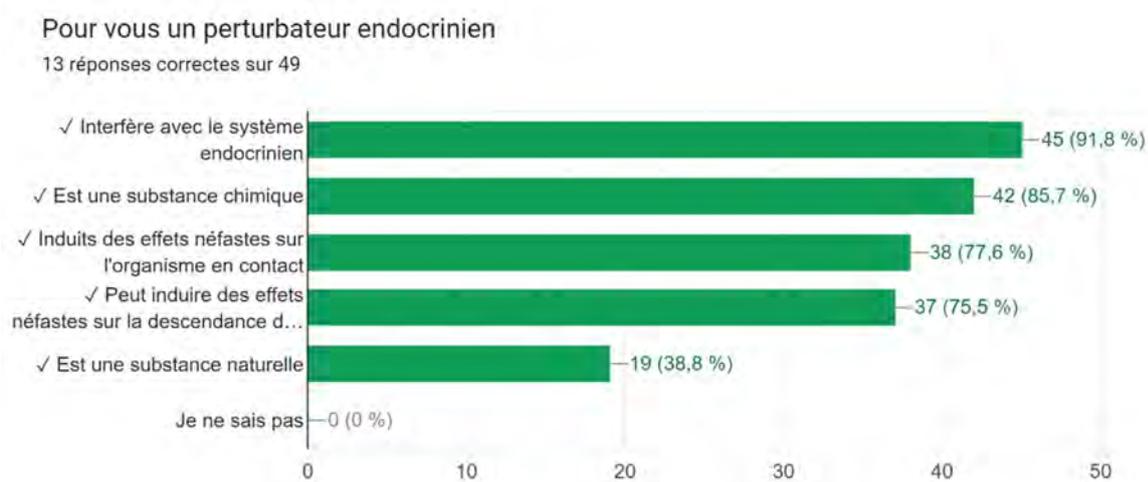


Figure 9 : Connaissances des 49 participants à propos de la définition des perturbateurs endocriniens.

A la première question sur la définition des perturbateurs endocriniens, 91,3 % des participants ont identifié un perturbateur endocrinien comme « interfère avec le système endocrinien » (aucun n'a coché « je ne sais pas »). Le critère ayant le moins reçu de bonne réponse était « est une substance naturelle » avec seulement 38,8% (Figure 9). 18,4% des participants pensaient qu'il n'y avait pas de preuve de causalité dans les scandales sanitaires impliquant les perturbateurs endocriniens et seulement 30,6% des participants savaient que l'utilisation des perturbateurs endocriniens en général n'était pas interdite dans la composition des cosmétiques (Figure 10).

La présence de perturbateurs est interdite dans :

15 réponses correctes sur 49

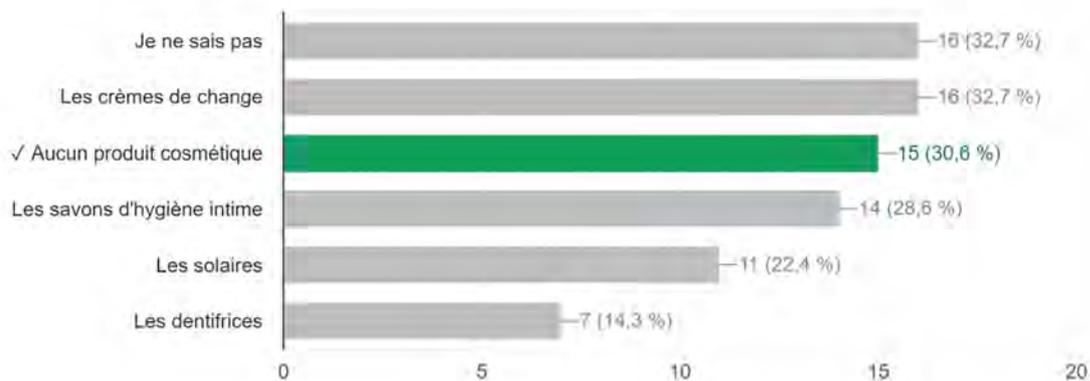


Figure 10 : Connaissances des participants à propos de la présence de perturbateurs endocriniens dans la composition des cosmétiques.

La question « **Parmi les marques citées, lesquelles n'utilisent pas de perturbateurs endocriniens dans la composition de leurs produits ?** » permettait de montrer que toutes les marques de cosmétiques étaient susceptibles de contenir des perturbateurs endocriniens, même celles avec la mention « dermatologique » vendues en pharmacie (Figure 11).

Cochez la ou les réponses justes. Parmi les marques citées, lesquelles n'utilisent pas de perturbateurs endocriniens dans la composition de leurs produits ?

13 réponses correctes sur 49

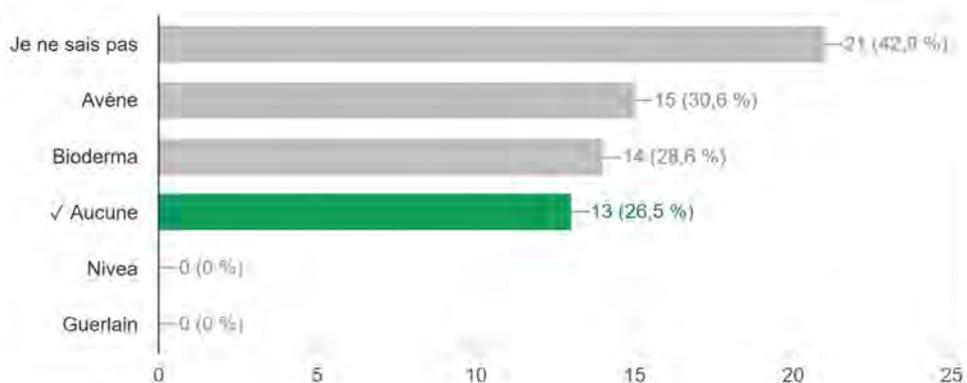


Figure 11 : Connaissances des participants à propos de la présence de perturbateurs endocriniens dans la composition de produits cosmétiques vendus exclusivement en pharmacie.

59,2% des participants ont voté pour les deux marques qui ne se vendent qu'en pharmacie et parapharmacie. Personne n'a coché les marques vendues en grandes surfaces. Le personnel d'officine, tout comme les patients, sont susceptibles de penser que des produits à visé dermatologiques sont davantage contrôlés ou que les laboratoires qui les commercialises sont plus soucieux de la présence de molécules à effet endocrine dans leur composition, ce qui n'est pas forcément le cas. A cette même question 42,9% des participants ont répondu « je ne sais pas » ce qui montre que la législation sur les perturbateurs endocriniens dans les cosmétiques est peu connue par le personnel d'officine.

Les résultats de cette première partie du questionnaire montrent que les pharmaciens et préparateurs semblent avoir une culture générale peu approfondie sur le sujet. En effet, la formation initiale des pharmaciens ne prévoit pas d'objectif pédagogique sur les perturbateurs endocriniens (92). Il serait pourtant intéressant de les former sur le sujet car 53% des participants ont régulièrement des questions sur la présence de molécules à effet endocrines dans les cosmétiques. Dans la majorité des cas, ces questions sont vis-à-vis de l'état physiologique des patients (64,7%), de leurs antécédents (50%) et de leur âge (47,1%).

