

Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 19 septembre 2019

Par

Claire RAMOND

Né(e) le 13 juillet 1994 à Limoges

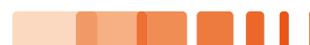
Les perturbateurs endocriniens : état actuel des connaissances et cas particulier des cosmétiques

Thèse dirigée par Karine Beaubrun-Giry

Examineurs :

Mme. Marylène Viana, professeur, faculté de médecine et de pharmacie de Limoges

Mme. Bernadette Girol, docteur en pharmacie



Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 19 septembre 2019

Par Claire RAMOND

Né(e) le 13 juillet 1994 à Limoges

Les perturbateurs endocriniens : état actuel des connaissances et cas particulier des cosmétiques

Thèse dirigée par Karine Beaubrun-Giry

Examineurs :

Mme. Marylène Viana, professeur, faculté de médecine et de pharmacie de Limoges

Mme. Bernadette Girol, docteur en pharmacie



Liste des enseignants

Le 1^{er} novembre 2018

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HÉMATOLOGIE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE

BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTRÔLE DU MÉDICAMENT
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET INGÉNIERIE APPLIQUÉE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LAVERDET-POUCH Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE (jusqu'au 31.01.2019)
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE – BIOMATÉRIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BOUDOT Clotilde

MICROBIOLOGIE
(du 01.09.2018 au 31.08.2019)

RIOUX Benjamin

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
(du 01.09.2018 au 31.08.2019)

PROFESSEUR CERTIFIÉ

VERCELLIN Karen

ANGLAIS

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

(jusqu'au 30/09/2019)

DREYFUSS Gilles

(jusqu'au 30/09/2019)

MOESCH Christian

(jusqu'au 01.01.2019)

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Madame Karine Beaubrun-Giry qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse. Merci pour vos précieux conseils, votre aide à rédiger cette thèse et votre disponibilité.

Je remercie également Madame Marylène Viana d'avoir accepté de présider mon jury. Je vous adresse ma sincère reconnaissance.

J'exprime toute ma gratitude à Madame Bernadette Girol de participer à mon jury. Merci pour le temps précieux que vous m'accordez.

Mes sincères remerciements au Docteur Jean Maclouf pour ses conseils avisés.

Merci enfin à mes parents pour leur soutien et leur patience.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Liste des enseignants.....	4
Remerciements	7
Droits d’auteurs	8
Table des matières.....	9
Table des illustrations.....	11
Table des tableaux	13
Liste des abréviations.....	14
Introduction	17
I. Les perturbateurs endocriniens	19
I.1. Définition.....	19
I.2. Historique et découverte	21
I.2.1. Le cas du DDT (dichlorodiphényltrichoroéthane)	21
I.2.2. La féminisation des alligators du lac Apopka	22
I.2.3. Le scandale du Distilbène®.....	23
I.2.4. Le colloque de Wingspread	24
I.2.5. Prise de conscience générale.....	25
I.3. Les particularités des perturbateurs endocriniens	26
I.3.1. Relation dose-effet	26
I.3.2. Effet cocktail	28
I.3.3. Fenêtre d’exposition	30
I.3.4. Effet transgénérationnel.....	31
I.4. Leurs sources d’exposition.....	33
I.4.1. Air intérieur	33
I.4.2. Pesticides	33
I.4.3. Alimentation.....	34
I.4.4. Les médicaments	38
I.4.5. Les cosmétiques	39
I.5. Quelques conseils pour limiter l’exposition aux perturbateurs endocriniens	39
II. Le système endocrinien et les effets des perturbateurs endocriniens	41
II.1. Le système endocrinien	41
II.1.1. Classification chimique des hormones.....	41
II.1.2. Classification fonctionnelle des hormones : mode d’action	43
II.1.3. Les glandes endocrines.....	44
II.2. Mode d’action et effets chez l’Homme.....	46
II.2.1. Mode d’action	46
II.2.2. Effets des perturbateurs endocriniens	46
III. Les cosmétiques et les perturbateurs endocriniens	84
III.1. Qu’est-ce qu’un cosmétique ?.....	84
III.1.1. Définition	84
III.1.2. Les ingrédients	85
III.1.3. Étiquetage	87
III.1.4. Mise sur le marché	90

III.1.5. Surveillance.....	91
III.2. Les perturbateurs endocriniens avérés retrouvés dans les cosmétiques.....	92
III.2.1. Les conservateurs	92
III.2.2. Les filtres ultraviolets	99
III.2.3. Les phtalates	102
III.2.4. L'hydroxytoluène butylé (BHT).....	104
III.2.5. Le résorcinol.....	105
III.3. Les produits suspectés perturbateurs endocriniens retrouvés dans les cosmétiques	106
III.3.1. Le phénoxyéthanol	106
III.3.2. L'hydroxyanisole butylé (BHA).....	108
III.3.3. Le cyclopentasiloxane	108
III.3.4. Le salicylate de benzyle.....	109
III.4. Comment choisir son cosmétique ?	110
III.4.1. Les cosmétiques naturels et biologiques : une meilleure option ?.....	110
III.4.2. Les cosmétiques maison	117
III.4.3. Les applications mobiles évaluant les cosmétiques	118
III.4.4. Les classements réalisés par l'UFC-Que choisir.....	121
III.5. Quelques conseils pour limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens présents dans les cosmétiques	124
Conclusion	125
Bibliographie	127
Serment De Galien.....	151

Table des illustrations

Figure 1 : Formule chimique du DDT	22
Figure 2 : Formule chimique du dicofol.....	23
Figure 3 : Formule chimique du DDE.....	23
Figure 4 : Formule chimique de l'estradiol	23
Figure 5 : Formule chimique du diéthylstilbestrol	23
Figure 6 : Comparaison courbes dose-réponse monotone et non-monotones	27
Figure 7 : Etude de l'évolution du taux de testostérone en fonction de l'exposition au DEHP	27
Figure 8 : Etude de l'effet cocktail.....	29
Figure 9 : Périodes de développement de l'être humain	30
Figure 10 : Phénomènes de bioaccumulation et bioamplification.....	35
Figure 11 : Les isoflavones.....	36
Figure 12 : Les lignanes	36
Figure 13 : Les coumestans	36
Figure 14 : Les hormones stéroïdes	42
Figure 15 : Les hormones aminées	43
Figure 16 : Localisation des glandes endocriniennes	45
Figure 17 : Le système hypothalamo-hypophysaire.....	47
Figure 18 : Le fonctionnement du système endocrinien.....	48
Figure 19 : Les testicules.....	49
Figure 20 : Syndrome de dysgénésie testiculaire	51
Figure 21 : Différents types d'hypospadias	52
Figure 22 : La cryptorchidie	53
Figure 23 : Évolution de la concentration spermatique entre 1935 et 1990.....	54
Figure 24 : Évolution de la concentration spermatique en fonction de l'origine géographique	54
Figure 25 : Incidence du cancer du testicule en Europe	56
Figure 26 : Incidence de nouveaux cas de cancer du testicule entre 2008 et 2010	56
Figure 27 : Appareil génital de la femme	59
Figure 28 : Le cycle ovarien.....	61
Figure 29 : Origines de la puberté précoce.....	62
Figure 30 : La thyroïde	67
Figure 31 : Formule chimique de la T3	67

Figure 32 : Formule chimique de la T4	67
Figure 33 : Formule chimique des PBDE.....	70
Figure 34 : Le pancréas.....	71
Figure 35 : L'épiphyse	77
Figure 36 : Les parathyroïdes.....	78
Figure 37 : Le thymus.....	79
Figure 38 : Les surrénales	80
Figure 39 : Le système rénine-angiotensine-aldostérone	81
Figure 40 : Symbole PAO.....	87
Figure 41 : Symbole DDM	87
Figure 42 : Logo informations jointes au produit	87
Figure 43 : Les pictogrammes de danger	88
Figure 44 : Les logo des différents types de plastiques utilisés pour l'emballage	89
Figure 45 : Formule chimique des parabènes.....	92
Figure 46 : Formule du triclosan	95
Figure 47 : Formule des benzophénones	99
Figure 48 : Le 4-MBC	100
Figure 49 : L'octyl méthoxycinnamate.....	101
Figure 50 : Structure des phtalates.....	103
Figure 51 : Le BHT	104
Figure 52 : Le résorcinol.....	105
Figure 53 : Formule chimique du phénoxyéthanol	106
Figure 54 : Le BHA.....	108
Figure 55 : Le cyclopentasiloxane	108
Figure 56 : Le salicylate de benzyle.....	109
Figure 57 : Ecocert biologique	113
Figure 58 : Ecocert écologique	113
Figure 59 : Certification Qualité France	114
Figure 65 : Avis de Yuka sur un dentifrice Fluocaril	120
Figure 66 : Avis de INCI Beauty sur un vernis Essie.....	121
Figure 67 : Les évaluations de Que Choisir	123

Table des tableaux

Tableau 1 : Perturbateurs endocriniens retrouvés dans l'air intérieur	33
Tableau 2 : Pesticides et perturbateurs endocriniens	34
Tableau 3 : Les hormones hypothalamo-hypophysaires.....	48
Tableau 4 : Les perturbateurs endocriniens et la baisse de la qualité du sperme	55
Tableau 5 : Etudes sur le lien entre les bouffées de chaleur et la consommation de soja	66
Tableau 6 : Évolution du spectre des troubles autistiques	76
Tableau 7 : Les cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction.....	86
Tableau 8 : Noms scientifiques et formules des principaux parabènes.....	93
Tableau 9 : Les benzophénones	99
Tableau 10 : Les phtalates retrouvés en cosmétologie	103
Tableau 11 : Alternatives proposées par la cosmétique biologique face aux ingrédients controversés.....	111
Tableau 12 : Les exigences des différents labels	115

Liste des abréviations

ACTH : Adrénocorticotrophine
ADH : Hormone Antidiurétique
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMPc : Adénosine Monophosphate Cyclique
ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARN : Acide ribonucléique
ATP : Adénosine Triphosphate
BHA : Hydroxyanisole Butylé
BHT : Hydroxytoluène Butylé
BPA : Bisphénol A
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIR : *Cosmetic Ingredient Review*
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer
CMR : Cancérogènes, Mutagènes, toxiques pour la Reproduction
COFRAC : Comité Français d'Accréditation
CoRAP : Plan d'action continu communautaire
CPNP : *Cosmetics Products Notification Portal*
CREDO : *Cluster of Research into Endocrine Disruption in Europe*
CRF : Corticolibérine
CSSC : Comité Scientifique européen de la Sécurité des Consommateurs
CSST : Comité Scientifique Spécialisé Temporaire
D5 : Cyclopentasiloxane
DDE : Dichlorodiphényldichloroéthylène
DDM : Date de Durabilité Minimale
DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane
DEHP : Di(2-éthylhexyl) phtalate
DES : Diéthylstilbestrol
DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DHEA : Déhydroépiandrostérone
DHI : *Danish Hydrolic Institute*
DI : Direction de l'Inspection
DIP : Dossier d'Information Produit
DJA : Dose Journalière Admissible
DMTCOS : Direction des dispositifs Médicaux Thérapeutiques et des Cosmétiques
DT2 : Diabète de Type 2

ECHA : *European Chemicals Agency*
EE : Éthinyl-œstradiol
EGPhE : Éthylène glycol phényléther
EI : Effet Indésirable
EIG : Effet indésirable Grave
EPA : *Environmental Protection Agency*
FEBEA : Fédération des Entreprises de la Beauté
FIPAR : Fédération des Industries de la Parfumerie
FSH : Hormone folliculostimulante
GH : Hormone de croissance
GnRH : Gonadotropin Releasing Hormon
IGF-1 : *Insulin-like Growth Factor-1*
IMC : Infirmité Motrice Cérébrale
IMC : Indice de Masse Corporelle
INC : Institut National de la Consommation
INCa : Institut National du Cancer
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
INVS : Institut de Veille Sanitaire
LH : Hormone lutéinisante
MCIT : Méthylchloroisothiazolinone
MIT : Méthylisothiazolinone
MSH : Hormone mélanotrope
OCDE : Organisation de Coordination et Développement Économiques
OGM : Organismes Génétiquement Modifiés
OMC : Octyl Méthoxycinnamate
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odds Ratio
PAO : Période Après Ouverture
PBDE : Polybromodiphényléthers
PBO : Pipéronyl butoxide
PCB : Polychlorobiphényles
PEG : Polyéthylène Glycol
PET : Polyéthylène téréphtalate
PFC : Composés Perfluorés
PNRPE : Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens
PNSE-3 : Troisième Plan National Santé Environnement
POP : Polluants Organiques Persistants
PPCI : Puberté Précoce Centrale Idiopathique
PR : Personne Responsable
PRL : Prolactine
PST3 : Troisième Plan Santé au Travail
PVC : Polychlorure de vinyle
SCCP : *Scientific Committee on Consumer Products*
T3 : Triiodothyronine

T4 : Tétraiodothyronine
TDS : *Testicular dysgenesis syndrome*
TRH : *Thyrotrophin Releasing Hormon*
TSA : Troubles du Spectre Autistique
TSH : Thyréostimuline
UE : Union Européenne
UV : Ultra-violets
UVA : Ultra-violets A
UVB : Ultra-violets B
4-MBC : 4-méthylbenzylidène camphre

Introduction

Les perturbateurs endocriniens font régulièrement la une ou de simples articles dans la presse. On peut trouver par exemple celui de L'Obs de février 2018 « *Des perturbateurs endocriniens dans le maquillage pour enfants ?* »¹ ou celui de Marianne de février 2019 « *Peur sur les couches* »². Des ouvrages au titre alarmant essaient de mettre en garde le public parmi lesquels « *Perturbateurs endocriniens : ils sont partout ! : comment les éviter pour préserver sa santé ?* »³ de Valérie Foussier ou alors « *Perturbateurs endocriniens : la menace invisible* »⁴ de Marine Jobert et François Veillerette, préfacé par Nicolas Hulot. On peut aussi également citer le succès populaire des conférences sur ce sujet en particulier celles du Docteur Maclouf⁵. Les associations de consommateurs se sont elles-aussi appropriées le sujet : UFC-Que choisir a publié une enquête sur les cosmétiques en juin 2019 « *Sains ou toxiques ? Faites le tri !* » ou 60 millions de consommateurs en mai 2017 « *Perturbateurs endocriniens : nos enfants contaminés* ». Cette dernière associée à l'INC (Institut National de la Consommation) a même lancé une pétition en ligne en juillet 2019 afin d'établir un « *Ménag'Score* », un étiquetage sur la toxicité des produits ménagers, parmi lesquels on peut trouver certains perturbateurs endocriniens. Cette médiatisation a sensibilisé la population aux dangers de ces composés hormonalement actifs.

Face à une inquiétude croissante, les consommateurs sont de plus en plus attirés par les produits naturels et biologiques, notamment dans le domaine des cosmétiques. Parfois ils vont même jusqu'à rejeter tout produit d'hygiène et de beauté. Limiter l'utilisation de cosmétiques devient même à la mode avec l'émergence de nouveaux concepts comme le « *no poo* », abréviation de « *no shampoo* » qui consiste à se laver les cheveux sans utiliser de shampoing, et même le « *cleansing reduction* » qui consiste à se laver uniquement les zones odorantes une fois par jour et le reste du corps uniquement une fois par semaine. Certaines personnes effectuent même des jeûnes cosmétiques afin de retrouver une peau saine. Cette méfiance est-elle justifiée ?

Le pharmacien d'officine est donc de plus en plus confronté aux interrogations du public. Il doit donc parfaire ses connaissances afin d'y répondre.

¹ « *Des perturbateurs endocriniens dans le maquillage pour enfants ?* », Nouvel Obs article du 12/02/2018

² « *Peur sur les couches* », Marianne, article du 09/02/2019, écrit par Etienne Girard et Laurent Valdiguié

³ « *Perturbateurs endocriniens : ils sont partout ! : comment les éviter pour préserver sa santé ?* » de Valérie Foussier aux éditions J.Lyon à Paris en 2017

⁴ « *Perturbateurs endocriniens : la menace invisible* » de Marine Jobert et François Veillerette aux éditions Buchet-Chastel à Paris en 2015

⁵ Voir par exemple l'article du Populaire du Centre du 8 avril 2018

Pour cela, intéressons-nous aux perturbateurs endocriniens et à leurs multiples effets sur la santé et enfin à ceux présents dans les cosmétiques.

I. Les perturbateurs endocriniens

La présence des perturbateurs endocriniens parmi une multitude d'autres composés chimiques nocifs dans notre environnement est une réalité. Notre exposition à de tels produits est liée aux avancées technologiques et aux innovations dans les domaines de l'industrie et de la recherche depuis la moitié du XX^{ème} siècle.

Aujourd'hui, ils ont envahi notre quotidien et il paraît difficile d'éviter toutes sources d'exposition.

Il faut donc définir tout d'abord ce terme, présenter les différentes étapes de la prise de conscience de leurs effets négatifs, puis analyser leurs particularités et répertorier les différentes sources d'exposition. Enfin, quelques conseils afin de limiter cette exposition seront donnés.

I.1. Définition

Si l'existence des perturbateurs endocriniens fait maintenant consensus, leur définition est actuellement toujours en débat. Cette dernière est pourtant particulièrement importante puisqu'elle permet d'établir les critères d'identification de ces substances et par la suite de les inclure dans les réglementations. L'établissement et l'approbation générale de cette définition constituera le premier pas dans la guerre contre ces composés sujets à discorde.

Le terme de perturbateur endocrinien a été pour la première fois utilisé en 1991 lors de la conférence de Wingspread : « *Un grand nombre de produits chimiques de synthèse libérés dans la nature, ainsi que quelques composés naturels, sont capables de dérégler le système endocrinien des animaux, y compris l'homme. Il s'agit notamment des composés organochlorés, qui, du fait de leur persistance, s'accumulent dans les chaînes alimentaires. Ceux-ci comprennent certains pesticides (fongicides, herbicides et insecticides) et produits chimiques, ainsi que d'autres produits synthétiques et certains métaux* ». (1)

La première réelle définition d'un perturbateur endocrinien est donnée lors du colloque de Weybridge en 1996 : « *Une substance étrangère à l'organisme qui produit des effets délétères sur l'organisme ou sa descendance, à la suite d'une modification de la fonction hormonale* ». Étaient représentés lors du colloque la Commission Européenne, l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Économiques), l'OMS (Organisation mondiale de la Santé) et les grandes industries chimiques européennes. (2)

L'agence américaine de protection de l'environnement (EPA) donne en 1996 une autre définition, basée sur le mode d'action des perturbateurs endocriniens : « *un agent exogène qui interfère avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme* » (Kavlock et Ankley). Cette définition ne mentionne pas l'effet délétère sur l'organisme et sur sa descendance, elle fait cependant référence au mécanisme d'action de ces composés. (3)

La même année, la Commission Européenne à l'environnement précisait la définition d'un perturbateur endocrinien comme « *une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant ainsi des effets nocifs sur la santé d'un organisme ou de ses descendants ou des sous-populations.* ». Cette définition fait à la fois mention du mécanisme et de l'existence d'un effet pathologique. Cependant, elle impose de connaître l'impact de la substance et de vérifier qu'il passe bien par le mécanisme d'altération des fonctions du système endocrinien. Or on ne connaît pas le mode d'action dans le tissu cible, on se réfère à un mode d'action prédit par des études. (4)

La définition la plus utilisée aujourd'hui est celle de l'OMS datant de 2002 : « *Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement des systèmes endocriniens et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants.* ». Cette définition limite l'identification d'un perturbateur endocrinien à un effet néfaste avéré qui interfère avec l'action hormonale. Or le lien de cause à effet est difficile à déterminer et exclut de fait de nombreuses substances. (2)

En juillet 2017, la Commission Européenne a ajouté une notion importante, celle de perturbateur endocrinien présumé. La définition de l'OMS de 2002 a donc été complétée : « *un perturbateur endocrinien potentiel est une substance (ou un mélange) exogène, possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, ou chez ses descendants ou au sein de (sous-)population* ». (5)

Cependant, trois mois plus tard, le Parlement Européen a posé son veto sur cette nouvelle définition. Selon lui, cette définition est trop laxiste et elle propose « *d'exempter certaines substances volontairement conçues pour s'attaquer au système endocrinien d'un organisme* ». En effet, la Commission Européenne avait établi une dérogation qui permettait aux pesticides d'être exclus cette liste alors que le rôle de ces substances est justement d'être des perturbateurs endocriniens ! (6)

En décembre 2017, les critères d'identification définis par la Commission Européenne sont adoptés par les agences européennes. Ils concernent uniquement les biocides et

les pesticides. Selon ces critères, un perturbateur endocrinien doit répondre à trois conditions :

- effet indésirable chez un organisme ou ses descendants
- mode d'action de type hormonal
- lien entre l'effet indésirable et le mode d'action hormonal. (7) (8)

Il reste donc toujours le problème des preuves extrêmement difficiles à obtenir concernant le mode d'action. De plus ce texte ne fait pas mention des critères concernant les composés présents dans les cosmétiques, les emballages plastiques ou les jouets. (9) (10)

Ces critères d'identification étaient promis par Bruxelles pour 2013, ils ont été finalement adoptés avec quatre ans de retard. La Commission Européenne a même été condamnée par le tribunal de l'Union Européenne en décembre 2015 pour son immobilisme. (8) (11)

La nouvelle définition des perturbateurs endocriniens se fait encore attendre. On se rend toutefois compte que le mode d'action de ces composés chimiques fait consensus : à la différence d'une substance toxique qui agit rapidement, le perturbateur endocrinien agit par un jeu complexe du système hormonal. Cependant on ne sait pas si cette perturbation aboutit forcément à des effets délétères sur l'organisme et/ou sa descendance.

I.2. Historique et découverte

Les perturbateurs endocriniens font partie de notre quotidien depuis fort longtemps. Les phtalates, perturbateurs endocriniens reconnus, sont synthétisés en 1836. Au cours du XX^{ème} siècle, de nombreux nouveaux composés font leur apparition : c'est le cas du vinyle et du bisphénol A, largement utilisés dans le secteur industriel, mais aussi dans le secteur agricole et médical avec l'utilisation du diéthylstilbestrol. (12) Ce n'est que plusieurs années plus tard qu'on se rend compte que ces nouveaux composés ont une action hormonale, nocive pour la santé humaine et animale.

I.2.1. Le cas du DDT (dichlorodiphényltrichoroéthane)

Le premier cri d'alarme est lancé en 1962 par Rachel Carson, une biologiste américaine, dans son livre *Printemps silencieux*. Elle déplore la raréfaction des oiseaux dans son pays : « *Par un beau matin de printemps, vous marchez dans la campagne le nez au vent à l'affût de sensations nouvelles. De fines feuilles, vert tendre, remplacent peu à peu les bourgeons ; la nature s'éveille, mais aucun chant*

d'oiseau ne vient chatouiller vos tympans. Les oiseaux ne sont pas atteints de mutisme, ni n'ont perdu le goût de chanter. [...] Ils ont tout bonnement disparu ».

Elle découvre que l'utilisation généralisée de pesticides organochlorés et notamment le DDT, largement utilisé dans le monde entier pour lutter contre le paludisme et le typhus, a entraîné des troubles majeurs de la reproduction chez les oiseaux, il induit un amincissement de la coquille des œufs et donc un taux anormalement élevé d'œufs brisés dans les nids.

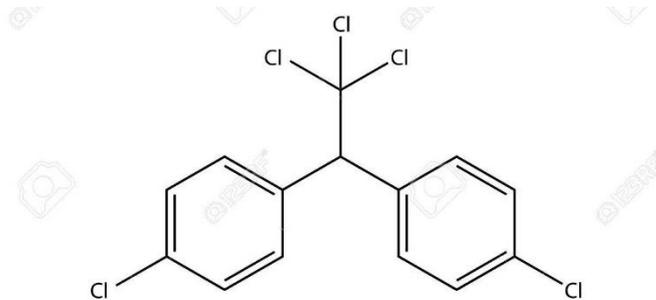


Figure 1 : Formule chimique du DDT (13)

Le livre rencontre un succès immense et déclenche une prise de conscience générale qui est à l'origine de la création de L'Agence américaine de Protection de l'Environnement (l'EPA) en 1970. (14) (15)

Le DDT est interdit d'utilisation en 1971 en France et en 1972 aux États-Unis. Il est cependant toujours utilisé dans les pays tropicaux afin de lutter contre les maladies transmises par les moustiques, faute d'alternative efficace. (14) (16) (17)

I.2.2. La féminisation des alligators du lac Apopka

Dans les années 1980, un zoologiste, Louis Guillette, et son équipe s'intéressent au système de reproduction des alligators. Ils constatent que les alligators du lac Apopka se reproduisent beaucoup moins que leurs congénères vivant dans les lacs voisins et ils trouvent un nombre anormalement élevé de mâles ayant des malformations testiculaires ou un micropénis. Ils découvrent alors que leur taux d'hormones mâles est particulièrement bas et qu'il ne permet pas le développement normal de leurs organes génitaux.

Ils établissent le lien entre ces anomalies et la présence de différents pesticides organochlorés, rejetés en quantité importante dans les eaux du lac : on y trouve le dicofol (substance proche du DDT) et le DDE (dichlorodiphényldichloroéthylène, qui est le produit de la transformation du DDT dans l'organisme).

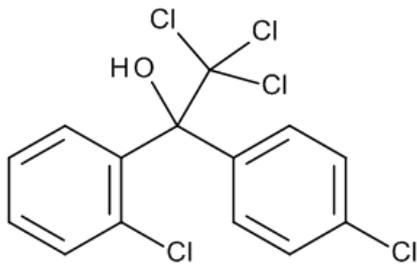


Figure 2 : Formule chimique du dicofof

(18)

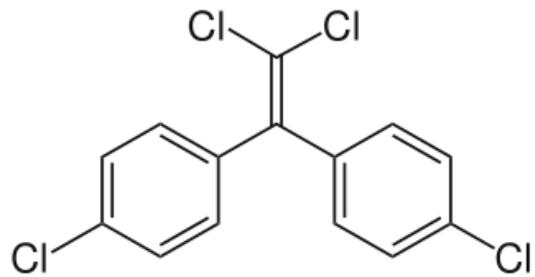


Figure 3 : Formule chimique du DDE

(19)

Les alligators du lac avaient des taux de DDE dans le sang 10 à 20 fois plus élevés que les animaux des lacs voisins, et leurs œufs en renfermaient 100 fois plus. Des études ont montré que le DDE a une action féminisante en agissant comme un œstrogène. Il inhibe aussi les androgènes ce qui explique que les caractères sexuels masculins des alligators soient peu exprimés et que leur taux de testostérone soit faible. Le DDE semble bien responsable de la féminisation de ces animaux. (14) (20) (21)

I.2.3. Le scandale du Distilbène®

Les premières observations chez l'Homme se font en 1971. Arthur L. Berst, un gynécologue américain, lève l'alerte sur le diéthylstilbestrol (ou DES), commercialisé sous le nom de Distilbène®. Ce médicament, largement prescrit de manière erronée aux femmes enceintes afin d'éviter les fausses couches spontanées (il n'avait en réalité aucune efficacité puisqu'il était aussi efficace qu'un placebo), était en réalité un composé œstrogénique de synthèse, reconnu par l'organisme comme étant un œstrogène. (14)

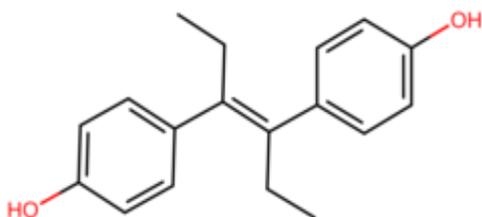


Figure 5 : Formule chimique du diéthylstilbestrol

(22)

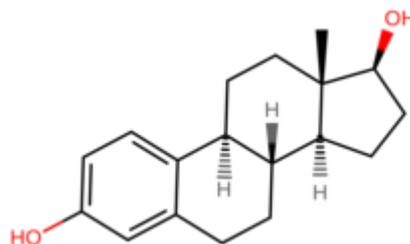


Figure 4 : Formule chimique de l'estradiol

(22)

De nombreuses anomalies génitales sont apparues dans les décennies suivant les premières prescriptions parmi les enfants nés de mère ayant pris du DES pendant la grossesse :

- chez les filles : malformations des organes reproducteurs à la naissance (utérus « en T »), formes rares de cancer du vagin et de la vulve (adénocarcinome à cellules claires), cancer du sein, nombreux cas de stérilité et ménopause précoce.
- chez les garçons : sténoses et malformations de l'urètre (hypospade), testicules non descendus (cryptorchidie), atrophie testiculaire, kystes de l'épididyme.

Cependant les méfaits de ce médicament ne se limitent pas à la génération exposée in utero. Actuellement, on note que les petits-enfants nés de ces femmes sont également touchés et exposés aux mêmes risques cités précédemment. Les malformations génitales touchant les filles ne sont plus présentes mais on note cependant une augmentation du nombre d'infirmes moteurs cérébraux, qui pourrait être liée à un taux plus élevé de naissance prématurées. (14) (23)

Le DES n'est plus utilisé chez la femme enceinte à partir de 1971 aux États-Unis. En France ce n'est qu'en 1977, après la naissance de 160 000 enfants dont la mère avait pris ce médicament, qu'une décision analogue a été prise. Il est en revanche toujours utilisé dans notre pays pour le traitement du cancer de la prostate. (14) (24)

Les actions judiciaires contre les laboratoires UCB-Pharma et Novartis qui ont commercialisé ce médicament sont encore en cours. Des femmes ont déjà obtenu gain de cause, notamment en France et aux États-Unis. Cependant, devant les procédures judiciaires extrêmement lourdes, peu de victimes se sont lancées dans cette bataille. (25) (26)

I.2.4. Le colloque de Wingspread

Jusqu'aux années 1990, les signaux d'alerte se multiplient et les scientifiques commencent à établir un lien entre ces phénomènes évoqués ci-dessus. En juillet 1991, se tient le colloque de Wingspread dans le Wisconsin aux États-Unis, organisé par Theo Colborn, épidémiologiste américaine. Il réunit une vingtaine de scientifiques de disciplines différentes.

Ils supposent qu'il existe un lien entre les altérations de la reproduction chez les animaux et celles observées chez l'Homme. Ils se demandent si certains polluants chimiques ne pourraient pas agir comme le DES et entraîner les mêmes types d'effets indésirables.

Ce sont les premiers à évoquer l'action mimétique des hormones naturelles par des produits chimiques et à parler de perturbateurs endocriniens.

A l'issue de ce colloque est publiée la Déclaration de Wingspread, point de départ sur la recherche sur ces produits. (1)

I.2.5. Prise de conscience générale

Si le terme de perturbateur endocrinien est inventé en 1991, ce sont deux publications qui vont donner au débat sa publicité actuelle.

Tout d'abord, en 1996 Niels-Erik Skakkebaek et Jorma Toppari et un groupe de chercheurs internationaux publient un rapport « *Men reproductive health and environmental xenoestrogens* » demandé par le ministère danois dans lequel ils font le point sur le rôle des produits chimiques présents dans l'environnement et ayant des effets œstrogéniques sur les altérations de la reproduction masculine.

Les scientifiques partent du constat que dans les années 1990 la qualité du sperme a diminué en Belgique, au Danemark, en France et en Grande-Bretagne. De plus, durant cette période, l'incidence du cancer des testicules, de l'hypospadias et de la cryptorchidie a augmenté. Des effets similaires peuvent également s'observer chez les animaux. Les auteurs de l'étude suggèrent alors que l'exposition du fœtus masculin à des taux anormalement élevés d'œstrogènes peut entraîner ces troubles par la suite d'une contamination de leur environnement par des composés hormonalement actifs. (27)

La deuxième publication est le livre *Our stolen future*, écrit par Theo Colborn en 1996. Bénéficiant d'une préface d'Al Gore, alors vice-président des États-Unis et d'un sous-titre choc « Comment nous mettons en danger notre fertilité, notre intelligence et notre survie ? », cet ouvrage a un retentissement mondial. L'auteure examine les menaces pour la santé et l'environnement causées par les perturbateurs endocriniens. Ce livre raconte la découverte de ces molécules, comment elles fonctionnent et comment on peut s'en protéger. Theo Colborn utilise un langage clair et simple, accessible à tous afin d'atteindre un large public. (28)

Ces deux écrits ont permis de sensibiliser la population ainsi que les décideurs aux dangers de ces produits. Les perturbateurs endocriniens sont ainsi devenus une préoccupation croissante quant à l'orientation de la recherche et l'évolution de la réglementation des produits chimiques.

La première conférence organisée en France par l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) a eu lieu en novembre 1996 à Aix-les-Bains. Celle-ci avait pour objet la question de la fertilité masculine. Organisée par Bernard Jégou, elle réunit une grande partie des spécialistes mondiaux de la question. (29) Au cours de cette conférence, les scientifiques confrontent leurs opinions sur le sujet, les stratégies et les méthodologies de recherche. (30)

Le mois suivant, une réunion plus institutionnelle est organisée par la Commission Européenne à Weybridge. Elle a pour but d'évaluer les impacts potentiels de la

perturbation endocrinienne sur la vie humaine et animale et d'établir un plan pour les futures activités de recherche et de surveillance dans ce domaine. Cette réunion lance un appel à une action publique afin de réduire l'exposition du public à ces substances. (30)

Sous la pression de l'opinion publique, la politique se saisit alors de la question. En octobre 1998, le Parlement Européen invite la Commission Européenne à prendre des mesures concernant les perturbateurs endocriniens. En décembre 1999, elle publie une « Stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens » qui veut à la fois identifier le problème, ses causes et ses conséquences mais aussi de mettre en œuvre des mesures afin de répondre rapidement et efficacement à ce problème. (30)

La prise de conscience du phénomène des perturbateurs endocriniens par les scientifiques et par le public est donc un fait récent qui date d'une vingtaine d'année. C'est un délai court pour saisir toute l'ampleur d'une question aussi complexe.

I.3. Les particularités des perturbateurs endocriniens

I.3.1. Relation dose-effet

Les principes de la toxicologie actuelle reposent depuis des siècles sur les théories de Paracelse, médecin du XVI^{ème} siècle. Selon lui : « tout est poison, rien n'est poison : c'est la dose qui fait le poison ». La relation entre l'effet et la dose est pour lui linéaire, plus la dose absorbée d'un produit chimique est élevée, plus l'effet est important, ainsi que la probabilité d'un effet indésirable.

Cependant, les perturbateurs endocriniens ne répondent pas à ce principe et bousculent les fondamentaux de la toxicologie et les théories de Paracelse sont désormais caduques. En effet, l'exposition à de très faibles doses de perturbateurs endocriniens peut produire des effets plus importants qu'à dose plus élevée. On parle de courbes dose-réponse non monotones, qui peuvent être en forme de U ou de U inversé. (31)

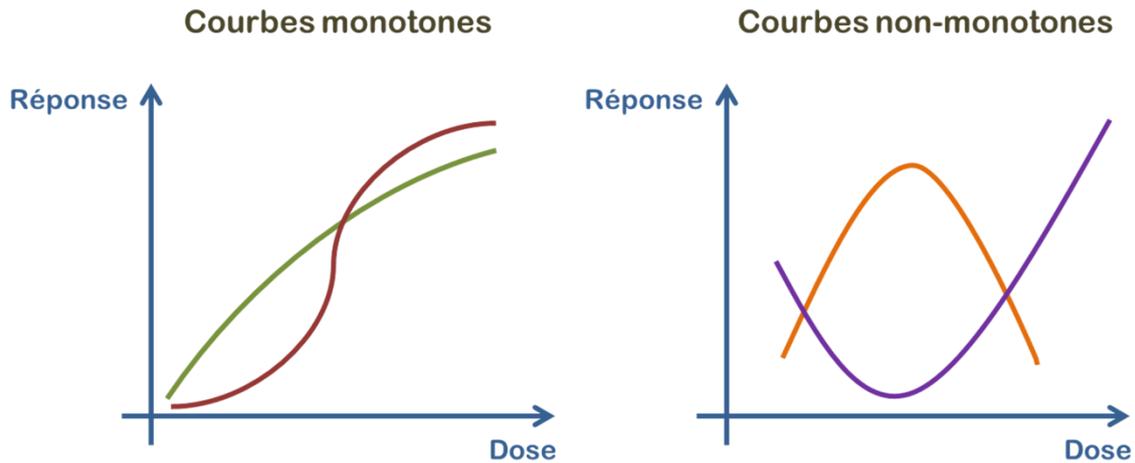


Figure 6 : Comparaison courbes dose-réponse monotone et non-monotones (32)

Des études ont permis de démontrer que certains perturbateurs endocriniens possèdent une courbe dose-réponse non monotone. Une étude réalisée par Rylee Phuong Do *et al.* en 2012 mesure les effets d'une exposition *in utero* au DEHP (di(2-éthylhexyl) phtalate) sur le taux de testostérone. Le DEHP est un phtalate, très utilisé comme plastifiant. Il est omniprésent dans notre atmosphère.