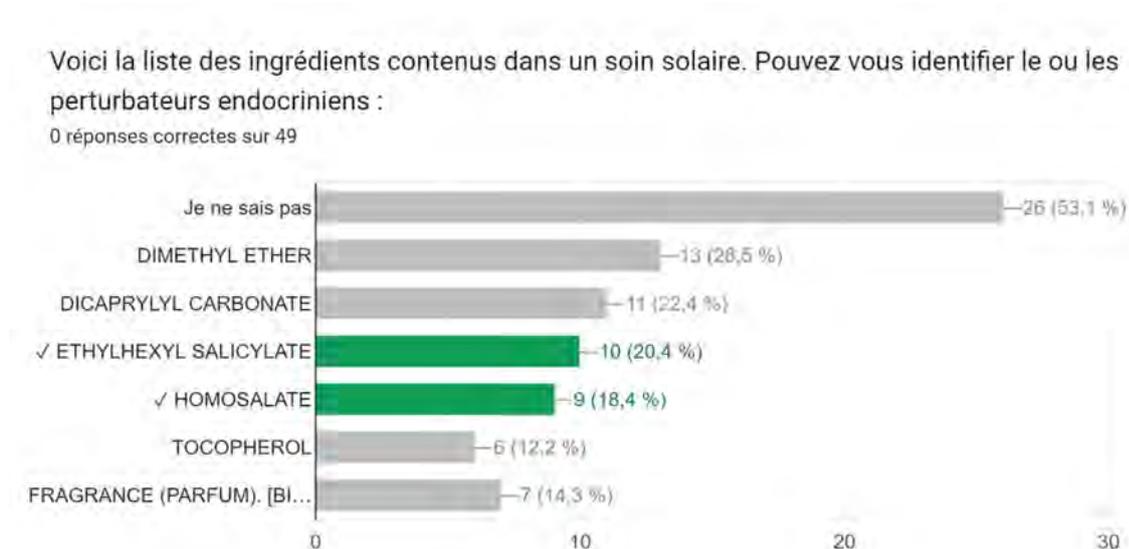


Figure 12 : Connaissances des participants à propos de l'identification de molécules à effets endocrines pouvant être présentes dans un soin solaire.

Parmi la liste des substances composant un soin solaire, 53,1% des participants n'ont pas su identifier les perturbateurs endocriniens potentiels (Figure 12). Ce qui explique d'ailleurs que 89,8% d'entre eux souhaitent savoir en priorité repérer la présence de perturbateur endocrinien dans la composition des produits pour pouvoir améliorer leurs conseils lors de la délivrance des cosmétiques.

Le SNPE-2 a pour objectif de former les professionnels de santé, dont les pharmaciens, à la question des perturbateurs endocriniens pour promouvoir leur prévention notamment auprès des femmes enceintes et des jeunes parents (92). Les résultats du questionnaire semblent montrer que des efforts sont encore à fournir pour mieux préparer les professionnels de santé aux problématiques engendrées par ces molécules. Parmi les questions, celles qui ont reçu le plus haut taux de mauvaises réponses concernent la définition des perturbateurs endocriniens, leur réglementation, leur présence dans des produits vendus en pharmacie et leur identification dans la composition des cosmétiques. Le manque de consensus, la réglementation en constante évolution, le large panel de molécules présentes sur le marché multiplie les sources internet disponibles sur le sujet et empêche une vision globale. Cet outil devra avant tout permettre de centraliser des informations fiables et de qualités pour permettre de former le personnel d'officine à la question des perturbateurs endocriniens.

INTERET D'UN OUTIL ?

A propos du format de l'outil, l'écrasante majorité des personnes interrogées utilise des sites internet depuis le poste de travail (91,3%). 61,2% utilisent aussi des applications sur le smartphone et seulement 20,4% des participants utilisent des formats papier (Figure 13). Pour une utilisation optimale il faudra donc développer un outil numérique.

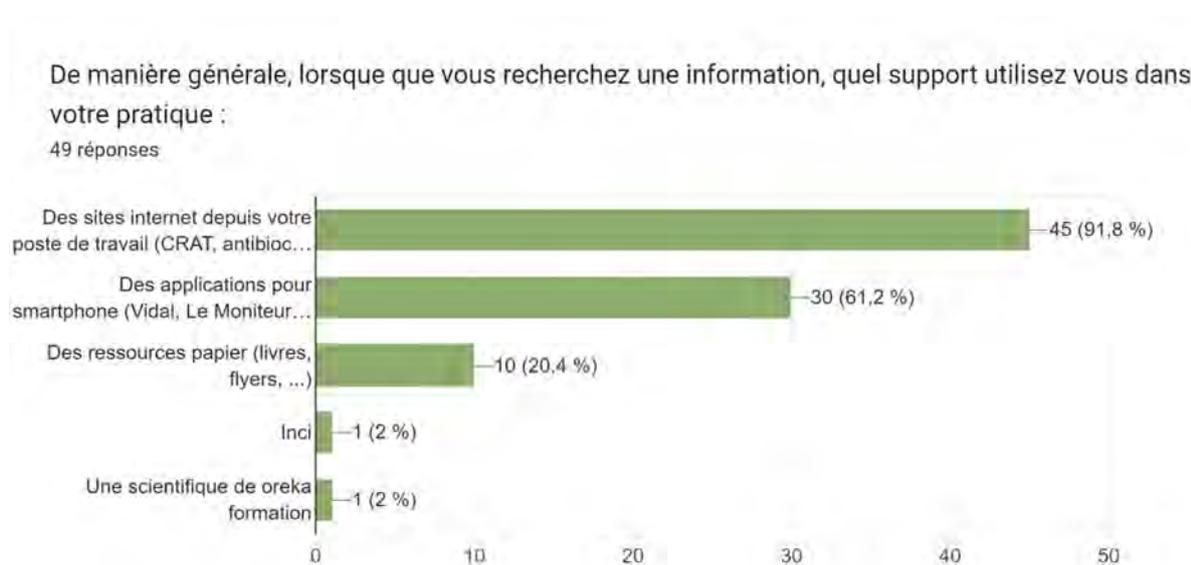


Figure 13 : Supports utilisés par les participants pour rechercher une information dans leur pratique.

48 participants sont intéressés pour faire une formation sur les perturbateurs endocriniens et cette impression est confirmée par les commentaires laissés à la fin du questionnaire. La majorité des participants déclarent ne pas se sentir à l'aise avec le sujet, manquer de connaissance et avoir envie d'en savoir plus. 81,6% des participants priorisent de mieux connaître les effets sur la santé des perturbateurs endocriniens afin de pouvoir conseiller au mieux leurs patients, notamment en fonction de leur tranche d'âge (77,6%). La plupart ont laissé leurs coordonnées à la fin du questionnaire ce qui permettra de leur envoyer la suite du projet.

Deux freins majeurs aux conseils lors de la délivrance des cosmétiques ressortent de ce questionnaire. Le premier est l'identification des molécules à effet endocrine dans la composition

des cosmétiques (89,8%). L'un des commentaires suggère que de pouvoir les identifier permettra non seulement un meilleur conseil mais aussi un premier tri lors du choix des laboratoires avec lesquelles les officines travaillent. La deuxième problématique retrouvée est le manque de connaissances des participants sur l'impact de ces molécules sur la santé. Face à l'étendu du sujet et des sources disponibles la majorité des participants rencontre des difficultés à proposer un conseil approprié à leurs patients.