Les scientifiques ont fait absorber à des souris enceintes des doses de DEHP allant de 0,5 à 500 000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ du 9^{ème} au 18^{ème} jour de grossesse. Les mères et leurs foetus mâles ont été examinés lors du 18^{ème} jour. Les résultats ont montré une relation non monotone entre l'exposition à ce perturbateur endocrinien et le taux de testostérone : en effet la réponse maximale a été observée pour une dose les plus faibles, de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$. (33)

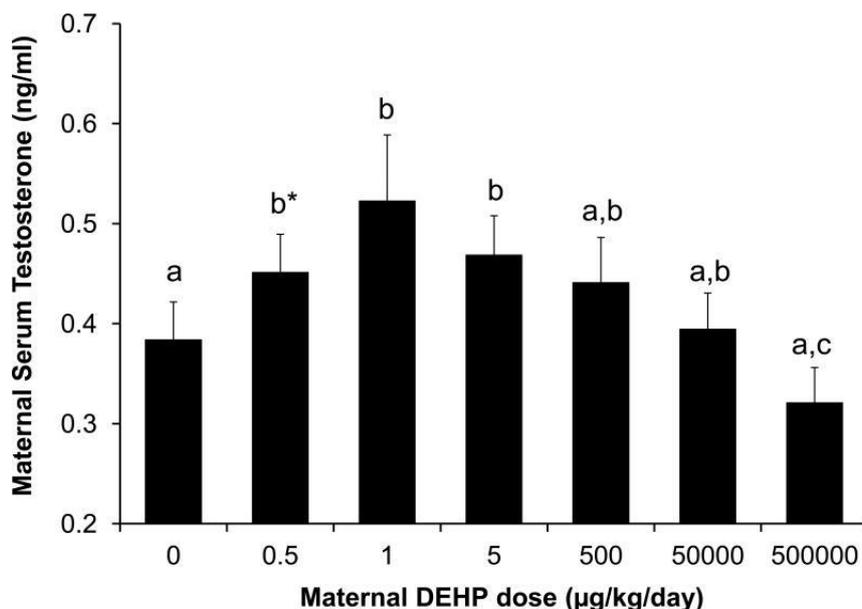


Figure 7 : Etude de l'évolution du taux de testostérone en fonction de l'exposition au DEHP (33)

Malgré des études qui montrent la relation dose-effet non monotone de certains perturbateurs endocriniens, cette idée ne fait actuellement pas consensus. En effet, cette théorie peut paraître difficile à admettre : qu'un produit perturbateur endocrinien puisse avoir un effet à très faible dose, cela paraît possible, mais que l'effet puisse diminuer quand la dose augmente, est-ce bien réaliste ?

De plus, ces relations non monotones n'ont été recherchées que sur les composés chimiques les plus étudiés. Cette théorie nécessite donc d'être approfondie, d'autant plus qu'elle remet en cause le principe de DJA (Dose Journalière Admissible) qui correspond à la quantité de substance chimique que peut ingérer un organisme par jour sans aucun risque appréciable sur sa santé.

I.3.2. Effet cocktail

L'effet cocktail est le terme employé pour désigner les effets pouvant affecter la santé humaine lors d'une exposition simultanée à plusieurs substances chimiques. Si l'on est exposé en même temps à plusieurs composés chimiques différents, cela peut théoriquement renforcer les effets nocifs de chaque substance ou produire des effets inattendus.

Le problème est qu'actuellement les substances sont étudiées de manière isolée : on peut ainsi connaître la toxicité d'une substance et faire des recommandations sur les doses à ne pas dépasser. Or cette méthodologie ne permet pas de connaître les interactions entre plusieurs substances. De plus, il existe un nombre considérable de molécules qu'il faudrait étudier les unes avec les autres afin d'étudier leur risque combiné ce qui relève de l'impossible. (34)

Une étude de 2017 réalisée par Gaudriault *et al.* cherche à prouver cet effet cocktail chez les humains. Pour cela, les scientifiques s'intéressent à la perturbation endocrinienne des androgènes dans les testicules de fœtus humain par certains composés chimiques. Tout d'abord, ils testent 27 substances chimiques individuellement puis en sélectionnent 11 afin de les tester en tant que mélanges. Parmi les anti-androgènes on trouve : les bisphénols A (BPA) et S, le kétoconazole, le clomiphène, la théophylline, le prochloraze, le propiclonazole, l'imazalil, le bitertanol, l'acide valproïque et la chlordécone.

Les mélanges étudiés sont composés de 4 à 8 anti-androgènes différents et ils contiennent tous du BPA. Les chercheurs ont conclu que les mélanges d'anti-androgènes inhibent la synthèse de testostérone dans les testicules de manière plus importante que les composés étudiés seuls. De plus, les résultats étaient plus prononcés lorsque les mélanges étaient composés de 8 produits au lieu de 4. (35)

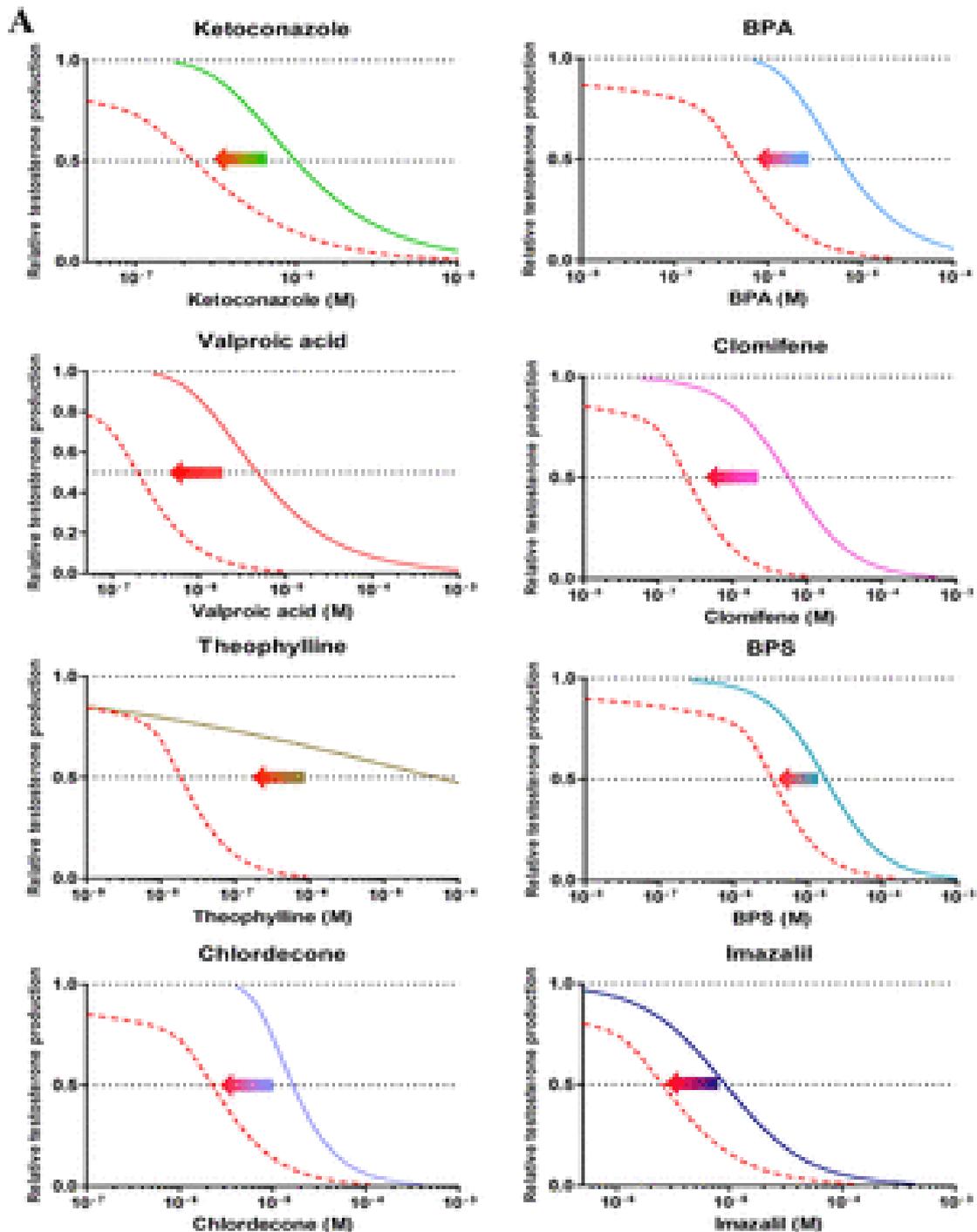


Figure 8 : Etude de l'effet cocktail (35)

Les courbes de droite correspondent à la relation dose-effet avec les composés seuls, les courbes de gauche montrent la relation dose-effet avec les composés associés avec 7 autres anti-androgènes. On note donc que les effets sur la production de testostérone sont obtenus avec de plus faibles taux d'anti-androgènes lorsque ceux-ci sont en association.

I.3.3. Fenêtre d'exposition

Une autre difficulté concernant l'étude des perturbateurs endocriniens tient aux périodes de vulnérabilité des êtres vivants face au risque toxique. En effet, l'organisme ne subit pas les mêmes effets quand le contact a lieu à différents moments de sa vie : il est plus sensible lors de la vie *in utero*, pendant l'enfance et lors de la puberté.

Lors de ces périodes, les organes se développent petit à petit sous l'influence des hormones, c'est pourquoi il faut être particulièrement vigilant à l'exposition aux perturbateurs endocriniens à ces moments-là :

- lors de la **vie prénatale** : le fœtus n'est pas capable de mettre en place un système de régulation hormonale. Les hormones déterminent le sexe et le développement des organes. Des perturbateurs endocriniens pourraient alors prendre la place de ces hormones.
- lors de la **petite enfance** : la croissance de tout l'organisme de l'enfant est sous contrôle hormonal. Les perturbateurs endocriniens pourraient modifier cette phase de croissance et induire certaines pathologies (effets sur la reproduction et le métabolisme, pathologies cardiovasculaires ...)
- au cours de la **puberté** : la puberté est contrôlée par les hormones sexuelles. Certains perturbateurs endocriniens pourraient avoir un rôle dans certaines problématiques telles qu'une puberté précoce ou retardée. (36) (37)

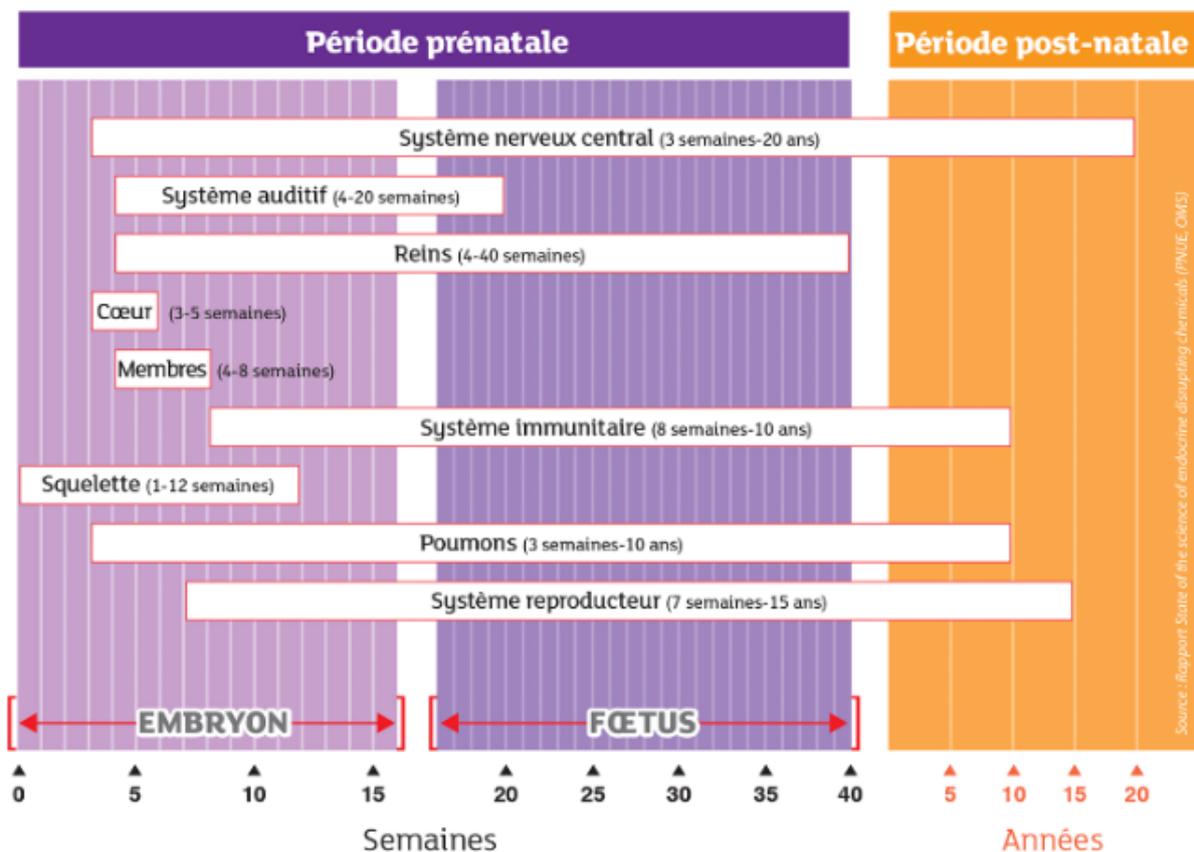


Figure 9 : Périodes de développement de l'être humain (38)

Ainsi certains perturbateurs endocriniens auraient des effets maximisés durant certaines périodes de la vie. C'est le cas du DDT : une étude récente réalisée par Barbara Cohn *et al.* et publiée en février 2019 dans le *Journal of the National Cancer Institute* montre que le moment de la première exposition au DDT a une influence sur le risque de développer un cancer du sein.

Cette étude a suivi 15 528 femmes depuis près de soixante ans en cherchant l'âge de la première exposition à ce perturbateur endocrinien, son taux durant la grossesse et l'âge du diagnostic du cancer du sein. Les chercheurs ont montré que les femmes exposées avant l'âge de 3 ans étaient celles qui avaient le plus grand risque de développer un cancer du sein avant la ménopause. Les femmes exposées pendant l'enfance et la puberté, entre 3 et 13 ans avaient un risque majoré de développer un cancer du sein avant et après la ménopause. En revanche, les femmes exposées après l'âge de 14 ans n'avaient pas de risque accru de développer un cancer du sein avant la ménopause mais après la ménopause.

Les scientifiques ont donc déduit de cette étude que l'exposition au DDT est bien associée à un risque majoré de cancer du sein, mais celui-ci ne se déclarerait pas au même moment selon la période d'exposition à ce pesticide. (39) (40)

I.3.4. Effet transgénérationnel

Les effets des perturbateurs endocriniens ne touchent pas seulement l'être vivant exposé, ils peuvent aussi avoir des effets à retardement et être transgénérationnels, c'est-à-dire sur plusieurs générations parfois lointaines.

L'exemple le plus frappant concerne une nouvelle fois le Distilbène®. Du fait de son impact médiatique, on trouve de nombreuses études qui cherchent son éventuel rôle pathologique auprès des générations non exposées directement. Nous avons vu précédemment que les femmes ayant pris ce médicament, les « mères DES » avaient un risque majoré de développer un cancer du sein et que les enfants nés de mères ayant pris ce médicament, les « filles et fils DES » ont été victimes de malformations génitales, de cancer du sein, de stérilité ... Ces enfants étaient donc exposés *in utero*. Intéressons-nous désormais aux petits-enfants de ces femmes ayant pris ce médicament lors de leur grossesse, appelés « petits-enfants DES ». Actuellement, on estime que cette 3^{ème} génération a moins de 50 ans, avec un âge moyen d'environ 22 ans. Les études concernant les enfants des « fils DES » sont très rares et ne permettent pas de conclusion. Nous nous pencherons donc sur les enfants des « filles DES » qui ont été très suivis.

- chez les filles :
 - **anomalies génitales** : en France, les générations touchées par le Distilbène® sont suivies par le Réseau DES France, fondé en 1994, qui regroupe deux anciennes associations : DES Action France et Info-DES. En 2013, ce réseau réalise l'étude DES 3^{ème} génération afin d'étudier les anomalies génitales dans cette population. Les chercheurs comparent 4406 enfants issus de « filles DES » à 6203 enfants non exposés au DES. Ils n'ont pas trouvé d'augmentation des anomalies génitales.
 - **reproduction** : une étude datée de 2006 de Titus-Ernstoff montre un léger retard dans l'apparition d'un cycle régulier (16 ans et 2 mois au lieu de 15 ans et 8 mois), ainsi que des règles plus souvent irrégulières. Cette étude met aussi en avant une augmentation des cas d'infertilité, mais elle n'est statistiquement significative que pour le groupe des personnes âgées de 30 ans et plus. Le haut risque des troubles de la fertilité et de la grossesse des « filles DES » n'est pas observé chez leurs filles. Cependant, cette cohorte est encore jeune et les recherches doivent être poursuivies.

- chez les garçons :
 - **hypospadias** : plusieurs études ont relevé un risque accru d'hypospadias chez les « petits-enfants DES » : le facteur de risque était de 5 dans l'étude de Pons de 2005 et de 4,9 dans l'étude de Brouwers en 2006. Le nombre d'hypospadias est donc modérément accru.

- chez les garçons et les filles :
 - **tumeurs** : actuellement, aucune étude ne permet de conclure à une majoration du risque de cancer dans cette population (Tournaire 2016, Titus-Ernstoff 2008).
 - **infirmité motrice cérébrale (IMC)** : l'IMC est la conséquence la plus sévère retrouvée dans cette population. L'étude française de Tournaire réalisée en 2016 relève un taux d'IMC multiplié par 10,5 par rapport au groupe témoin. Cette augmentation est corrélée à l'augmentation de la prématurité : en effet, dans cette étude 24 % des enfants sont nés prématurément.
 - **atrésie de l'œsophage** : l'étude de Titus-Ernstoff de 2010 a retrouvé une augmentation non significative de cette pathologie. L'étude française de Tournaire de 2016 a elle-aussi trouvé une augmentation de cette malformation : 16 cas dans les « petits-enfants DES » et 1 dans le groupe témoin.
 - **malformations cardio-vasculaires** : l'étude de Titus-Ernstoff évoque ce type de malformation mais sans pouvoir conclure. L'étude de Tournaire suggère une élévation de ce type d'anomalie, en particulier l'une d'entre elles, la tétralogie de Fallot. D'autres études doivent être réalisées pour conclure à ce risque. (23)

Comme nous venons le voir, le Distilbène® a encore des conséquences dans cette troisième génération, qui n'a pas été directement exposée à ce médicament. Les effets transgénérationnels touchent à la fois l'appareil génital mais aussi le reste de l'organisme. Il faut aussi noter que si les effets qui ont frappé la deuxième génération étaient sévères, ceux qui touchent la troisième génération sont mineurs. D'autres études sont en cours actuellement et ce médicament est aujourd'hui considéré comme un modèle d'étude pour les perturbateurs endocriniens.

I.4. Leurs sources d'exposition

I.4.1. Air intérieur

Contrairement à ce que l'on pourrait croire, l'air que nous respirons dans nos habitations est loin d'être pur. Il serait même huit fois plus pollué que l'air extérieur. Parmi les nombreuses substances que l'on peut retrouver se trouvent de nombreux perturbateurs endocriniens.

Tableau 1 : Perturbateurs endocriniens retrouvés dans l'air intérieur (14) (41) (42) (43)

Perturbateur endocrinien	Source d'exposition
Phtalates	Sols en PVC (polychlorure de vinyle), moquette, rideaux de douche, fenêtres en PVC, jouets
Composés perfluorés	Moquettes, canapés, textiles
Polybromodiphényléthers (PBDE)	Produits électroniques, mobilier
Hydrocarbures aromatiques polycycliques	Fumée de cigarette
Plomb	Matériel électrique et électronique
Cadmium	Matériel électrique et électronique
Alkylphénols	Détergents, plastiques

I.4.2. Pesticides

Les pesticides sont des substances utilisées pour lutter contre des organismes considérés comme nuisibles. Parmi les pesticides, se trouvent les insecticides, les fongicides, herbicides et parasitocides. Ils ont envahi notre environnement. Nombre d'entre eux sont considérés comme des perturbateurs endocriniens.

Tableau 2 : Pesticides et perturbateurs endocriniens (44)

Parasites	Pesticides perturbateurs endocriniens
Pucerons	PBO (pipéronyl butoxide), pirimicarbe, pyréthrine
Moustiques	Perméthrine, deltaméthrine, imidaclopride, thiaclopride
Puces et tiques	Perméthrine, imidaclopride, fipronil, thiaméthoxame, bioalléthrine, PBO, deltaméthrine
Insectes du potager et moisissures	Deltaméthrine, phénothrine, tétraméthrine, myclobutanil, cyperméthrine
Poux	Malathion
Acariens	Polybromodiphényléther, perméthrine
Insectes xylophages	Cyperméthrine, tétraméthrine, thiaméthoxame

Il faut aussi noter que certains pesticides qui ne sont plus utilisés ou qui sont actuellement interdits d'utilisation, peuvent encore être retrouvés dans notre environnement du fait de leur rémanence : ce sont les POP (Polluants Organiques Persistants). Ce sont des composés toxiques qui persistent dans l'environnement et s'accumulent dans nos tissus. Parmi eux on trouve les pesticides. Les eaux souterraines, les sédiments, les poussières et les sols peuvent donc être pollués par ces composés. (14)

I.4.3. Alimentation

Les perturbateurs endocriniens peuvent s'inviter dans notre assiette et l'alimentation peut devenir une source non négligeable d'exposition à ces composés. Les aliments que nous consommons peuvent avoir été contaminés par certains polluants, d'autres peuvent contenir des substances qui agissent naturellement sur notre système endocrinien, mais la contamination peut aussi venir des contenants ou ustensiles servant à la préparation des repas. (14)

I.4.3.1. Des polluants dans notre assiette

Les rejets de mercure et ses déchets dans l'environnement proviennent des centrales thermiques au charbon, des procédés industriels, de l'utilisation d'électrodes au mercure et de l'orpaillage. Ces déchets contaminent l'eau des rivières et des océans où des bactéries transforment le mercure inorganique en méthylmercure, qui se retrouve concentré dans la chaîne alimentaire. C'est le phénomène de **bioaccumulation**, qui désigne la rétention par des matériaux vivants de composés divers qui s'accumulent jusqu'à une certaine quantité sans détruite l'hôte d'accueil. Puis a lieu le phénomène de **bioamplification** qui est l'augmentation de la concentration d'un polluant au sein d'organismes de bas en haut de la chaîne trophique. (14)

Bioaccumulation

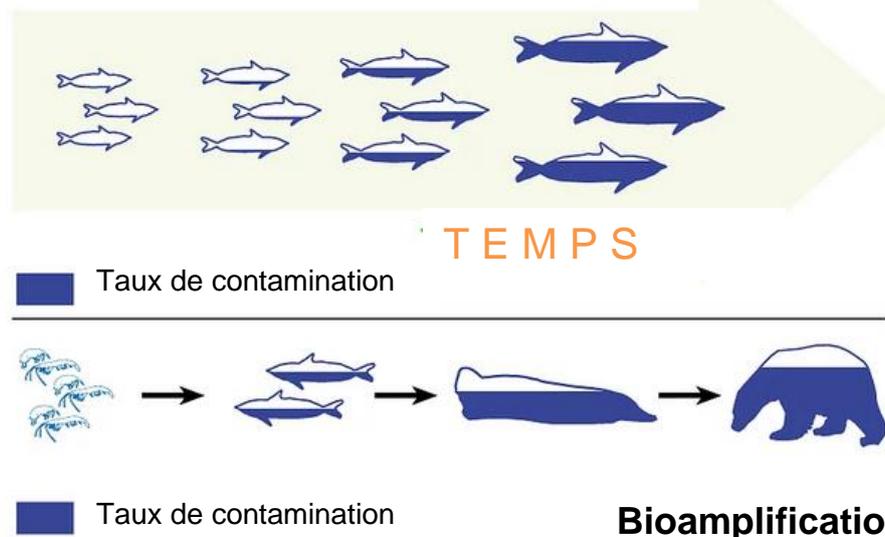


Figure 10 : Phénomènes de bioaccumulation et bioamplification (45)

Concernant les poissons, ils accumulent dans leur graisse un certain nombre de perturbateurs endocriniens, notamment le méthylmercure. Le poisson est plus contaminé que le plancton dont il se nourrit, et son prédateur le sera davantage et ainsi de suite. C'est donc le prédateur qui est tout en haut de la chaîne alimentaire qui est le plus contaminé, c'est-à-dire les grands mammifères et notamment l'homme. (14)

Le mercure n'est pas le seul perturbateur endocrinien que l'on peut retrouver dans notre assiette. D'autres polluants peuvent également s'y trouver comme certains POP, notamment les PCB (polychlorobiphényles) et les dioxines :

- les PCB sont des substances interdites en France depuis 1987 et qu'on retrouve encore aujourd'hui dans nos assiettes. Ils ont été largement utilisés dans l'industrie pour leur stabilité et leur résistance à la chaleur. Cependant ils se sont accumulés dans l'environnement et on en retrouve actuellement chez les poissons gras mais aussi chez les volailles et le bétail et donc dans la viande, le lait et les œufs. Ces composés s'accumulent donc après ingestion dans les graisses de notre organisme et se dégradent très lentement, de quelques mois à plusieurs années pour les éliminer de notre corps.
- les dioxines sont des composés proches des PCB. Ils ont le même caractère persistant et peuvent contaminer les mêmes aliments. En 1999, en Belgique, a éclaté le scandale des « poulets à la dioxine ». Il s'agissait d'une erreur de recyclage qui a abouti à une contamination de la nourriture pour les volailles avec un taux élevé de dioxine, près de 140 fois supérieur à la limite fixée par l'OMS. (14)

I.4.3.2. Les phytoestrogènes

Les produits chimiques ne sont pas les seuls pouvant contenir des perturbateurs endocriniens. Des composés naturels se comportant comme des hormones se glissent aussi dans nos assiettes.

Les plantes que nous consommons, peuvent contenir des phytoestrogènes, composés dont la structure molécule est proche de l'œstradiol et donc avoir des effets œstrogéniques ou anti-œstrogéniques. Parmi ces composés, on trouve :

- les isoflavones :

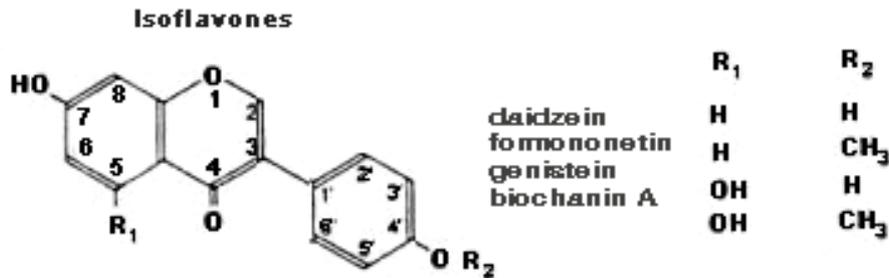


Figure 11 : Les isoflavones (46)

- les lignanes (sécoisolaricirésinol, matairesinol, pinoresinol, laricirésinol) :

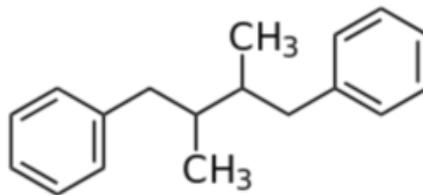


Figure 12 : Les lignanes (47)

- les coumestans (48) :

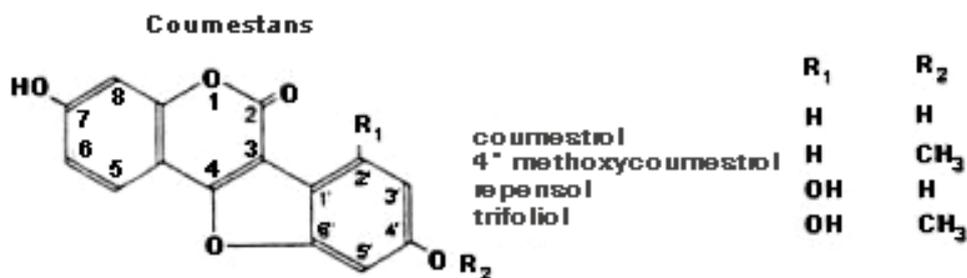


Figure 13 : Les coumestans (46)

Selon une étude canadienne de Thompson *et al.* publiée en 2009, les aliments contenant le plus de phytoestrogènes sont par ordre décroissant les noix et les oléagineux, le soja, les céréales, le pin et les légumineuses. (49)

Les produits à base de soja sont très appréciés des végétaliens, qui choisissent ces aliments riches en protéines végétales pour remplacer la viande et les laitages. Le lait de soja a même été recommandé aux enfants intolérants au lait de vache, mais il est

cependant déconseillé selon le rapport de l'AFSSAPS⁶ (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) de 2005. Parfois nous consommons du soja à notre insu : en effet, certaines préparations industrielles en contiennent, notamment certains steaks hachés, cordons bleus, boulettes de viande, brownies ... (14)

Les aliments à base de soja peuvent être adoptés sans excès chez les adultes puisqu'ils diminuent l'apport de graisses animales et dans le cadre d'une alimentation diversifiée et équilibrée. Un apport élevé (> 1 mg/kg) en phytoestrogènes pendant la grossesse ou après un cancer du sein ne peut être recommandé. (48)

I.4.3.3. Les contenants alimentaires

Parfois ce n'est pas l'aliment en lui-même qui est source de problème mais l'emballage dans lequel il se trouve.

Le bisphénol A (BPA), malgré son interdiction dans les matériaux destinés à être en contact avec les denrées humaines en 2015, peut encore être retrouvé dans les ustensiles ou boîtes de conserve produites avant cette date. Cette interdiction n'est pas en vigueur dans tous les pays de l'Union Européenne (UE). Sa suppression dans les biberons est effective depuis 2013 et elle est quant à elle valable dans tous les états de l'UE. Ce composé était le constituant de base du polycarbonate, polymère de plastique dur employé pour fabriquer des récipients alimentaires (bouteilles recyclables, vaisselle, conteneurs). On le trouvait également dans la composition des résines époxydes, utilisées comme vernis à l'intérieur des canettes, des boîtes de conserves métalliques et des couvercles de bocaux en verre. Le bisphénol A peut migrer dans les aliments lorsqu'ils sont chauds ou acides ou lorsque le récipient est chauffé (cas des plats préparés et biberons réchauffés au micro-ondes). (14)

Les phtalates sont aussi des composants des matières plastiques problématiques. Ils entrent dans la composition des films servant à emballer les aliments et sont aussi ajoutés au PVC lors de la fabrication d'objets en plastique afin de les rendre plus souples et extensibles. Ils peuvent migrer du contenant vers le contenu encore plus facilement que le BPA puisque leur liaison chimique avec le plastique n'est pas forte et ils ont une forte affinité pour les aliments gras. Ils sont aussi retrouvés dans les jouets pour enfants et peuvent être dangereux lorsque ceux-ci sont portés à la bouche. La directive 2007/19/CE interdit l'usage du DEHP et du DBP pour les emballages plastiques en contact avec des aliments gras et impose des limites de migration pour le DEHP, DBP et BBP et DIBP dans les autres aliments. En décembre 2019, des

⁶ L'AFSSAPS est un établissement public français qui veille sur les risques présentés par les médicaments et les produits de santé destinés à l'être humain. Elle est connue sous plusieurs appellations depuis sa création : Agence du médicament de 1993 à 1999 puis AFSSAPS jusqu'en 2012 et depuis cette date ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé).

analyses devront être réalisées sur sept autres phtalates afin de prouver leur faible migration dans les aliments. (14) (50) (51)

Enfin, on trouve les composés perfluorés (PFC) qui entrent dans la composition des revêtements antiadhésifs des ustensiles de cuisine, dans les emballages en carton ou en papier résistants aux matières grasses (boîtes de fast-food, sachets de pop-corn...). Ils se dissolvent facilement dans l'eau et les graisses. Certains ne sont pas autorisés dans les emballages destinés à être en contact avec l'alimentation. Depuis mai 2009, la Convention de Stockholm interdit la mise sur le marché et l'utilisation du PFOS et du PFOA sauf dérogation. On les retrouve donc encore dans certains produits. Les autorités sanitaires du Danemark réfléchissent actuellement à une interdiction totale de tous les PFC dans les emballages alimentaires en papier et carton, reste à voir si le reste de l'Union Européenne suivra ... (14) (52)

I.4.4. Les médicaments

Parmi les perturbateurs endocriniens, on trouve également des substances produites intentionnellement pour leur effet hormonal : c'est le cas des médicaments pour la contraception, contenant des œstrogènes et des progestatifs, mais aussi des hormones thyroïdiennes prescrites pour pallier un déficit thyroïdien ou de certains autres traitements comme le tamoxifène qui agit comme antagoniste des récepteurs aux œstrogènes dans le traitement du cancer du sein. Les personnes à qui sont prescrits ces médicaments sont donc des personnes qui ont soit un déficit hormonal ou des personnes pour lesquelles le bénéfice est supérieur aux risques de ce traitement.

Cependant, ces hormones rejetées dans l'environnement par les urines et les matières fécales, se retrouvent dans les eaux usées et entraînent une exposition indirecte du reste de la population. Les stations d'épuration ne sont en effet pas équipées pour filtrer ces molécules. Les quantités d'œstrogènes rejetées par les femmes sous traitement contraceptif ont été quantifiées par Johnson *et al.* (2000) et Johnson et Williams (2004). Ils estiment qu'en moyenne les doses d'éthinyl-œstradiol (EE) présentes dans les pilules est de 35 µg. La plupart des femmes prennent la pilule trois semaines sur quatre, ce qui fait une moyenne journalière de 26 µg/jour d'EE sécrété. 30 % de cette dose est sécrétée dans les matières fécales et 27 % dans les urines. (53)

Les premiers touchés sont les poissons vivant dans ces eaux polluées. Le chercheur britannique Charles Tyler estime qu'en 2017 un poisson sur cinq serait devenu transgenre à cause de cette pollution. Les poissons mâles possèdent désormais des attributs féminins et se sont mis à produire des œufs, leur sperme est d'une moins bonne qualité. Il faut noter que les pilules contraceptives ne sont pas les seules à

contaminer ces eaux, on y trouve de nombreux autres xénoœstrogènes notamment des pesticides. (54) (55)

En septembre 2016, 250 scientifiques internationaux se sont réunis à Paris pour débattre des résidus de médicaments dans l'environnement. C'est la première fois que les données disponibles sur ce sujet sont mises en commun au niveau mondial. Les risques sont plus significatifs pour la faune exposée que pour l'homme. Selon les analyses de risques menées par l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) parues en mai 2013 sur quelques molécules, le risque pour la santé humaine est faible voire négligeable. Les études effectuées jusqu'à aujourd'hui ne sont effectuées que sur quelques molécules. Les risques liés à l'absorption par l'homme d'eau contaminée restent à évaluer, notamment chez les populations les plus sensibles comme les enfants et les femmes enceintes. De plus, l'effet cocktail de ces molécules n'est pas encore étudié. (56)

I.4.5. Les cosmétiques

Les cosmétiques sont eux-aussi sources de nombreux perturbateurs endocriniens. C'est la partie que j'ai décidé d'approfondir par la suite.