IV. ELABORATION D'UN OUTIL A DESTINATION DES OFFICINAUX : PISTE DE REFLEXION

A. OBJECTIF DE L'OUTIL

L'objectif premier de l'outil est d'aider les professionnels de l'officine à délivrer les cosmétiques en prenant en compte la présence de molécule à effet endocrine dans leur composition. Les résultats du questionnaire montrent que les pharmaciens et préparateurs sont très peu formés sur le sujet des perturbateurs endocriniens. Avant de pouvoir identifier la présence de molécules à effet endocrine dans les produits vendus en pharmacie, il est nécessaire que les professionnels de santé connaissent la définition d'un perturbateur endocrinien ainsi que son mécanisme d'action et sachent comment les populations sont protégées par la réglementation. Les former à ces notions permettra de les impliquer dans la prévention des populations les plus vulnérables. La création d'un outil sous la forme d'un poster à destination du personnel d'officine synthétisant ces notions semble donc une première étape nécessaire. Le format du poster est certes moins interactif mais à l'avantage de permettre une vue d'ensemble et de mettre en avant les informations clefs à retenir. Son but est d'attirer l'attention des professionnels de l'officine sur le sujet et de souligner le rôle qu'ils ont à jouer dans la prévention auprès des patients, notamment en rappelant qu'ils sont responsables de la délivrance des cosmétiques. Il pourra être diffusé auprès des pharmacies à l'aide des réseaux sociaux et envoyé aux participants du questionnaire qui ont laissé leurs coordonnées. Une fois les professionnels mieux formés, un second outil permettant l'identification des perturbateurs dans les formules des cosmétiques pourra être conçu. Le principal avantage des applications sur smartphone déjà existante sur le marché est leur praticité tant dans leur utilisation (scan d'un produit) que dans la présentation des résultats. Mais elles ne sont disponibles que sur smartphone, or comme vu dans les réponses au questionnaire, les pharmaciens

n'utilisent pas leur téléphone lors de leurs échanges avec leurs patients. De plus, les résultats diffèrent en fonction des applications utilisées et les informations trouvées ne sont pas toujours exactes. L'idéal serait donc de créer un outil sous la forme d'un site internet, ce qui facilitera son adaptation à l'activité officinale, basé sur des sources fiables et de qualité. Il devra être simple d'utilisation, centraliser et synthétiser les informations avec une présentation claire.

B. SUPPORTS ENVISAGES

Un poster synthétisant les informations clefs a été créé dans le but d'être diffusé auprès des officines (Figure 14). Il reprend dans un premier temps la définition d'un perturbateur endocrinien par l'OMS et liste les domaines dans lesquels ils sont utilisés. Un point sur la réglementation est aussi présenté dans le but de comprendre que le statut de certaines molécules est en constante évolution. Les principaux impacts des perturbateurs endocriniens sur la santé sont illustrés afin de cerner l'intérêt de réaliser de la prévention auprès des patients. La dernière partie souligne l'importance de protéger les femmes enceintes ainsi que les jeunes enfants en se basant sur les résultats de l'étude ESTEBAN. Pour illustrer le rôle du pharmacien, un exemple de balance bénéfice/risque entre l'utilisation de molécules à effet endocrine comme filtre-UV et le risque de cancer de la peau est présenté. Il permet de mettre en avant les difficultés de cette prise de décision face aux différents paramètres à prendre à compte. Enfin, une liste des gestes de bases qui peut être retrouvée sur le site **1000premiersjours.fr** est présentée afin de donner quelques pistes de conseils simples à évoquer au comptoir. Un QR code à la fin du poster permettra aux lecteurs d'avoir accès à la bibliographie et la liste des perturbateurs endocriniens présents dans les cosmétiques (Tableau 5).

Perturbateurs endocriniens, la place du pharmacien

"Un perturbateur endocrinien (PE) est une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou au sein de (sous)-populations." (OMS 2012).

+ de 32000 substances répertoriées



Présents dans tout l'environnement : emballage plastique, **cosmétiques**, pesticides, vêtements, produits ménagers, revêtements des sols, électroménager, ...



Mécanisme d'action

Pas d'effet seuil : La dose ne fait pas le poison ! On parle de **courbe non monotone** : il est observé des courbes dites en « U », avec un effet pour des faibles et fortes doses ou encore des courbes dites en « U-inversé » avec seulement des effets pour des doses moyennes

Effet cocktail : plusieurs perturbateurs endocriniens peuvent interagir entre eux ou avec d'autres xénobiotiques par effet additif, antagoniste, synergique ou même potentialisateur.



Réglementation des PE dans les cosmétiques

La Commission européenne se base sur l'avis du CSSC (1) et de l'ECHA (2) pour statuer les décisions sur la réglementation des substances.

28

perturbateurs endocriniens potentiels sont non couverts par la réglementation.



Exemples d'impacts sur la santé documentés



Cancer hormono-dépendant



Baisse de la fertilité



Troubles de la thyroïde



Troubles du spectre autistique



Prévention des populations vulnérables

En priorité : **Femme enceinte, Enfant de 0 à 17ans**
Adapter son conseil en fonction de la balance bénéfice-risque, par exemple :

Protection contre le risque de cancer de la peau lié à l'exposition aux UVs



Exposition à des Filtres-UVs aux propriétés endocrines

Des gestes simples : Eviter les emballages plastiques, limiter l'utilisation de cosmétiques, laver les vêtements après achat, ...

(1) Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs

(2) Agence Européenne de sécurité

Liste des PE présents dans les cosmétiques :



Bibliographie :



Figure 14 : Perturbateurs endocriniens, la place du pharmacien. Poster diffusé auprès des officines pour informer et mettre en avant le rôle du pharmacien dans la prévention de l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

La deuxième problématique étant l'identification des perturbateurs endocriniens dans la composition des cosmétiques, une liste exhaustive des molécules à effet endocrine autorisées dans les cosmétiques a été créé.

Tableau 5 : Liste des molécules à effet endocrine présente dans la composition des cosmétiques par ordre alphabétique (03/09/2023). Cette liste pourra être une base de travail pour une base de données d'un outil facilitant l'identification des molécules à effet endocrine.