I.5. Quelques conseils pour limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens

Concernant l'alimentation :

- favoriser les aliments issus de l'agriculture biologique afin d'éviter les pesticides
- bien laver les fruits et légumes, ne pas hésiter à les éplucher généreusement
- éviter les viandes, produits laitiers et poissons les plus gras car les polluants se concentrent davantage dans les graisses et enlever la peau des poissons
- réduire sa consommation de produits pré-emballés (dans des barquettes, films plastiques ...) et bannir les cannettes et les boîtes de conserve
- choisir de préférence des contenants en verre, en acier inoxydable ou en céramique pour conserver les aliments et surtout pour les réchauffer. A Limoges, la crèche Joliot Curie est la pionnière dans la chasse aux perturbateurs endocriniens : les poêles utilisés ont un revêtement pierre, les assiettes sont en porcelaine, les verres et biberons en verre, les ustensiles en inox. (57)
- jeter les poêles et les casseroles avec un revêtement antiadhésif dès que celui-ci est abîmé, préférer les ceux en fonte ou en céramique
- préférer les biberons en verre plutôt qu'en plastique

Concernant l'air intérieur :

- laisser à l'air extérieur ou dans une pièce bien ventilée tout nouveau mobilier qui pourrait contenir des retardateurs de flamme
- éteindre les équipements électriques la nuit, principalement ceux présents dans la chambre à coucher
- limiter le nombre de produits ménagers utilisés, éviter ceux en spray qui diffusent davantage dans l'atmosphère
- favoriser les produits ménagers faits maison
- éviter les bougies, encens et parfums d'ambiance
- aérer les pièces 10 à 15 minutes matin et soir ainsi que pendant et après avoir fait le ménage
- prévoir à l'avance les rénovations des pièces destinées à accueillir des bébés afin de pouvoir les faire bien aérer avant
- éviter qu'une femme enceinte réalise les travaux de peinture
- ne pas fumer à l'intérieur.

Concernant l'utilisation de produits phytosanitaires :

- limiter leur utilisation au maximum
- porter un masque, des vêtements à manches longues, des gants et des lunettes pour les manipuler
- ne pas traiter les zones proches des cours d'eau et les zones de ruissellement
- ne pas traiter en cas de risque de précipitations ou de vent
- limiter l'utilisation d'antipuces pour les animaux domestiques, d'insecticides et de fongicides dans les habitations. (14) (58) (59)

Les perturbateurs endocriniens sont donc des composés tout à fait particuliers puisqu'ils n'obéissent pas aux principes toxicologiques traditionnels. Ces particularités expliquent en partie les difficultés pour les étudier et établir leur réglementation. Ces composés ont désormais envahi notre quotidien. Intéressons-nous désormais à leurs effets sur la santé.

II. Le système endocrinien et les effets des perturbateurs endocriniens

Le système endocrinien est, avec le système nerveux, un moyen de communication pour l'organisme. Il permet de répondre aux besoins spécifiques de chaque situation : besoins énergétiques, régulation de la température, réponse à un stress, maturation des gamètes pour la reproduction, grossesse, développement du fœtus puis de l'enfant.

Il comporte des organes sécréteurs, les glandes endocrines, qui synthétisent et libèrent les hormones directement dans le sang ou dans la lymphe.

Les hormones ont une vocation de messagers chimiques : elles émettent un message à distance de leur lieu d'émission sur un tissu cible. Seules les cellules possédant les récepteurs spécifiques à une hormone donnée peuvent se lier à celle-ci.

La liaison hormone-récepteur modifie alors le comportement de l'organe cible en stimulant ces fonctions ou au contraire en les inhibant. La réponse qu'elle va engendrer dépend de quatre facteurs :

- du type de cellule cible
- de la concentration sanguine de l'hormone
- du nombre de récepteurs spécifiques à cette hormone
- de l'affinité de l'hormone et son récepteur.

Nous étudierons tout d'abord le système endocrinien et ses hormones, puis le mode d'action des perturbateurs endocriniens et leurs multiples effets dans l'organisme.

II.1. Le système endocrinien

II.1.1. Classification chimique des hormones

- hormones stéroïdes : elles sont de nature lipidique et donc lipophiles. Elles sont synthétisées à partir du cholestérol. Pour circuler dans le sang, elles doivent se lier à des protéines plasmatiques. C'est le cas des œstrogènes, de la progestérone, de la testostérone, du cortisol et de l'aldostérone.

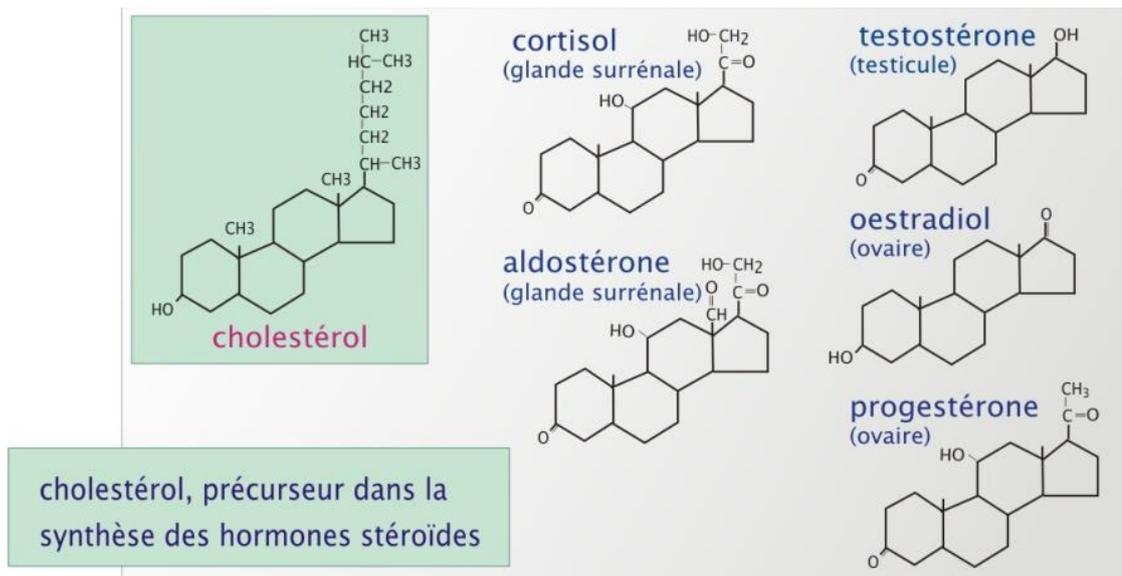


Figure 14 : Les hormones stéroïdes (60)

- hormones peptidiques : elles sont de nature protidique et donc hydrosolubles dans le plasma. Elles sont à l'état libre dans le sang. C'est le cas de la FSH (hormone folliculostimulante), la LH (hormone lutéinisante) et l'insuline et du glucagon.
- hormones aminées : elles dérivent de la tyrosine. Elles sont également de nature protidique mais elles sont plus ou moins polaires et donc plus ou moins soluble dans l'eau et dans le plasma :
 - les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) sont solubles dans l'eau car riches en groupement hydroxyle et donc polaires.
 - les hormones thyroïdiennes (T3, triiodothyronine et T4, tétraiodothyronine) sont insolubles dans l'eau car elles sont pauvres en groupements hydroxyles et elles contiennent des cycles apolaires. (61)

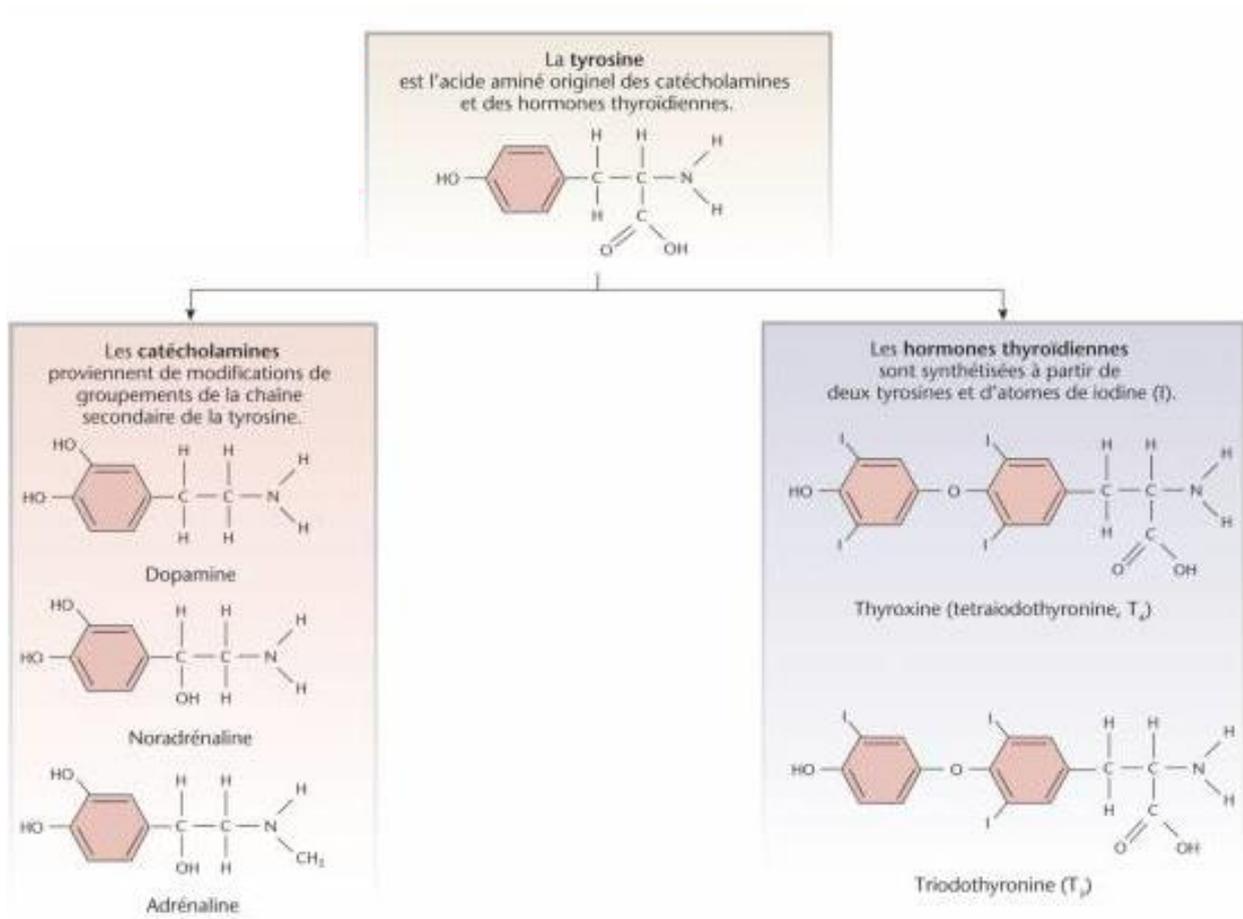


Figure 15 : Les hormones aminées (62)

II.1.2. Classification fonctionnelle des hormones : mode d'action

II.1.2.1. Les hormones à récepteur membranaire

Les hormones hydrosolubles (les hormones peptidiques et les catécholamines) se déplacent librement dans le plasma. Elles ne peuvent pas traverser la membrane des cellules, elles se fixent donc au récepteur membranaire. La liaison de l'hormone à son récepteur entraîne une cascade de réactions intracellulaires, notamment l'activation de la protéine G membranaire. Celle-ci active l'adénylcyclase, qui entraîne la formation d'un second messenger : l'AMPc (Adénosine Monophosphate Cyclique) à partir d'une molécule d'ATP (Adénosine Triphosphate).

Le second messenger entraîne une réponse cellulaire, le plus souvent à la suite d'activation d'enzymes jusqu'alors inactives. (61)

II.1.2.2. Les hormones à récepteur intracellulaire

Les hormones liposolubles (les hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes) se déplacent dans le plasma à l'aide d'une protéine plasmatique. Elles traversent la membrane phospholipidique des cellules. Un complexe hormone-récepteur intracellulaire, cytosolique ou nucléaire se forme. S'il est cytosolique, il migre ensuite dans le noyau. Les récepteurs interagissent avec l'ADN (acide désoxyribonucléique) et activent l'expression de gènes codant pour des protéines, notamment des enzymes. L'ADN est transcrit en ARN (acide ribonucléique) messager, qui passe alors dans le cytoplasme de la cellule. L'ARN messager est alors traduit par les ribosomes en protéines : c'est la réponse cellulaire. (61)

II.1.3. Les glandes endocrines

Les glandes endocrines sont disséminées dans tout l'organisme. On retrouve :

- les glandes strictement endocrines : l'hypophyse, la thyroïde, les parathyroïdes, les surrénales et le thymus.
- quelques organes qui renferment également du tissu endocrinien, mais ne sont pas des glandes exclusivement endocrines : le pancréas, les ovaires, les testicules, l'hypothalamus.
- les autres tissus et organes qui sécrètent des hormones : les reins (surrénales), l'estomac, le foie, l'intestin grêle, la peau, le cœur et le placenta. (61)

II.1.3.1. Les particularités des glandes endocrines

Les glandes endocrines comportent des cellules sécrétoires regroupées en amas. Ces cellules sont disposées de manière anarchique comme dans le pancréas ou sont au contraire très organisées comme dans les vésicules.

Elles sont de petite taille : elles ne pèsent que quelques grammes.

Ces glandes sont très vascularisées pour permettre que les hormones produites soient facilement libérées dans la circulation sanguine.

Il faut bien les différencier des glandes exocrines qui sécrètent des substances non hormonales non pas dans la circulation sanguine mais dans des canaux excréteurs. Les produits excrétés sont destinés à être éliminés de l'organisme vers le milieu extérieur.

Il existe aussi des glandes mixtes qui sont à la fois endocrines et exocrines, c'est le cas du pancréas qui est une glande endocrine puisqu'il sécrète des hormones telles que l'insuline et le glucagon mais aussi une glande exocrine puisqu'il sécrète le suc pancréatique dans l'intestin et donc dans le milieu extérieur. (61)

II.1.3.2. Les différentes glandes endocrines

Les glandes endocrines sont nombreuses dans l'organisme. Les organes composant le système endocrinien sont situés dans des parties très diverses du corps. On trouve :

- l'hypothalamus et l'hypophyse,
- l'épiphyse,
- la thyroïde,
- les parathyroïdes,
- le thymus,
- les surrénales,
- le pancréas,
- les testicules,
- les ovaires. (63)

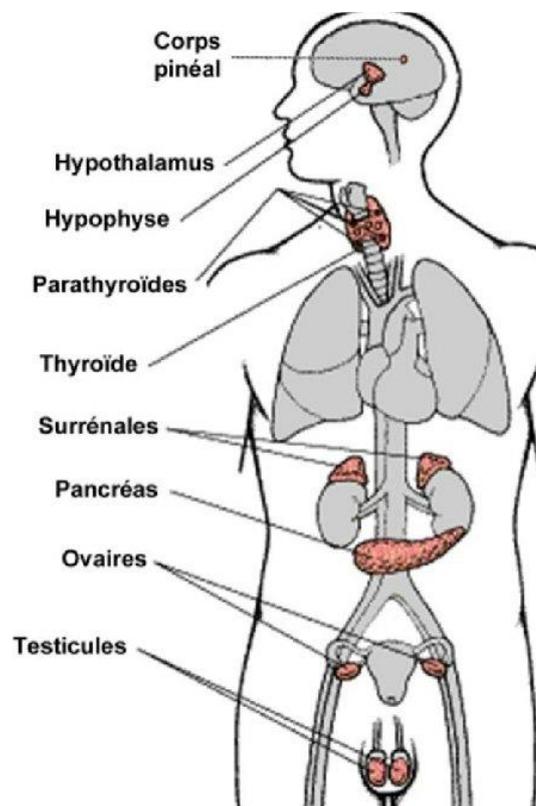


Figure 16 : Localisation des glandes endocriniennes (63)

II.2. Mode d'action et effets chez l'Homme

II.2.1. Mode d'action

Les perturbateurs endocriniens peuvent interférer le système endocrinien de trois façons :

- effet mimétique ou agoniste : ils imitent l'action d'une hormone naturelle en se fixant sur son récepteur, ce qui entraîne une réponse cellulaire normale,
- effet de blocage ou antagoniste : ils se fixent au récepteur hormonal et empêchent la fixation des hormones au niveau des cellules cibles,
- effet perturbant : ils gênent ou bloquent la production ou la régulation d'une hormone ou de son récepteur et modifient donc le signal hormonal. (64) (65)

II.2.2. Effets des perturbateurs endocriniens

II.2.2.1. Le déséquilibre des hormones hypothalamo-hypophysaires

L'hypothalamus est situé dans la partie inférieure du diencephale. Il forme les parois inféro-latérales et le plancher du troisième ventricule, situé sous le thalamus. (66)

L'hypothalamus et l'hypophyse sont anatomiquement liés et forment un seul organe fonctionnel : l'axe hypothalamo-hypophysaire.

L'hypothalamus est un véritable chef d'orchestre des autres glandes de l'organisme : il surveille toutes les hormones de l'organisme et commande aux glandes de sécréter des hormones par l'intermédiaire de l'hypophyse.

Ces hormones hypothalamiques sont transmises à l'hypophyse par l'intermédiaire du système porte hypothalamo-hypophysaire présent dans la tige pituitaire qui relie ces deux glandes. (67)

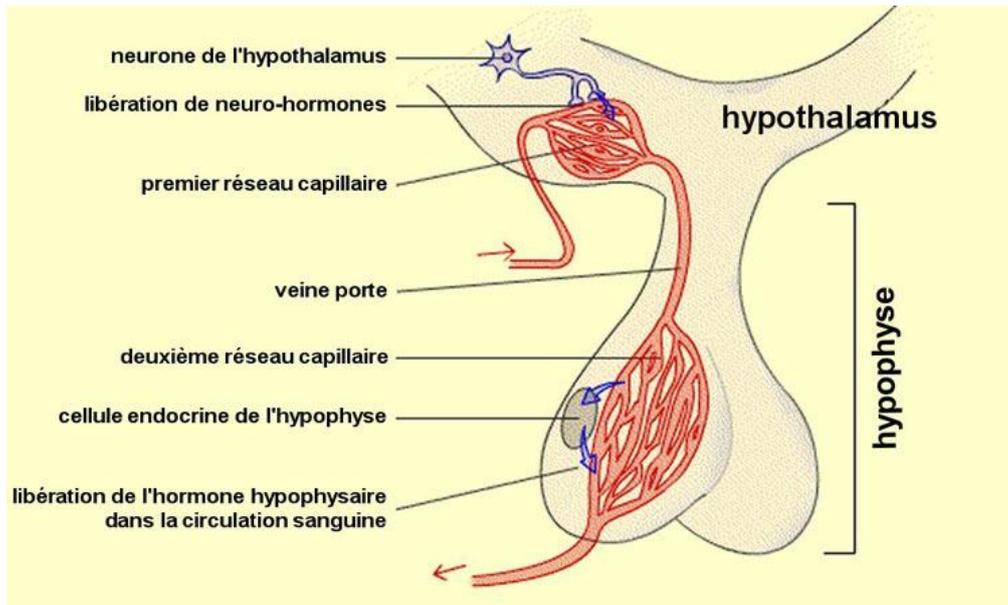


Figure 17 : Le système hypothalamo-hypophysaire (68)

L'hypophyse est composée de deux lobes :

- le lobe postérieur, le **neurohypophyse**
- et le lobe antérieur, l'**adénohypophyse** qui représente 75 % de la masse de la glande. (69)

La neurohypophyse est une excroissance du tissu nerveux de l'hypothalamus. À l'intérieur de celle-ci deux hormones fabriquées par l'hypothalamus sont stockées et sécrétées :

- l'ocytocine : cette hormone est sécrétée en réponse à une distension de l'utérus ou lors d'une stimulation des mamelons.
Elle entraîne une stimulation de la contraction des fibres musculaires lisses de l'utérus pendant l'accouchement. Elle stimule également la contraction des cellules des glandes mammaires entraînant l'éjection de lait.
- l'ADH (ou vasopressine ou hormone antidiurétique) : elle est sécrétée à la suite d'une élévation de la pression osmotique du plasma consécutive à une déshydratation, une perte du volume sanguin, à la douleur ou au stress. Elle est inhibée lorsque la pression osmotique est faible.
Elle réduit la diurèse ainsi que la transpiration et permet une élévation de la pression artérielle par vasoconstriction des artérioles. (69)

L'adénohypophyse est contrôlée par les hormones de l'hypothalamus. La libération des hormones hypophysaires entraîne une sécrétion hormonale des glandes endocrines qui exercent ensuite leur action sur les récepteurs des organes cibles.

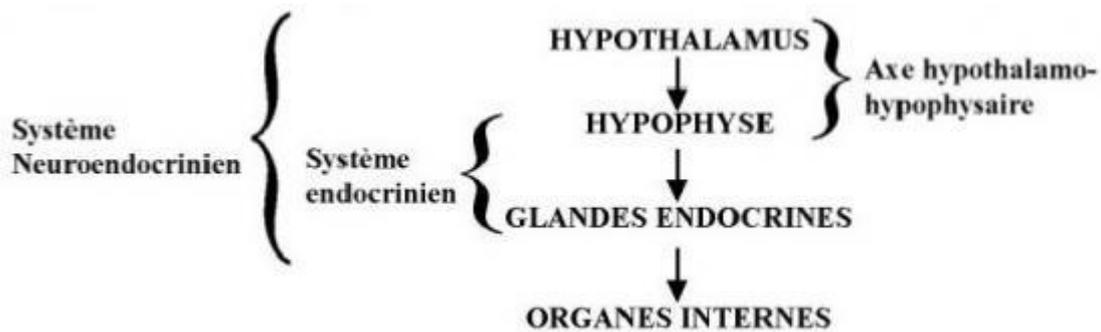


Figure 18 : Le fonctionnement du système endocrinien (70)

L'hypophyse est donc contrôlée par les sécrétions hormonales de l'hypothalamus :

- les hormones de libération (les stimulines) : elles entraînent une sécrétion hypophysaire
- les hormones d'inhibition (les inhibines) : elles inhibent la sécrétion hypophysaire. (69)

L'adénohypophyse sécrète sept hormones différentes en fonction des messages hypothalamiques :

Tableau 3 : Les hormones hypothalamo-hypophysaires (69) (71)

Hormones	Libérine	Stimuline	Tissu cible	Fonction, action
GH (Hormone de croissance)	GHRH	GHIH	Tous les tissus du corps	Croissance et métabolisme, division cellulaire
TSH (Thyréostimuline)	TRH	GHIH	Thyroïde	Augmentation de la production de thyroxine
FSH	GnRH		Ovaires et testicules	Production d'ovules et de spermatozoïdes
LH	GnRH		Ovaires et testicules	Production d'hormones sexuelles, ovulation
PRL (Prolactine)	PRH	PIH	Glandes mammaires	Stimulation et maintien de la production de lait
ACTH (Adrénocorticotrophine)	CRH		Cortex surrénal	Sécrétion de glucocorticoïdes
MSH (Hormone mélanotrope)	CRH	Dopamine	Peau	Pigments de la peau

L'étude de Cassidy *et al.* de 1995 a montré que chez la femme pré-ménopausée 0,75 mg/kg/j d'isoflavones peuvent diminuer les sécrétions de LH et FSH hypophysaires ainsi que celles d'œstradiol et allonger les cycles menstruels en augmentant la durée de la phase folliculaire sans effet sur la phase lutéale. (72)

II.2.2.2. Chez l'homme

II.2.2.2.1. Les hormones testiculaires

Les testicules appartiennent au système reproducteur masculin. Ce sont des organes pairs situés de part et d'autre de la verge dans une poche entourée d'une peau, le scrotum. Ils ont une forme ovoïde et mesurent environ 5 cm de long. (73)

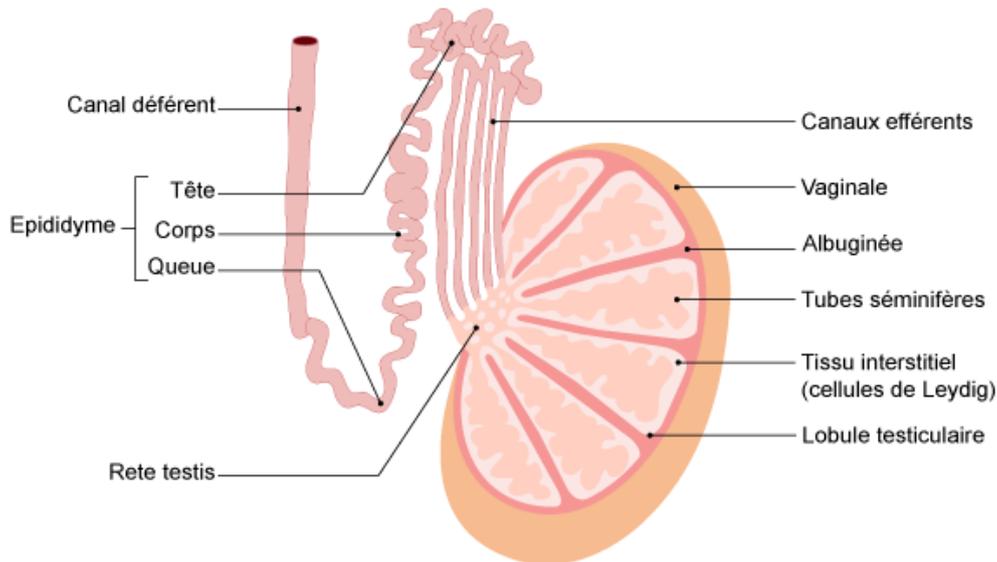


Figure 19 : Les testicules (74)

Les testicules sont constitués d'environ 250 à 300 lobules. Chacun d'entre eux contient un à quatre tubes séminifères où sont produits les spermatozoïdes. Entre les tubes séminifères, se trouvent les cellules de Leydig qui synthétisent les androgènes. (74)

Le principal androgène est la testostérone. Le taux de testostérone sécrétée varie en fonction de l'âge : il est faible chez le sujet impubère, il augmente fortement lors de la puberté, puis il reste constant chez l'adulte jusqu'à la fin de sa vie. (75)

Elle exerce une action quasi-ubiquitaire sur tout l'organisme de l'homme soit directement soit par l'intermédiaire de sa bioconversion en un androgène plus puissant, la dihydrotestostérone. (76)

Ces hormones participent à la différenciation et au développement des organes reproducteurs masculins.

A la puberté, elles permettent l'apparition des caractères sexuels secondaires masculins :

- développement du squelette et augmentation de la capacité musculaire,
- apparition de la pilosité,
- développement de la pomme d'Adam,
- mue de la voix,

- croissance des organes sexuels,
- spermatogénèse.

Elles permettent ensuite de réguler la spermatogénèse et jouent un rôle sur la libido. Les androgènes sont les précurseurs d'autres hormones sexuelles comme l'œstradiol.

Une autre hormone est sécrétée par les testicules : il s'agit de l'inhibine, synthétisée par les cellules de Sertoli. Elle inhibe la sécrétion de FSH par l'hypophyse. Elle potentialise également l'effet de la LH sur la sécrétion d'androgènes. (76) (77)

II.2.2.2.2. La régulation hormonale

La sécrétion de testostérone est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire : l'hypothalamus sécrète la gonadolibérine ou GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon) qui est libérée dans le sang. Elle déclenche alors une sécrétion de LH et de FSH par l'hypophyse. Ces deux hormones sont des gonadostimulines, elles agissent directement sur les testicules :

- la LH stimule les cellules de Leydig et entraîne la production de testostérone.
- la FSH agit sur les cellules de Sertoli, elle active la spermatogénèse en rendant ces cellules davantage réceptives à la testostérone.

Enfin, la testostérone effectue un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire : lorsque le taux sanguin de testostérone augmente, cela entraîne une réduction de la sécrétion des gonadostimulines et donc une diminution de sa production ; en revanche quand son taux est bas, les gonadostimulines sont stimulées afin d'augmenter la production de testostérone. (75)

II.2.2.2.3. Syndrome de dysgénésie testiculaire

Le syndrome de dysgénésie testiculaire ou TDS (*Testicular dysgenesis syndrome*) est un syndrome associant chez le sujet masculin au moins deux des anomalies suivantes :

- à la naissance puis toute la vie (sauf correction chirurgicale) :
 - o pénis mal formé (notamment avec hypospadias)
 - o pénis anormalement petit
 - o testicule non descendu (cryptorchidie généralement chirurgicalement corrigée dans l'enfance)
- à partir de l'adolescence :
 - o moindre qualité du sperme
 - o moindre quantité de spermatozoïdes produits par millilitre de sperme
 - o nombre anormal de spermatozoïdes mal formés

- sous-fécondité ou infertilité masculine
- éventuellement cancer du testicule.

Cette hypothèse a été émise par Niels Shakkebaeck en 2008. Elle suppose que les anomalies préalablement citées seraient dues à des troubles du développement des organes génitaux masculins durant la vie fœtale liés à l'exposition *in utero* aux perturbateurs endocriniens.

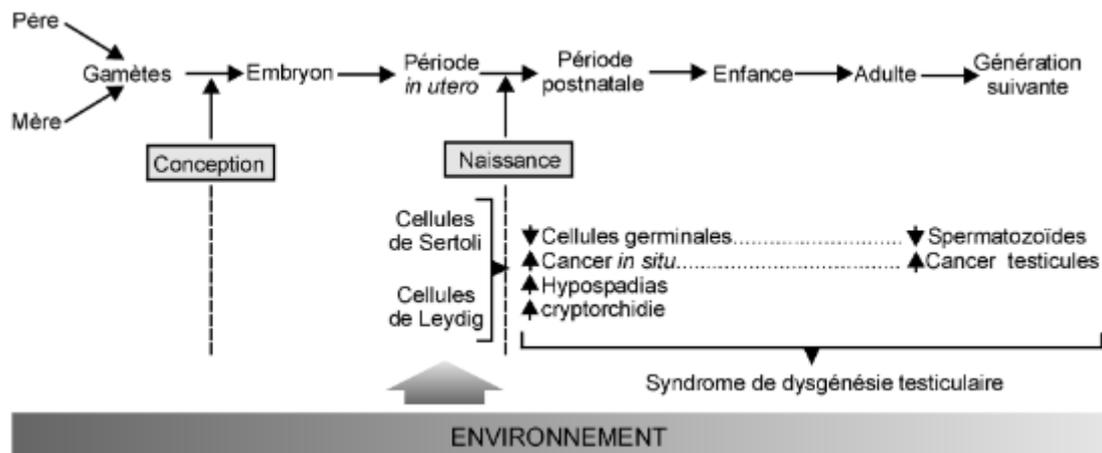


Figure 20 : Syndrome de dysgénésie testiculaire (78)

Cela ne signifie pas que des hommes frappés par des troubles du développement des testicules vont forcément développer les différentes affections liées au TDS. L'exposition fœtale à des substances entraînant une modification de la production de la testostérone pourrait provoquer les différents symptômes du TDS. (78)

II.2.2.2.4. Hypospadias

L'hypospadias est la malformation du pénis la plus courante. Elle touche environ 3 naissances mâles pour 1000. Cette anomalie de la verge se traduit par un mauvais emplacement du méat urinaire qui, au lieu d'être à l'extrémité du pénis, se trouve au niveau de la verge, le long du canal urinaire.

Plusieurs formes anatomiques ont été mises en évidence :

- l'hypospadias balanique : le méat urinaire se trouve sous le gland.
- l'hypospadias pénien : le méat urinaire se trouve au milieu du pénis.
- l'hypospadias pénoscrotal : le méat urinaire se trouve à la face inférieure du pénis, au niveau du scrotum. (78)

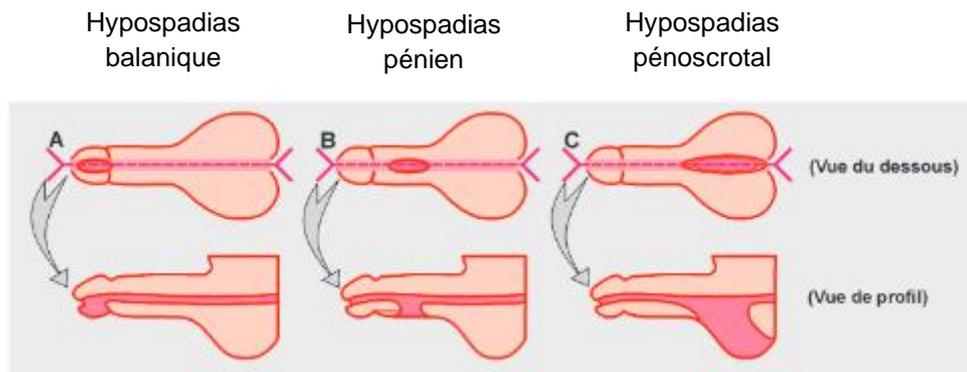


Figure 21 : Différents types d'hypospadias (78)

D'un point de vue embryologique, l'hypospadias résulte d'une anomalie de la fermeture de la gouttière urogénitale.

L'étiologie est multifactorielle : facteurs génétiques, traitement hormonal au cours des premiers mois de la grossesse ou encore une altération de la synthèse de la testostérone et/ou d'une anomalie des récepteurs pour ces hormones. (78)

En mai 2015, des chercheurs du CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Montpellier ont publié une étude dirigée par Nicolas Kalfa et Charles Sultan portant sur le lien entre l'exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens et la fréquence d'hypospadias. L'étude a été menée auprès de 408 enfants atteints d'hypospadias et 302 enfants témoins ne présentant pas d'hypospadias. Ces enfants ne présentaient pas de mutation ou facteur de risque génétique.

Cette étude a permis de montrer que :

- l'exposition du fœtus aux perturbateurs endocriniens lors de la différenciation génitale (6-7^{ème} semaine de grossesse) multiplie par trois les risques d'hypospadias chez le garçon : 40 % vs 17 %. Les principales sources d'exposition sont : les peintures, les solvants, les pesticides, les cosmétiques.
- l'exposition professionnelle est plus fréquente chez les mères de garçons atteints d'hypospadias : 20 % vs 10 %.
- l'exposition professionnelle des pères majore elle-aussi les risques d'hypospadias : 40 % vs 27 %.
- l'exposition environnementale est aussi mise en cause avec la présence à proximité du domicile (moins de 3 km) de zones industrielles, d'incinérateurs et de déchetteries.