Nom	N°CAS	N°ED LIST	Annexe du règlement CE	Utilisation dans les cosmétiques
(±)-1,7,7-triméthyl-3-[(4-méthylphényl)méthylène]bicyclo[2.2.1]heptan-2-(4-MBC)	36861-47-9	I	VI (18)	Filtre-UV, stabilisateur d'UV
2-Ethylhexyl trans-4-méthoxycinnamate (OMC)	83834-59-7, 226-775-7	II	VI (12)	Filtre-UV, stabilisateur d'UV
2-tert-butyl-4-méthoxyphénol	25013-16-5	II et III		Antioxydant, parfum
2,6-di-tert-butyl-p-cresol;butylated hydroxytoluène (BHT)	128-37-0	II		Antioxydant, parfum
Benzophénone-1 (BP-1)	131-56-6	II		Stabilisateur d'UV
Benzophénone-2 (BP-2)	131-55-5	II		Parfum, stabilisateur d'UV
Benzophénone-4 (BP-4)	4065-45-6	II	VI (22)	Filtre-UV, stabilisateur d'UV
Benzophénone-5 (BP-5)	6628-37-1	II	VI (22)	Filtre-UV, stabilisateur d'UV
Benzyl salicylate	118-58-1	II	III (75)	Parfum, absorbeur d'UV
Butyl 4-hydroxybenzoate; Butylparaben	94-26-8	I et II	V (12a)	Conservateur, parfum
Daidzein	486-66-8	II		Agent d'entretien de la peau
Deltaméthrin	52918-63-5	II		Parfum, agent d'entretien de la peau
Genistein	446-72-0	II		Agent d'entretien de la peau
Méthylparaben	99-76-3	II	V (12)	Parfum, conservateur
Propyl 4-hydroxybenzoate; Propylparaben	94-13-3	II et III	V (12)	Parfum, conservateur
Salicylic acid	69-72-7	II et III	III (98) et V (3)	Conservateur, anti-séborrhéique, kératolytique, parfum, agent d'entretien de la peau et des cheveux
Triclocarban	101-20-2	II et III	III (100) et V (23)	Conservateur, antimicrobien, déodorant

Elle croise les données des annexes III/IV/V/VI du règlement CE n°1223/2009 des cosmétiques (80), les avis du CSSC disponible *via* COSING (56) et les listes des perturbateurs endocriniens avérés ou présumés du site « EDlist ». Ce site regroupe 3 listes en accord avec 6 pays : la Belgique, le Danemark, l'Espagne, la France, les Pays-Bas et la Suisse. La liste I recense les perturbateurs identifiés au niveau Européen, la liste II, les molécules en cours d'évaluation suite à la publication d'études étayant leurs propriétés endocrines et la liste III, les molécules identifiées comme perturbateur endocrinien au niveau national (14).

Dans le questionnaire diffusé auprès des officines, plus de 90% des participants ont répondu qu'ils utilisaient des sites internet. La majorité des sites officiels (VIDAL, Le CRAT...) se présentent sous la forme d'une barre de recherche ce qui permet une utilisation rapide. En se basant sur cette idée, plusieurs options sont possibles avec leurs avantages et inconvénients. La plus rapide serait de pouvoir scanner directement le produit cosmétique dans la barre de recherche. Mais cela nécessiterait une analyse de la composition d'une grande quantité de produit. Autre problématique le choix du pharmacien risque d'être influencé. En effet, la seule présence d'une molécule à potentiel endocrine dans la composition du produit pourrait laisser sous-entendre qu'il ne doit pas être utilisé alors que d'autres paramètres sont à prendre en compte comme par exemple l'état physiologique du patient. La plus facile à réaliser serait de rechercher par nom de molécule ou par n° CAS. Mais cela serait fastidieux car la composition des cosmétiques ne se limite pas à 2 ou 3 substances et d'autant plus face à toute une gamme de produits à contrôler. Une autre possibilité serait de rechercher en fonction de la galénique du produit choisi. En effet, en fonction de l'utilisation des perturbateurs endocriniens dans les cosmétiques, une première sélection pourrait être faite. Dans les résultats du questionnaire, les participants souhaitaient avant tout connaître leurs effets sur la santé (80,6%). L'outil devra donc le prendre en compte dans la réponse qu'il affichera.

En tenant compte de ces critères, une ébauche d'outil a été imaginé (Figure 15). Les utilisateurs à l'aide d'une barre de recherche, pourraient sélectionner pour quelle forme galénique de cosmétique ils recherchent la présence de molécule à effet endocrine ainsi qu'à quel profil de patient (nourrissons, enfants, adulte, femme enceinte) le produit est destiné. Ainsi une liste de perturbateurs endocriniens avérés ou présumés en découlerait avec des informations sur leurs effets potentiels sur la santé de leur patient. En croisant les données de la formule galénique et de

l'état physiologique du patient, le pharmacien pourra avoir un avis critique vis-à-vis de l'utilisation du perturbateur endocrinien. De plus, cela le formera au fil de ses recherches et lui permettra d'acquiescer des réflexes lorsqu'il verra l'utilisation d'une molécule pour laquelle il s'est déjà renseigné.

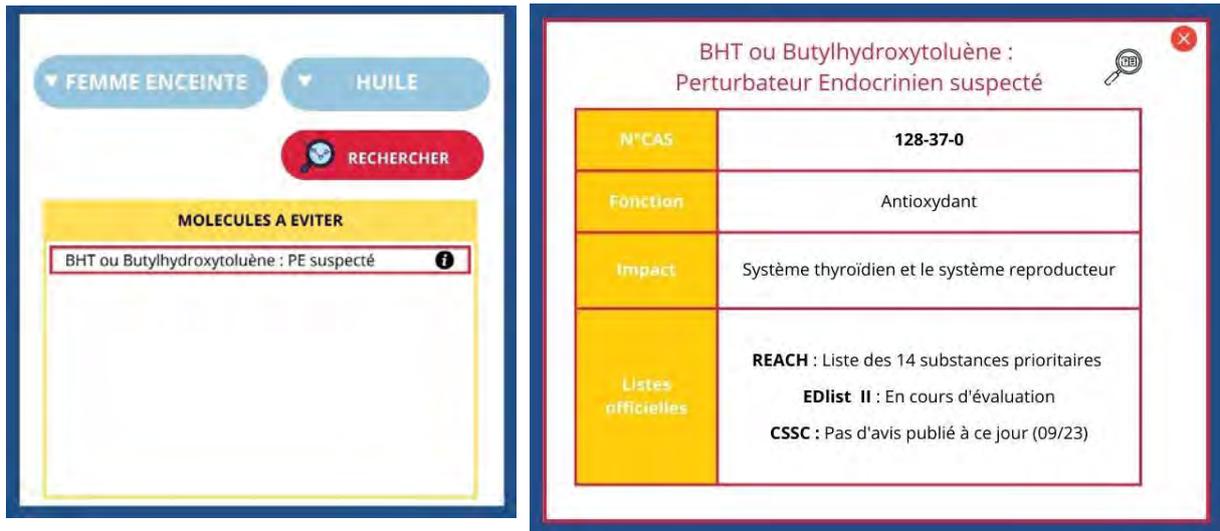


Figure 15 : Illustration d'un affichage possible des résultats sur la plateforme de l'outil. Sur l'image de gauche l'utilisateur sélectionne le type de patient (nourrisson, enfants, adulte, femme enceinte) et la forme galénique du produit (huile, crème, shampoing, ...) dans lequel il recherche la présence de molécule à effet endocrine. Dans cet exemple il s'agit d'une huile pour une femme enceinte. Le résultat affiche l'utilisation problématique de BHT dans ce type de produit chez la femme enceinte. L'utilisateur peut s'il le souhaite cliquer sur l'émoticône  qui lui ouvre la fenêtre de droite. Un tableau récapitule les informations principales sur le BHT (nom, n°CAS, fonction, impact sur la santé, listes et avis officiels). Il est possible d'avoir accès à la bibliographie en cliquant sur l'émoticône .

La création d'une plateforme comme celle-ci permettrait d'avoir une seule source sur laquelle le praticien se baserait. Les informations devront être fiables, claires et concises avec des sources bibliographiques disponibles pour pouvoir approfondir leurs connaissances et mises à jour régulièrement.

V. DISCUSSION ET CONCLUSION

Les effets des perturbateurs endocriniens sont décrits dans la littérature depuis les années 50, d'abord pour leurs impacts sur la faune puis sur la santé humaine. Ce sont des molécules chimiques, anthropiques ou naturelles, omniprésentes dans l'environnement. Leur pharmacocinétique complexe a permis l'évolution de plusieurs principes fondamentaux de toxicologie et fait l'objet de débats scientifiques entraînant un manque de consensus entre les experts. Ils sont utilisés dans de nombreux domaines et notamment dans la composition de cosmétiques. Les cosmétiques sont des produits de la vie courante indissociables de l'activité officinale. Bien qu'ils n'aient pas un statut de médicament, ils occupent néanmoins une place à part entière dans la prise en charge de pathologies dermatologiques chez des patients parfois vulnérables. La dermatite atopique du nourrisson en est un bon exemple. Elle touche un enfant sur dix et le traitement préventif passe par l'application de crème émolliente afin de palier à la sécheresse de la peau et de restaurer la barrière cutanée pour prévenir le passage d'allergènes (93). Autre pathologie souvent rencontrée en officine, l'acné qui concerne 3 adolescents sur 4 et qui peut avoir un retentissement psychologique majeur chez ces patients (94). Les traitements anti-acnés sont très irritants et nécessitent l'utilisation de soins émollients et de nettoyants doux adaptés à la peau fragilisée. Le pharmacien d'officine doit pouvoir conseiller ses patients sur ces problématiques tout en prenant en compte l'exposition, parfois chronique, de ces derniers à des molécules aux potentiels endocrines.

Ce travail propose une synthèse actualisée des connaissances sur les perturbateurs endocriniens pour les pharmaciens d'officine. Il permet d'avoir une vision globale du sujet en reprenant la définition des perturbateurs endocriniens, leurs mécanismes d'action, leurs impacts sur la santé et leurs réglementations. Bien que cette étude ne soit pas une revue systématique de la littérature, elle s'appuie majoritairement sur des études de haut niveau de preuves. La problématique principale retrouvée dans ces travaux était la difficulté de prouver un lien de causalité entre l'utilisation des molécules et leur impact chez l'Homme. Cela ralentit les connaissances sur leurs mécanismes d'action, leurs effets sur la santé et de ce fait sur leur réglementation. Pour pallier à ce frein, de nouvelles méthodes pour détecter les perturbateurs endocriniens et déterminer leurs effets sont en cours de développement. Une thèse publiée en 2020 intitulée : « Identification des perturbateurs endocriniens dans les matières premières cosmétiques » a synthétisé les travaux de plusieurs

institutions privées et publics dont l'ECHA qui se sont associées pour créer la PEPPER (Public-privatE Platform for the Pre-validation of Endocrine disRuptors characterization methods) (95,96). Il s'agit d'une plateforme de recherche dont le but est de pré-valider des méthodes d'essai pour caractériser les perturbateurs endocriniens. Les méthodes utilisées seront reconnues internationalement. Une étude publiée en 2022 a sélectionné 35 produits de consommation quotidienne et les a criblés pour mesurer la transactivation des récepteurs des œstrogènes et androgènes. Les résultats se sont avérés probants et permettraient de tester des mélanges de molécules et de prévoir leurs effets (77). Dans le cas des produits cosmétiques, cela permettrait d'étudier toute la composition du produit et non plus de devoir réglementer chaque composé individuellement, tout en mettant en avant l'effet cocktail des perturbateurs endocriniens. La présence de molécules à potentiel endocrine dans la composition des emballages plastiques des cosmétiques serait aussi intéressante à prendre en compte.

Le pharmacien en vendant des cosmétiques est responsable de leur bonne utilisation et se doit d'adapter son conseil à l'état physiologique et pathologique de ses patients. A partir de ce postulat, un questionnaire a été diffusé auprès des officines pour évaluer les connaissances des équipes officinales sur les perturbateurs endocriniens. Il fait partie des forces principales de ce travail. La méthode de diffusion a permis un taux de participation satisfaisant et de constater l'intérêt des pharmaciens pour le sujet avec la publication d'un article dans la gazette mensuelle du groupement Pharma XV présent en Haute-Garonne. Le retour immédiat des réponses justes ou fausses a pu aider les participants à prendre conscience d'éventuelles lacunes sur le sujet et les encourager à approfondir leurs connaissances. Les résultats montrent que les équipes sont finalement peu formées sur les effets des perturbateurs endocriniens sur la santé et font face à de plus en plus de demandes, ce qui les freinent lors de leurs conseils au comptoir. Cette conclusion rejoint celle de la thèse « Perturbateurs endocriniens : Connaissances et pratiques des équipes officinales en Nouvelle-Aquitaine » publiée en 2020. Sur 217 pharmaciens ayant répondu au questionnaire, cette étude a retrouvé que 56,7% estiment avoir un niveau faible, 31,8% un niveau moyen et 6,9% aucune connaissance sur la thématique des perturbateurs endocriniens. Cela confirme l'intérêt de centraliser les connaissances sur le sujet et de créer un outil s'intégrant à l'activité officinale pour les aider au quotidien. De plus en plus de formations DPC (Développement Professionnel Continu) traitant des perturbateurs endocriniens sous la forme de webinaire (97) voient le jour, ce qui est une bonne piste pour aider les professionnels de santé à approfondir leurs connaissances mais cela

demande du temps qu'il est parfois difficile à trouver parmi toutes les nouvelles missions du pharmacien. 60,2% des participants au questionnaire de la thèse « Perturbateurs endocriniens : Connaissances et pratiques des équipes officinales en Nouvelle-Aquitaine », s'informent *via* la presse écrite professionnelle grâce à des abonnements à des revues scientifiques, à des newsletters d'instance de santé *ect.* Ainsi la publication du poster pourra être proposée dans le mensuel de Pharma XV ainsi que dans celui d'autres groupements pour sensibiliser les pharmaciens. Des applications telles que Yuka ou INCI permettent déjà de lire la composition des cosmétiques, mais elles apportent un avis tranché et parfois biaisé sur les produits, ne permettant pas un choix éclairé et nuancé. L'idée d'un outil permettant de regrouper des informations claires et de qualité est donc indispensable pour épauler le pharmacien au comptoir. La diffusion du poster permettra dans un premier temps de donner des informations clefs aux équipes officinales sur lesquelles baser leurs discussions au comptoir avec les patients afin de faciliter la mise en place d'un discours de prévention. En effet, il est beaucoup plus simple de vulgariser un sujet lorsqu'il est maîtrisé.

Le pharmacien est acteur majeur de la prévention en santé publique de par sa disponibilité et son accessibilité. D'ailleurs, depuis 2023, le pharmacien d'officine peut effectuer des entretiens aux femmes enceintes durant lesquels il sensibilise sur le risque tératogène des médicaments, la vaccination grippale et l'automédication. Cet entretien serait une bonne approche pour parler de l'exposition aux perturbateurs endocriniens durant la grossesse. La création d'outils de communication autour des perturbateurs endocriniens est donc nécessaire pour améliorer la pratique officinale et serait un atout de poids dans la gestion de ces entretiens. Il doit permettre au pharmacien de repérer la présence de molécules endocrines dans la composition des cosmétiques, de connaître leur impact potentiel sur la santé et de déterminer, en fonction de la demande et du profil du patient, le conseil le plus adapté.