L'article conclut que cette étude « suggère fortement » que l'exposition prénatale à des perturbateurs endocriniens est un facteur de risque d'hypospadias. (79) (80)

II.2.2.2.5. Cryptorchidie

La cryptorchidie est une anomalie de l'appareil génital masculin : elle correspond à un arrêt de migration d'un ou des deux testicules qui, partant de l'abdomen, ne descendent pas jusque dans le scrotum lors de la vie fœtale. (81)

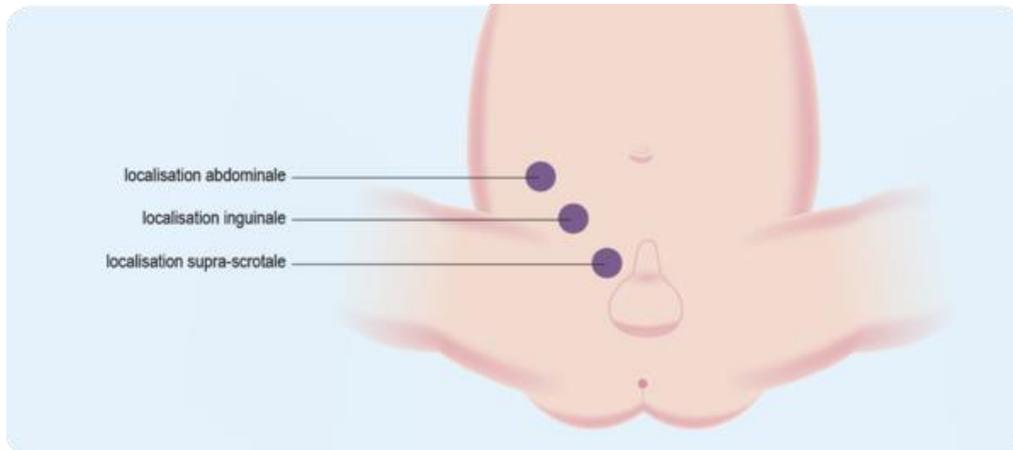


Figure 22 : La cryptorchidie (82)

Cette malformation touche environ 30 % des nouveau-nés prématurés et 4 % des nouveau-nés à terme. Son incidence augmente fortement, avec une hausse de 65 à 77 % au cours des dernières décennies au Royaume-Uni selon Ansell *et al.* (1992). C'est le principal facteur de risque associé à l'apparition d'un cancer des testicules : le risque est multiplié par 4 par rapport à la population masculine si le testicule a été descendu chirurgicalement et par 50 à 100 s'il ne l'a pas été. Elle est aussi la première cause d'infertilité masculine. (36) (81) (82)

L'étiologie de cette affection reste inconnue mais elle semble liée à une production insuffisante d'androgènes et/ou une exposition importante aux œstrogènes. (82)

Des études montrent un lien entre la cryptorchidie et l'exposition aux perturbateurs endocriniens :

- l'étude de Damgaard *et al.* (2006) cherche à établir un lien entre la présence de pesticides persistants dans le lait maternel et la cryptorchidie. Pour cela, ils s'intéressent à 62 enfants ayant cette malformation et 68 garçons n'en ayant pas. Ils se concentrent sur 27 pesticides parmi lesquels certains connus comme étant des perturbateurs endocriniens tels que le DDT, le DDE, l'hexachlorobenzène ... Ils montrent que la concentration en pesticides dans le lait maternel était significativement plus élevée chez les mères ayant un enfant présentant une cryptorchidie. (83)
- l'étude de Shen *et al.* (2008) compare les taux de composés organochlorés dans le lait maternel et le placenta de femmes au Danemark et en Finlande : la cryptorchidie étant plus fréquente au Danemark (9 %) qu'en Finlande (2,4 %),

ils montrent que le taux de composés organochlorés tels que le DDE, le DDT, la dieldrine, est significativement plus élevé dans le lait et le placenta des Danoises. (84)

II.2.2.2.6. Anomalie du sperme

En 1992, une méta-analyse de 61 articles publiés en 1938 et 1990 rapporte l'évolution séculaire des valeurs de la concentration spermatique de près de 15 000 hommes en bonne santé et/ou fertiles issus de tous les continents (Carlsen et coll.). Durant la période étudiée, la concentration spermatique a diminué d'environ 1% par an : elle est passée de 113 millions/mL en 1940 à 66 millions/mL en 1990. (85)

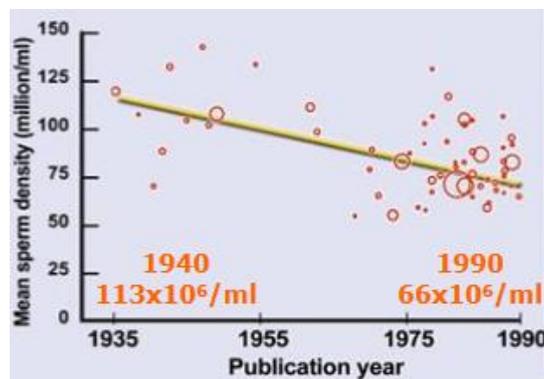


Figure 23 : Évolution de la concentration spermatique entre 1935 et 1990 (86)

En 1997, ce travail est repris et s'ajoutent 40 nouvelles publications aux précédentes afin de prendre en compte l'origine géographique des sujets (Swan et coll.). Cette étude confirme donc la baisse des concentrations spermatiques et montre que cette tendance est majoritaire en Europe. (85)

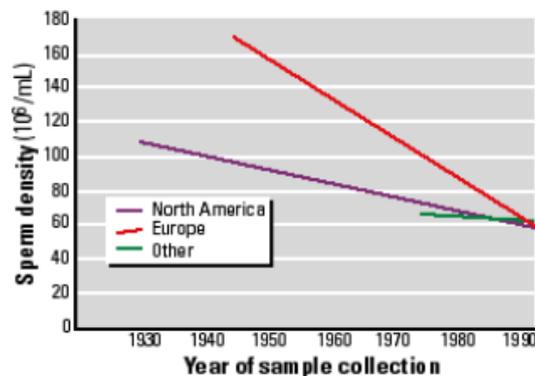


Figure 24 : Évolution de la concentration spermatique en fonction de l'origine géographique (86)

La prise de conscience du fait que certains composés chimiques peuvent affecter la fertilité masculine provient des conséquences dramatiques de l'utilisation du chlordécone, commercialisé sous le nom de Kepone®. Le chlordécone est un insecticide organochloré utilisé de manière intensive dans les Antilles françaises à partir des années 1970 dans les plantations de tabac, bananes et agrumes.

L'affaire éclate en 1975 lorsqu'un médecin constate qu'un de ses patients, travailleur dans l'entreprise produisant cette substance chimique aux États-Unis, atteint de tremblements sévères est en réalité intoxiqué par la Kepone®. Après inspection de l'usine, on constate que de nombreux travailleurs sont atteints de la même maladie : tremblements, perte de poids, douleurs dans les articulations, troubles de l'humeur et oligospermie (concentration anormalement basse de spermatozoïdes dans le sperme) et dans certains cas une perte de la libido et une infertilité. Des épouses des travailleurs qui lavaient leurs vêtements sont, elles-aussi atteintes de certains de ces symptômes. Des études ont par la suite montré que le chlordécone possède des propriétés œstrogéniques. (87)

Cette substance a été interdite de production et de commercialisation en 1976 aux États-Unis mais il a fallu attendre 1993 pour qu'elle le soit également dans les Antilles françaises. Les Antillais vivent et vivront encore longtemps avec cette substance puisqu'il faudra compter environ une centaine d'années avant son élimination des sols et des rivières. (87)

Plusieurs études vont par la suite faire le lien entre certains composés chimiques et la diminution de la qualité du sperme :

Tableau 4 : Les perturbateurs endocriniens et la baisse de la qualité du sperme (88) (89) (90)

Produits mis en cause	Auteurs de l'étude	Année de l'étude	Effets
Bisphénol A	De Kun Li et coll.	2010	Baisse du nombre de spermatozoïdes Réduction de leur mobilité
Propyl parabène	Oishi et coll.	2002	Baisse du nombre de spermatozoïdes (étude sur des rats)
Butyl parabène	Kang et coll.	2002	Baisse du nombre de spermatozoïdes Réduction de leur mobilité (étude sur des rats)
Alkylphénol	Chitra et coll. Adeoya-Osiguwa et coll.	2002 2003	Effets sur les fonctions du sperme chez les mammifères

L'augmentation rapide de l'incidence de ce cancer et son ubiquité géographique conduisent à favoriser une explication d'ordre environnemental liée notamment aux perturbateurs endocriniens.

De plus, des chercheurs ont constaté que si les immigrants de la première génération ont un taux de cancer du testicule comparable à celui de leur pays d'origine, les immigrants de la seconde génération ont, quant à eux, une incidence d'apparition de cette maladie comparable à celui de leur pays d'adoption, ce qui confirme l'hypothèse d'une cause environnementale (Schmiedel, 2010). (95)

Le cancer du testicule semble avoir une origine prénatale et on suppose qu'une exposition environnementale aux œstrogènes serait un facteur de risque. Cependant, aucune molécule chimique n'est à ce jour incriminée car il est difficile de retracer l'exposition parentale à 30 ans de distance. Le lien entre le cancer du testicule et l'exposition aux pesticides est peut-être le plus probable mais demanderait d'être confirmé et précisé. Seules deux études en Norvège et aux États-Unis (Kristensen, 1996; Rodvall, 2003) ont observé une augmentation de l'incidence des tumeurs testiculaires chez les fils d'agriculteurs ayant utilisé de fortes quantités d'engrais et chez les applicateurs de pesticides. (91) (95)

Par ailleurs, les études réalisées à ce jour montrent que les facteurs d'exposition professionnelle, même s'ils peuvent jouer un rôle dans la survenue de ce cancer, ne permettent pas d'expliquer l'augmentation récente et majeure de son incidence. D'autres hypothèses peuvent être évoquées : modification du mode de vie, de l'alimentation ... Cependant l'hypothèse la plus tangible reste le lien entre cryptorchidie et cancer du testicule (Mc Glynn, 2001 ; Cook et coll., 2010). L'INSERM recommande donc de suivre l'incidence et les facteurs de risque de cette malformation. (91) (96)

II.2.2.2.8. Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent des cancers masculins. Un homme sur neuf développera un cancer de la prostate au cours de sa vie. En France, il y a 71 000 nouveaux cas par an.

Ce cancer est très rare avant 50 ans et son incidence augmente progressivement avec l'âge. L'âge moyen de diagnostic est de 70 ans. Les antécédents familiaux constituent un facteur de risque de ce cancer. Parmi les autres facteurs de risque on trouve probablement l'alimentation riche et la baisse d'activité physique.

L'incidence de ce cancer était en forte augmentation en France entre 1980 et 2005. Cette information est à relativiser au vu de l'allongement de l'espérance de vie et de l'évolution des moyens diagnostiques qui favorisent la mise en évidence de cancers de la prostate de petite taille. Actuellement, l'incidence de ce cancer connaît une forte

baisse depuis les années 2005. En effet, le taux d'incidence est passé de 24,8 cas pour 100 000 personnes-années en 1980 à 124,5 cas pour 100 000 en 2005 et 97,7 en 2011.

Les hommes d'origine africaine ou antillaise présentent un risque accru de développer ce cancer. A l'inverse les populations caucasiennes et asiatiques ont un risque moindre de développer ce type de cancer. Ces différences géographiques laissent présager qu'il existe un lien entre le cancer de la prostate et l'environnement. (96)

Le cancer de la prostate est la pathologie tumorale la plus fréquente aux Antilles avec une incidence double de celle observée en France métropolitaine. Cette sur-incidence est en partie liée aux origines des populations des Antilles car il est bien connu que les personnes ayant des ancêtres issus de l'Afrique subsaharienne ont un risque élevé de développer cette maladie, mais il existe d'autres suppositions notamment environnementales. La chlordécone, pesticide largement utilisé pendant 30 ans aux Antilles pourrait expliquer en partie cela. Ce composé chimique présente des propriétés hormonales en interagissant avec les récepteurs des œstrogènes. Cette molécule a contaminé les nappes d'eau souterraines, les aliments pour animaux et végétaux.

L'étude Karuprostate menée en 2003 a étudié le lien de causalité entre l'exposition au chlordécone et la survenue du cancer de la prostate. Elle a comparé les caractéristiques de 709 personnes nouvellement atteintes de ce cancer à 723 personnes indemnes de la maladie. L'analyse des résultats montre que l'exposition à ce pesticide est associée à un risque de développer cette tumeur. L'augmentation de l'incidence est statistiquement significative lorsque les concentrations sanguines en chlordécone sont supérieures à 1 µg/L. (97)

L'État français a longtemps joué la carte du déni concernant l'implication de cette molécule dans divers problèmes de santé publique. En 2018, Emmanuel Macron a finalement admis que l'État devrait prendre sa part de responsabilité dans la pollution au chlordécone. Cependant, l'étude Karuprostate n'a pas pu être finalisée faute de financements : ceux-ci lui ont été retirés en 2014 par l'Institut National du Cancer (INCa) alors dirigé par Agnès Buzyn aujourd'hui ministre de la Santé. (98)

En 1993, aux États-Unis, une importante cohorte intitulée *Agricultural Health Study* a été étudiée dans les États de l'Iowa et de la Caroline du sud. Cette cohorte constituée d'environ 90 000 personnes comprend une majorité d'exploitants agricoles utilisant des pesticides mais aussi des applicateurs professionnels de pesticides ainsi que les conjoints ou conjointes des exploitants.

En 2006, les exploitants agricoles présentaient un risque significatif de survenue du cancer de la prostate estimé à 19 %. Concernant les applicateurs de pesticides, l'excès de survenue était de 28 % mais à la limite du seuil de significativité (Koutros et coll., 2010).

Les scientifiques se sont par la suite intéressés aux pesticides utilisés par ces agriculteurs. Une cinquantaine de pesticides différents ont donc été étudiés. La seule substance pour laquelle une relation dose-réponse a été prouvée est un fongicide, le bromure de méthyle (Alavanja et coll., 2003). (99) (100)

Par ailleurs, l'étude de Kolonel en 2000 analyse une population multiethnique avec 1619 cas et 1618 témoins et étudie l'impact des phytoestrogènes sur cette pathologie. Elle montre qu'un apport de 39,4 g/j de produits dérivés du soja confère une réduction de risque de cancer de la prostate de 38 %. Il a aussi été démontré qu'un régime enrichi en soja inhibe la prolifération des tumeurs prostatiques spontanées, chimio-induites ou transplantables (Davis, 1999 ; Brandi, 1997 ; Fritz, 2002). Les isoflavones diminuent aussi la taille des tumeurs transplantables d'origine humaine ou de rongeur (Aroson, 1999 ; Zhou,1999), ce qui suggère un effet anti-promoteur. De plus, la consommation de soja chez le jeune rat a un effet préventif vis-à-vis du cancer de la prostate à l'âge adulte (Pollad, 1999). Les études tendent donc à montrer un effet protecteur des phytoestrogènes sur le cancer de la prostate. (48)

II.2.2.3. Chez la femme

II.2.2.3.1. Les hormones ovariennes

Les ovaires appartiennent au système reproducteur féminin. Ce sont deux organes de forme ovoïde, situés de part et d'autre de l'utérus. Ils sont de petite taille : ils mesurent 3 à 5 cm de hauteur sur 2 cm de largeur. Ils sont reliés à l'utérus par les trompes de Fallope. (101)

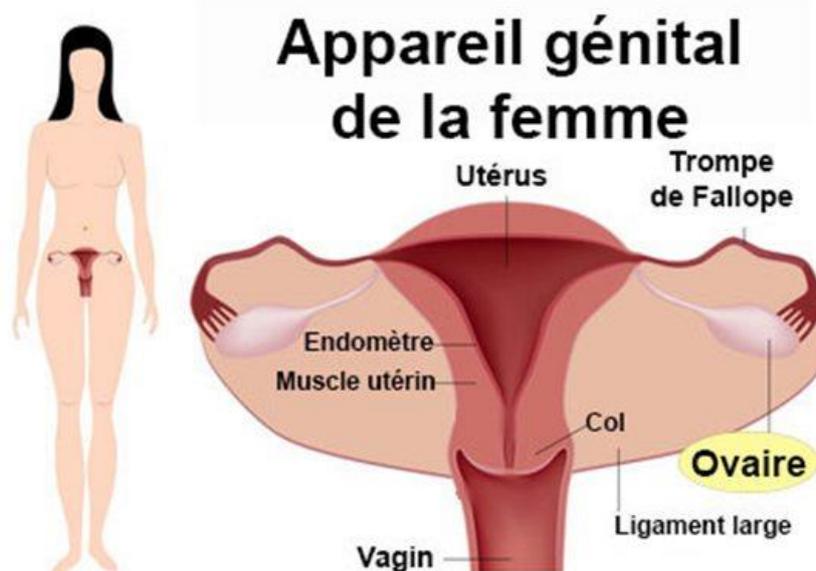


Figure 27 : Appareil génital de la femme (102)

Les ovaires produisent différents types d'hormones :

- les œstrogènes parmi lesquels on trouve l'œstradiol qui est l'hormone ayant la plus grande activité biologique. Ces hormones déclenchent l'apparition des caractères sexuels secondaires chez la femme :
 - o croissance des seins
 - o arrivée des règles
 - o pilosité pubienne
 - o ovulation. (75)
- la progestérone : elle n'est produite qu'après la puberté. C'est l'hormone de la grossesse : elle favorise la nidation de l'œuf fécondé, elle a un effet relaxant sur le muscle utérin, elle augmente les sécrétions du col de l'utérus, elle maintient l'importante vascularisation de la muqueuse utérine et elle prépare les glandes mammaires à la lactation. En dehors de la grossesse, elle a un effet sédatif sur le système nerveux central, elle s'oppose à l'effet des œstrogènes et régule leur action et enfin elle sert de précurseur à la synthèse des androgènes et des corticostéroïdes. (103)

II.2.2.3.2. La régulation hormonale

Le cycle ovarien est contrôlé par l'axe hypothalamo-hypophysaire. On retrouve les mêmes hormones que celles contrôlant le taux de testostérone chez les hommes. L'hypothalamus sécrète la GnRH de façon pulsatile. Cette hormone entraîne la sécrétion par l'hypophyse de deux hormones :

- la FSH : elle intervient dans la maturation des follicules et commande la sécrétion d'œstrogènes.
- la LH : elle déclenche l'ovulation et provoque la transformation du follicule éclaté en corps jaune.