La prévention contre les perturbateurs endocriniens constitue un sujet vaste et complexe. Au cours de ce travail, il est devenu évident que de nombreux aspects nécessitent encore des études approfondies. Cependant, un grand nombre de substances au potentiel endocrine existent, dont certaines n'ont pas encore été identifiées, ce qui constitue l'un des principaux freins. Tant que des études exhaustives ne seront pas menées et qu'un lien de causalité entre leurs effets et leur impact sur la santé ne sera pas établi, la réglementation dans ce domaine ne pourra pas progresser.

Dans ce contexte, le rôle préventif du pharmacien, et plus généralement des professionnels de la santé, est crucial. En l'absence d'une formation approfondie sur ce sujet, ils ne pourront pas fournir aux patients les clés pour modifier leurs habitudes de consommation et réduire leur exposition car l'utilisation de perturbateurs endocriniens est parfois inévitable, même dans la composition de certains produits cosmétiques. Cependant, en adoptant un discours simple, le pharmacien peut aider le patient à comprendre et à évaluer lui-même les bénéfices et les risques associés à l'utilisation de certains produits. En effet, les principaux facteurs à éviter lors d'une exposition à des molécules endocrines sont une exposition chronique et à plusieurs substances à effet endocrine simultanément pouvant agir de manière synergique (effet cocktail). En appliquant ces principes de précaution à l'utilisation de produits cosmétiques, il est possible de définir des tendances de consommation. Par exemple, l'utilisation d'émollients chez un nourrisson atteint d'eczéma nécessite une application quotidienne, parfois sur une peau lésée augmentant le passage systémique des molécules. De plus, il s'agit d'une période de vulnérabilité vis-à-vis des effets des perturbateurs endocriniens. Il serait donc judicieux d'éviter la présence de molécules potentiellement endocrines dans la formulation de la crème ou du baume utilisé. En revanche, lors du conseil pour le choix d'une crème solaire efficace contre les rayons UVs, des critères tels que l'indice de protection solaire, la résistance à l'eau et l'application rapide et efficace doivent être pris en compte pour une utilisation optimale du produit et une prévention efficace des lésions liées aux rayons UV-A et UV-B. La présence de perturbateurs endocriniens dans leur composition devient alors secondaire, d'autant plus que le produit ne doit être utilisé que pendant quelques semaines et pendant quelques heures par jour.

En conclusion, ce travail met en évidence l'importance de former les nouvelles générations de pharmaciens au cours de leur formation, comme le souligne déjà le SNPE-2. De plus, il est essentiel de fournir des outils mis à jour régulièrement aux pharmaciens déjà en exercice étant donné que les connaissances sur les perturbateurs endocriniens évoluent constamment. C'est pourquoi l'utilisation à long terme d'un outil numérique sera d'une grande aide et pourra s'appuyer sur ce travail de synthèse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Carson R. *Silent Spring*. Houghton Mifflin Harcourt; 2002. 404 p.
2. The Seveso accident: A look at 40 years of health research and beyond - PMC [Internet]. [cité 27 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6221983/>
3. Howard A. Bern, Phyllis Blair, Sophie Brasseur. La déclaration de Wingspread. juill 1991;5.
4. Exposition aux polluants du quotidien de la population française en 2014-2016 d'après l'étude Esteban [Internet]. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/exposition-aux-polluants-du-quotidien-de-la-population-francaise-en-2014-2016-d-apres-l-etude-esteban>
5. Dodson RE, Nishioka M, Standley LJ, Perovich LJ, Brody JG, Rudel RA. Endocrine disruptors and asthma-associated chemicals in consumer products. *Environ Health Perspect*. juill 2012;120(7):935-43.
6. Baromètre IRSN 2019 : La perception des risques et de la sécurité par les Français. Disponible sur: https://www.irsn.fr/sites/default/files/documents/irsn/publications/barometre/IRSN_Barometre2019-essentiels.pdf
7. Assemblée nationale - apport d'information sur les pe présents dans les contenants plastiques [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/micendocri/115b2483_rapport-information.pdf
8. Demeneix B, Salma R. *Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection*. 2019;
9. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol*. 1 juill 2015;40(1):241-58.
10. Bilan snpe2 06/2021 bilan à mi parcours.pdf [Internet]. [cité 9 août 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bilan_snpe_2_06_2021_vf.pdf
11. Cahier de la recherche : Les perturbateurs endocriniens, comprendre où en est la recherche [Internet]. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/CDLR-mg-PerturbateursEndocriniens13.pdf>
12. Endocrine disruptors: Questions and Answers | Commission européenne [Internet]. [cité 9 avr 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/info/news/endocrine-disruptors-questions-and-answers-2018-nov-07_fr
13. Candidate List of substances of very high concern for Authorisation - ECHA [Internet]. [cité 9 avr 2021]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/candidate-list-table>

14. Endocrine Disruptor List [Internet]. [cité 6 août 2021]. The ED Lists. Disponible sur: <https://edlists.org/the-ed-lists>
15. Règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.
16. SIN List [Internet]. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://sinlist.chemsec.org/>
17. TEDX - The Endocrine Disruption Exchange [Internet]. [cité 12 nov 2020]. Search the TEDX List. Disponible sur: <https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list>
18. Accélérer l'évaluation des perturbateurs endocriniens | Anses [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/acc%C3%A9l%C3%A9rer-l%E2%80%99%C3%A9valuation-des-perturbateurs-endocriniens>
19. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 10 avr 2021]. 4ème Plan national santé environnement : « Mon environnement, ma santé » et consultation publique sur le projet de nouvelle stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqu%C3%A9s-de-presse/article/4eme-plan-national-sante-environnement-mon-environnement-ma-sante-et>
20. Summary of obligations resulting from inclusion of SVHCS in the Candidate List - ECHA [Internet]. [cité 9 avr 2021]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/candidate-list-obligations>
21. Les perturbateurs endocriniens | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-perturbateurs-endocriniens>
22. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev.* juin 2012;33(3):378-455.
23. Yilmaz B, Terekeci H, Sandal S, Kelestimur F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 1 mars 2020;21(1):127-47.
24. Vandenberg LN, Prins GS. Clarity in the face of confusion: New studies tip the scales on bisphenol A (BPA). *Andrology.* juill 2016;4(4):561-4.
25. Myers JP, Vom Saal FS, Akingbemi BT, Arizono K, Belcher S, Colborn T, et al. Why Public Health Agencies Cannot Depend on Good Laboratory Practices as a Criterion for Selecting Data: The Case of Bisphenol A. *Environ Health Perspect.* mars 2009;117(3):309-15.
26. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2017 [cité 25 juill 2023]. Le bisphénol A reconnu pour ses propriétés de perturbation endocrinienne par l'ECHA sur proposition française. Disponible sur:

<https://www.anses.fr/fr/content/le-bisph%C3%A9nol-reconnu-pour-ses-propri%C3%A9t%C3%A9s-de-perturbation-endocrinienne-par-l%E2%80%99echa-sur>

27. Fénichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N. The history of Distilbène® (Diethylstilbestrol) told to grandchildren – the transgenerational effect. *Ann Endocrinol.* juill 2015;76(3):253-9.
28. Fillion E, Torny D. Un précédent manqué : le Distilbène® et les perturbateurs endocriniens. Contribution à une sociologie de l'ignorance. *Sci Soc Sante.* 29 sept 2016;Vol. 34(3):47-75.
29. Newbold RR, Padilla-Banks E, Jefferson WN. Adverse Effects of the Model Environmental Estrogen Diethylstilbestrol Are Transmitted to Subsequent Generations. *Endocrinology.* 1 juin 2006;147(6):s11-7.
30. Li S, Washburn KA, Moore R, Uno T, Teng C, Newbold RR, et al. Developmental exposure to diethylstilbestrol elicits demethylation of estrogen-responsive lactoferrin gene in mouse uterus. *Cancer Res.* 1 oct 1997;57(19):4356-9.
31. Ramsey JT, Shropshire BC, Nagy TR, Chambers KD, Li Y, Korach KS. Essential Oils and Health. *Yale J Biol Med.* 29 juin 2020;93(2):291-305.
32. Les grandes fonctions de la peau [Internet]. [cité 25 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/media/pdf/formation-en-dpc/formation/7-barriere.pdf>
33. Panico A, Sario F, Bagordo F, Grassi T, Idolo A, De Giorgi M, et al. Skin safety and health prevention: an overview of chemicals in cosmetic products. *J Prev Med Hyg.* 29 mars 2019;60(1):E50-7.
34. Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011 [Internet]. [cité 14 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/impregnation-des-femmes-enceintes-par-les-polluants-de-l-environnement-en-france-en-2011-tome-3-synthese-et-conclusions>
35. Inserm [Internet]. [cité 25 juill 2022]. Infertilité · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/infertilite/>
36. Teitelbaum DT. The toxicology of 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP): a brief review. *Int J Occup Environ Health.* 1999;5(2):122-6.
37. Krzastek SC, Farhi J, Gray M, Smith RP. Impact of environmental toxin exposure on male fertility potential. *Transl Androl Urol.* déc 2020;9(6):2797-813.
38. Hu C, Bai Y, Li J, Sun B, Chen L. Endocrine disruption and reproductive impairment of methylparaben in adult zebrafish. *Food Chem Toxicol.* 1 janv 2023;171:113545.
39. Tian T, Hao Y, Wang Y, Xu X, Long X, Yan L, et al. Mixed and single effects of endocrine disrupting chemicals in follicular fluid on likelihood of diminished ovarian reserve: A case-control study. *Chemosphere.* 1 juill 2023;330:138727.

40. Pivonello C, Muscogiuri G, Nardone A, Garifalos F, Provisiero DP, Verde N, et al. Bisphenol A: an emerging threat to female fertility. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 14 mars 2020;18:22.
41. Pelch K, Wignall JA, Goldstone AE, Ross PK, Blain RB, Shapiro AJ, et al. A scoping review of the health and toxicological activity of bisphenol A (BPA) structural analogues and functional alternatives. *Toxicology*. 1 août 2019;424:152235.
42. Amar S, Binet A, Têteau O, Desmarchais A, Papillier P, Lacroix MZ, et al. Bisphenol S Impaired Human Granulosa Cell Steroidogenesis in Vitro. *Int J Mol Sci*. janv 2020;21(5):1821.
43. Delva F, Teysseire R, Belacel M, Bretelle F, Esquirol Y, Garlantezec R, et al. Les plateformes PREVENIR (PREvention ENvIronnement Reproduction) : plateformes de prévention en santé environnement dédiées à la reproduction. *Médecine Reprod*. 1 oct 2020;22(4):312-7.
44. Muñoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, et al. Perinatal Exposure to Bisphenol-A Alters Peripubertal Mammary Gland Development in Mice. *Endocrinology*. sept 2005;146(9):4138-47.
45. Kerdivel G, Guevel RL, Habauzit D, Brion F, Ait-Aissa S, Pakdel F. Estrogenic Potency of Benzophenone UV Filters in Breast Cancer Cells: Proliferative and Transcriptional Activity Substantiated by Docking Analysis. *PLOS ONE*. 4 avr 2013;8(4):e60567.
46. Le cancer de la prostate [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>
47. Prins GS. Endocrine disruptors and prostate cancer risk. *Endocr Relat Cancer*. sept 2008;15(3):649.
48. Faja F, Esteves S, Pallotti F, Cicolani G, Di Chiano S, Delli Paoli E, et al. Environmental disruptors and testicular cancer. *Endocrine*. 2022;78(3):429-35.
49. Ghazarian AA, Trabert B, Robien K, Graubard BI, McGlynn KA. Maternal use of personal care products during pregnancy and risk of testicular germ cell tumors in sons. *Environ Res*. 1 juill 2018;164:109-13.
50. Fini JB, Mhaouty-Kodja S. Que sait-on de l'action des perturbateurs endocriniens sur le neurodéveloppement ? *Rev Prat Médecine Générale*. sept 2021;71(7):735-9.
51. Fini JB, Demeneix B. Les perturbateurs thyroïdiens et leurs conséquences sur le développement cérébral. *Biol Aujourd'hui*. 2019;213(1-2):17-26.
52. Sentilhes L, Ambroselli C, Kayem G, Boussion F, Delorme B, Gillard P, et al. Placenta accreta: fréquence, diagnostic prénatal, prise en charge. *Rev Médecine Périnatale*. 1 mars 2010;2:19-25.

53. Jacobson JL, Jacobson SW. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med*. 12 sept 1996;335(11):783-9.
54. Henriksen AD, Andrade A, Harris EP, Rissman EF, Wolstenholme JT. Bisphenol A Exposure in utero Disrupts Hypothalamic Gene Expression Particularly Genes Suspected in Autism Spectrum Disorders and Neuron and Hormone Signaling. *Int J Mol Sci*. janv 2020;21(9):3129.
55. Code de la Santé Publique, légifrance [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006171374/>
56. CosIng - Cosmetics - GROWTH - European Commission [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.simple>
57. Règlementation relative à la cosmétovigilance - ANSM [Internet]. [cité 30 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referencereglementation-relative-a-la-cosmetovigilance>
58. Endocrine disruptors [Internet]. [cité 18 mai 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/cosmetic-products-specific-topics/endocrine-disruptors_en
59. ScCs opinion on 4-methylbenzylidene camphor (4-MBC) [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/system/files/2022-05/scCs_o_262.pdf
60. Safety of Triclocarban and Triclosan as substances with potential endocrine disrupting properties in cosmetic products [Internet]. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/publications/safety-triclocarban-and-triclosan-substances-potential-endocrine-disrupting-properties-cosmetic_en
61. Avis de l'ANSES : élaboration d'une méthodologie d'évaluation du caractère perturbateur endocrinien des substances chimiques [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2019SA0179Ra.pdf>
62. Informations sur les perturbateurs endocriniens dans les produits (Articles R5232-19 à R5232-22) - Légifrance [Internet]. [cité 9 août 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000043969170/2022-08-01/
63. Produits solaires pour enfants, trop de substances préoccupantes. Une enquête de Wecef France et Agir pour l'environnement [Internet]. [cité 14 juin 2022]. Disponible sur: https://wecf-france.org/wp-content/uploads/2020/07/WECF_Produits-Solaires_40p-HD.pdf
64. ScCs opinion on Butylated Hydroxytoluene (BHT).pdf [Internet]. [cité 14 juin 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-12/scCs_o_257.pdf

65. ECHA 2,6-di-tert-butyl-p-cresol [Internet]. [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.004.439>
66. Sccs opinion on homosalate [Internet]. [cité 14 juin 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-06/sccs_o_244_0.pdf
67. European Commission. Directorate General for Health and Food Safety. Scientific advice on the safety of homosalate (CAS No 118-56-9, EC No 204-260-8) as a UV-filter in cosmetic products. [Internet]. LU: Publications Office; 2022 [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/999721>
68. Sccs opinion on octocrylene [Internet]. [cité 14 juin 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/system/files/2021-04/sccs_o_249_0.pdf
69. Cespharm - Rôle du pharmacien [Internet]. [cité 30 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/L-education-pour-la-sante/role-du-pharmacien>
70. Perturbateurs endocriniens : connaissances et pratiques des équipes officinales en Nouvelle-Aquitaine [Internet]. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: <http://nuxeo.edel.univ-poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/2e9511dd-fe4-46ae-8a76-da2759344bbe>
71. Yuka [Internet]. 2019 [cité 14 août 2022]. Comment sont évalués les produits cosmétiques ? Disponible sur: <https://help.yuka.io/1/fr/article/2t20ixn5y5-evaluation-produits-cosmetiques>
72. La documentation complète de l'application Inci Beauty [Internet]. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://incibeauty.com/theme/2-l-application-incibeauty>
73. Appli QuelCosmetic – Une application mobile gratuite pour choisir ses... [Internet]. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/application-mobile-quelcosmetic-n52804/>
74. Actualité - Les produits cosmétiques non rincés contenant du phénoxyéthanol ne doivent pas être utilisés sur les fesses des enfants de 3 ans ou moins - ANSM [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/les-produits-cosmetiques-non-rinces-contenant-du-phenoxyethanol-ne-doivent-pas-etre-utilises-sur-les-fesses-des-enfants-de-3-ans-ou-moins>
75. Sccs opinion on phenoxyethanol. :102.
76. Concentration de phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques - ANSM [Internet]. [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/concentration-de-phenoxyethanol-dans-les-produits-cosmetiques>
77. Lee H, Park J, Park K. Effects of consumer products chemicals ingredients and their mixtures on the estrogen receptor/androgen receptor transcriptional activation. *Chemosphere*. 1 sept 2022;302:134866.

78. Downs CA, DiNardo JC, Stien D, Rodrigues AMS, Lebaron P. Benzophenone Accumulates over Time from the Degradation of Octocrylene in Commercial Sunscreen Products. *Chem Res Toxicol.* 19 avr 2021;34(4):1046-54.
79. Epidémiologie des cancers cutanés - Détection précoce des cancers de la peau [Internet]. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Epidemiologie>
80. Règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. :151.
81. Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. 2021 [cité 22 juill 2021]. 4ème Plan national santé environnement : « Mon environnement, ma santé » et consultation publique sur le projet de nouvelle stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/4eme-plan-national-sante-environnement-mon-environnement-ma-sante-et>
82. ScCs opinion on 4-Methylbenzylidene camphor (4-MBC) [Internet]. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-05/scCs_o_262.pdf
83. European Commission- 2022 - Opinion on homosalate [Internet]. [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/scCs_o_260.pdf
84. European Commission- 2022 - Opinion on Benzophenone-3 [Internet]. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/scCs_o_247.pdf
85. ECHA Benzophenone-4 [Internet]. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.021.612>
86. ECHA benzophenone-5 [Internet]. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.121.934>
87. ECHA Decision on substance evaluation for octocrylene [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/documents/10162/1a3e76a2-797a-b894-29e3-d290f4cb4fe4>
88. ECHA Decision on substance evaluation for Isopentyl p-methoxycinnamate [Internet]. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/documents/10162/85915d48-bfc9-4575-bd6b-4123d142e5fb>
89. CoRap evaluation substance 2-ethylhexyl salicylate [Internet]. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/documents/10162/1129b382-579f-b108-3925-24cb573fc951>
90. ECHA decision on 2-ethylhexyl trans-4-methoxycinnamate (OMC).
91. Avis de l'ANSES SNPE 2017 BDE, TPP, Homosalate [Internet]. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2017SA0103.pdf>

92. SNPE2 plan d'action 2019-2022 [Internet]. [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/snpe2_-_document_complet.pdf
93. Inserm [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Dermatite atopique (eczéma atopique), Inserm. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/dermatite-atopique-eczema-atopique/>
94. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Acné : quand et comment la traiter ? Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2574402/fr/acne-quand-et-comment-la-traiter
95. Zgheib E, Kim MJ, Jornod F, Bernal K, Tomkiewicz C, Bortoli S, et al. Identification of non-validated endocrine disrupting chemical characterization methods by screening of the literature using artificial intelligence and by database exploration. *Environ Int.* 1 sept 2021;154:106574.
96. Theaux L. Identification des perturbateurs endocriniens dans les matières premières cosmétiques. 17 déc 2020;108.
97. Perturbateurs endocriniens et risque chimique autour de la périnatalité et l'enfance : les outils pour comprendre et agir | EHESP [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://formation-continue.ehesp.fr/formation/perturbateurs-endocriniens-et-risque-chimique/>

MONGIN Mélanie

TITLE : Endocrine disruptors in cosmetics : overview and development of a tool for their identification in pharmacies.

Abstract :

The effects of endocrine disruptors have been described in the literature since the 1950s, initially for their impacts on wildlife and later on human health. They are ubiquitous in the environment and used in various fields, including the composition of cosmetic products. These products represent the second route of contamination in humans but are essential in the treatment of certain pathologies. By dispensing them, the pharmacist becomes responsible for their proper use and must ensure appropriate advice for each patient, taking into account the potential endocrine effects of these substances. In the context of this thesis, a questionnaire was distributed to pharmacy personnel to assess their knowledge on the subject and identify their needs. A review of the literature was conducted to provide an updated summary of knowledge on endocrine disruptors for pharmacists, detailing their complex pharmacodynamics, their impact on health, and legislation in Europe. This work has led to the design of paper and digital tools to facilitate the dispensing of cosmetic products at the counter. These tools provide an overview of the subject with clear and reliable information that pharmacists can use to develop their critical faculties regarding the composition of products available in the pharmacy and dispense them with full awareness. More broadly, this work contributes to the training of pharmacists on the issue of endocrine disruptors, enabling them to fulfill their role as major actors in public health prevention thanks to its their availability and accessibility.

Administrative Discipline : Pharmacy

Keywords : Endocrine disruptor, cosmetics, exposure, prevention, pharmacy

Title and Address of the University Department or Laboratory :

Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE CEDEX 9

Thesis Supervisor (Last Name, First Name) : Dr Fernandez Vidal Anne