La libération des gonadostimulines est pulsatile mais la fréquence et l'amplitude de ses pulses ne sont pas constantes au cours du cycle : à l'approche de la période ovulatoire, elles deviennent plus intenses et rapprochées. (104)

Les hormones ovariennes exercent un rétrocontrôle sur les sécrétions hypothalamo-hypophysaires.

Les œstrogènes exercent un rétrocontrôle négatif sur les productions de LH et de FSH lorsque la concentration en œstrogènes est faible (inférieure à 200 ng/L), c'est-à-dire pendant la première partie du cycle.

Mais ils peuvent aussi exercer un rétrocontrôle positif : en début de cycle, la FSH induit une maturation des follicules qui produisent alors des œstrogènes, leur taux dépasse le seuil de 200 ng/L. Les œstrogènes entraînent une sécrétion importante de LH et de FSH juste avant l'ovulation. C'est donc le pic d'œstradiol qui déclenche le pic de LH (12 heures plus tard).

Un rétrocontrôle négatif est également assuré par la progestérone durant la seconde partie du cycle, ce qui explique la baisse des concentrations de gonadostimulines (LH et FSH) lorsque la production de progestérone par le corps jaune est maximale. (75)

II.2.2.3.3. Le cycle ovarien

Le cycle ovarien commence à la puberté et se termine à la ménopause.

Deux phases composent le cycle ovarien :

- la phase folliculaire : elle commence dès le premier jour des règles et se termine au moment de l'ovulation. Pendant cette période un follicule contenu dans un des deux ovaires devient mature. Les ovaires sécrètent alors des œstrogènes et plus particulièrement de l'œstradiol. Leurs concentrations augmentent progressivement puis un pic a lieu en fin de phase.
- la phase lutéale : elle débute dès l'ovulation et se termine au moment des règles. Le corps jaune, qui correspond à ce qui reste du follicule à la suite de l'ovulation, sécrète de la progestérone en quantité importante. La production d'œstrogènes se maintient à un taux élevé.

S'il n'y a pas de fécondation durant ce cycle, la chute hormonale entraîne les règles. (105)

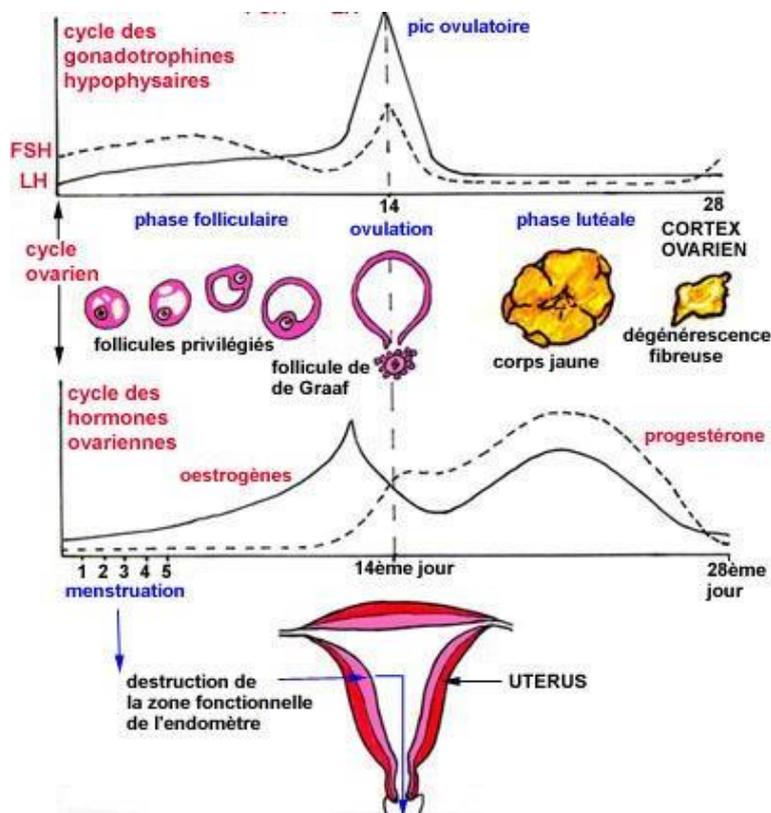


Figure 28 : Le cycle ovarien (105)

II.2.2.3.4. La variation du taux d'hormones ovariennes au cours de la vie

Chez la femme, les hormones ovariennes varient tout au long de leur existence :

- pendant la période fœtale, la sécrétion ovarienne est inexistante. Les caractères sexuels primaires féminins sont acquis grâce à l'absence de testostérone.
- à la naissance et jusqu'à environ deux ans, l'axe gonadotrope est fonctionnel. Il se met ensuite au repos.
- à la puberté, la sécrétion d'œstrogènes augmente et permet l'acquisition des caractères sexuels secondaires féminins.
- au cours de la grossesse, les taux d'œstrogènes et de progestérone augmentent progressivement. Ils sont d'abord produits par le corps jaune puis c'est le placenta qui prend le relais à partir du troisième mois de grossesse.
- lors du vieillissement, les taux d'hormones diminuent progressivement jusqu'à leur arrêt total : c'est la ménopause. (106)

II.2.2.3.5. Puberté précoce

Chez les filles, la puberté précoce est définie lorsque des signes de puberté surviennent avant l'âge de huit ans : développement des seins, apparition des caractères sexuels secondaires, début des règles.

La puberté précoce peut être d'origine centrale avec une activation prématurée de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique ou périphérique liée à des mutations génétiques rares, des tumeurs ovariennes ou surrénaliennes ou une hyperplasie congénitale des surrénales. La forme la plus fréquente est la puberté précoce centrale idiopathique (PPCI) puisqu'elle concerne plus de 90 % des cas. (107)

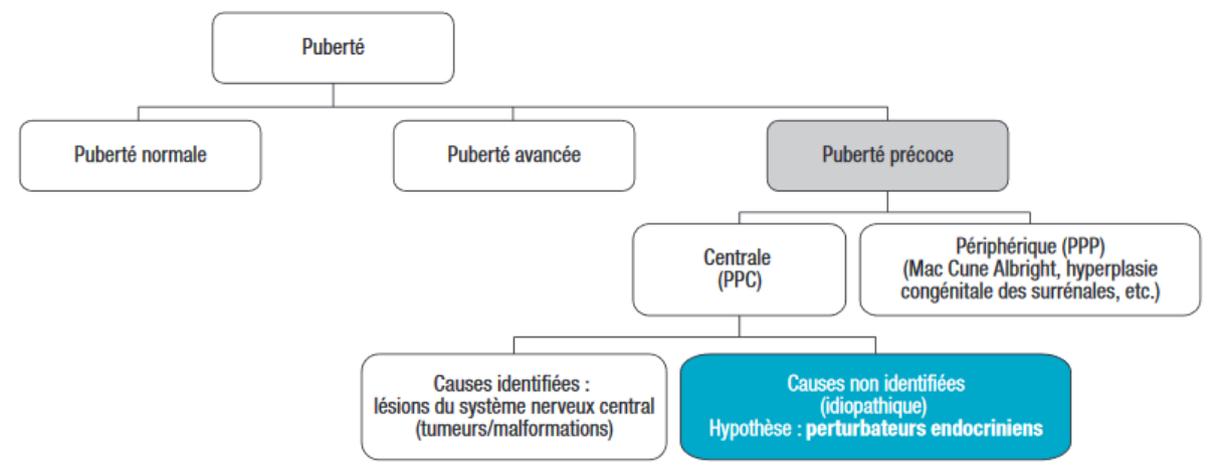


Figure 29 : Origines de la puberté précoce (108)

Une enquête réalisée par Santé Publique France en 2017 estime qu'entre 2011 et 2013, 1 173 nouveaux cas de PPCI ont été comptabilisés chez les filles. L'incidence de la puberté précoce semble en augmentation même s'il n'existe pas d'autres chiffres pour l'affirmer. (109)

Bien que des facteurs génétiques et l'augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité semblent expliquer en partie la cause, des facteurs environnementaux et notamment l'exposition aux perturbateurs endocriniens sembleraient également jouer un rôle, notamment les xéno-œstrogènes. (107)

L'équipe de Mary Wolff a mené une enquête en 2010 aux États-Unis visant à étudier le lien entre l'âge de la puberté et trois types de substances chimiques :

- les phénols qui agissent comme des œstrogènes,
- les phytoœstrogènes, œstrogènes produits naturellement par les plantes,
- les phtalates dont les propriétés sont soit semblables à celles des œstrogènes soit inverses en fonction de leur concentration ou de l'âge d'exposition.

Pour cela, ils ont mesuré les concentrations urinaires de ces composés ou de leurs métabolites chez 1151 filles âgées de 7 à 9 ans. Ils ont constaté un développement des seins chez 30% et des poils pubiens chez 22% d'entre elles. Des concentrations élevées de métabolites de phtalates étaient associées à une puberté avancée. En revanche, les phytoœstrogènes entraînaient une puberté tardive. (110) (111)

D'autre part, il est important de noter qu'une puberté précoce est un facteur de risque de cancer du sein puisque la femme est davantage exposée aux œstrogènes.

II.2.2.3.6. Endométriose

L'endométriose est une maladie gynécologique fréquente qui touche 10 % des femmes en âge de procréer. Elle se caractérise par la présence d'endomètre (tissu de la muqueuse de l'utérus) en dehors de la cavité utérine.

Les lésions d'endométriose sont présentes dans la région pelvienne au niveau des ovaires, du péritoine, des ligaments utérins, du rectum et de la vessie. Elles peuvent aussi se trouver plus rarement en dehors du pelvis, au niveau du colon ou de l'intestin grêle, de la paroi abdominale interne, des uretères et exceptionnellement sur le poumon ou la plèvre.

Sous l'effet des œstrogènes et au cours du cycle menstruel, l'endomètre s'épaissit et s'il n'y a pas de fécondation, il se désagrège et saigne. S'ensuivent les symptômes principaux de cette pathologie : règles douloureuses, douleurs pendant les rapports sexuels, défécation douloureuse, difficulté pour uriner, fatigue chronique. Chez certaines femmes, l'endométriose est synonyme d'infertilité. (112) (113)

Les chercheurs estiment que la moitié des endométrioses seraient liée à des facteurs génétiques et l'autre moitié à des facteurs environnementaux, notamment aux perturbateurs endocriniens. (114)

Une étude italienne s'est intéressée à la relation entre l'endométriose et le taux de bisphénol A. 69 femmes fertiles consultant à l'hôpital de Naples pour troubles du cycle menstruel, kystes ovariens, douleurs pelviennes chroniques ont été sélectionnées (Cobellis et coll. 2009). Parmi elles, 58 souffraient d'endométriose. Le taux de détection du bisphénol A était de 0 % pour les 11 témoins et de 52 % chez les femmes souffrant d'endométriose. Cependant, le taux de détection du bisphénol A dans le sang était très faible, ce qui est une limite à l'étude. De plus, 25 % seulement des niveaux de BPA ont pu être mesurés. (115)

Une deuxième étude italienne a elle aussi cherché le lien entre le taux de BPA et l'endométriose. Elle a étudié 128 femmes dont 68 souffrant d'endométriose (Simonelli et coll., 2016). La concentration urinaire moyenne de BPA était statistiquement plus élevée chez les femmes souffrant d'endométriose (5,31 µg/L contre 1,64 µg/L). (116)

Ces études ont été réalisées sur un faible effectif. Elles ne sont donc pas suffisantes pour affirmer un lien entre ce perturbateur endocrinien et cette pathologie.

II.2.2.3.7. Cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Plus d'une femme sur huit développe un cancer du sein au cours de sa vie. Son incidence est en forte augmentation : elle a doublé en vingt ans.

On constate une forte variabilité de cette incidence en fonction des régions du monde : on trouve cinq fois plus de cancers du sein dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement. Les taux les plus élevés sont retrouvés aux États-Unis et en Europe de l'ouest et du nord. La France est le pays européen le plus affecté. (96)

L'augmentation de ce cancer est en partie expliquée par la généralisation du dépistage. Cependant, on ne peut nier d'autres facteurs de risque tel que la sédentarité, l'obésité, les troubles du rythme circadien, les facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle important.

Les principales causes environnementales suspectées dans le cancer du sein incluent les composés chimiques ayant un effet œstrogénomimétique : les xéno-œstrogènes.

Parmi les substances incriminées on trouve le Distilbène® (DES) dont nous avons déjà parlé. Une étude réalisée en France en 2014 par le Professeur Tournaire s'est intéressée à 6700 femmes, « filles du Distilbène® » : celles-ci ont deux fois plus de

risque de développer un cancer du sein. Pour les mères ayant pris ce médicament, le risque est lui-aussi majoré mais plus faiblement : son incidence est augmentée d'environ 30 %. Au vu du nombre de femmes ayant utilisé ce médicament, il s'agit là d'un véritable problème de santé publique. (117)

Une étude effectuée en 2007 aux États-Unis a mesuré l'exposition au DDT de jeunes femmes entre 1959 et 1967 (années du pic d'utilisation du DDT) (Cohn B.A. *et al.*, 2007). Elle montre une augmentation du risque de développer un cancer du sein ou de décéder de cette maladie avant l'âge de 50 ans chez les femmes exposées au DDT avant l'âge de 14 ans. (118)

Une autre substance incriminée est le bisphénol A. Plusieurs études ont démontré le rôle du BPA dans la survenue des cancers du sein chez les souris et les rats. En 2012, le lien est prouvé chez les primates dans une étude parue dans la revue *Proceedings of the National Academy of Sciences* menée par Andrew Tharp et Maricel Maffini. Les scientifiques ont exposé les femelles enceintes à une faible dose de BPA qui entraîne une concentration sanguine de ce composé comparable à celle que l'on trouve dans la population générale humaine. La glande mammaire des animaux exposés *in utero* est plus développée à la naissance que chez ceux qui n'ont pas été exposés. Les auteurs de l'étude précisent que les changements de structure du sein sont significatifs avec notamment une densité plus importante du tissu épithélial de la glande mammaire. Ils concluent cette étude en affirmant qu'il n'y a aucune raison pour que le BPA n'ait pas d'effet analogue chez l'homme et épargne l'espèce humaine. (119) (120)

D'autres études s'intéressent à l'impact des phytoestrogènes sur le cancer du sein. La majorité d'entre elles ont été réalisées chez les femmes asiatiques, car elles consomment environ dix fois plus de soja et ses produits dérivés que les femmes caucasiennes. Ces études cas-témoins (Lee, 1991 (Singapour) ; Hirose, 1995 (Japon) ; Wu, 1996, 1998, 2002 (femmes asiatiques aux USA ; Dai 2001 (Chine) ; Shu, 2001 (Chine)) montrent un risque de cancer du sein diminué chez les femmes exposées aux phytoestrogènes. Parmi celles-ci, certaines ont analysé séparément les femmes non ménopausées des femmes ménopausées (Lee, 1991 ; Hirose, 1995 ; Yuan, 1995). La réduction significative du risque n'a été observée que chez les femmes non ménopausées. (48)

Les études réalisées sur les femmes nord-américaines (Horn Ross, 2001 ; Linseisen, 2004) ou grecques (Peterson, 2003) montrent que l'exposition aux isoflavones est très faible. A l'exception de l'étude de Horn Ross, ce niveau d'apport n'est pas associé à une réduction des risques. Il semble donc que cette réduction des risques s'observe chez les femmes asiatiques. Chez la femme occidentale, les études sont encore trop rares pour affirmer cet effet qui semble cependant probable. Les scientifiques suggèrent que cet effet se manifeste lorsque la femme est en activité œstrogénique. (48)

Cependant, une supplémentation en isoflavones seules n'aurait pas les mêmes effets protecteurs que lorsque le soja est consommé entièrement. Pour étudier la question, Yunxian Liu et son équipe ont travaillé en 2015 sur des souris sans ovaires (pour simuler la ménopause) et ayant reçu préalablement des cellules de tumeur du sein humaines. Elles ont été réparties en deux groupes : l'un alimenté avec du soja contenant des isoflavones et l'autre avec des isoflavones purifiées telles qu'on les trouve dans les compléments alimentaires. Dans le premier groupe, les chercheurs ont constaté que le soja avait permis un renforcement de l'immunité (expression plus élevée de deux gènes suppresseurs de tumeur, affaiblissement de l'expression de deux oncogènes liés à la croissance tumorale). À l'inverse dans le deuxième groupe, la croissance tumorale a été amplifiée par affaiblissement de la fonction immunitaire. Les isoflavones purifiées se comporteraient donc comme des œstrogènes. Les compléments alimentaires à base d'isoflavones sont donc déconseillés en cas de cancer du sein ou antécédent. (121)

II.2.2.3.8. Bouffées de chaleur

Les bouffées de chaleur sont une des manifestations de la ménopause chez la femme. Au cours de cette période, les productions de progestérone et d'œstrogènes s'arrêtent ce qui entraîne ces désagréments. (122)

Elles correspondent à une sensation brutale de chaleur dans le visage, le cou et le décolleté pendant laquelle se produit une forte sudation et une tachycardie. Ces crises peuvent durer de deux à trente minutes. Elles concernent environ 70 % des femmes ménopausées. L'intensité et la durée de ces symptômes peut varier. (123) (124)

Différentes études ont relevé une diminution des bouffées de chaleur chez la femme ménopausée lors d'une prise régulière de soja qui contient des phytoœstrogènes. (48)

Tableau 5 : Etudes sur le lien entre les bouffées de chaleur et la consommation de soja (48)

Auteur	Durée (semaines)	Dose d'isoflavone (mg/jour)	Nombre de sujets témoins	Nombre de sujets isoflavones	% bouffées de chaleur vs placebo ou témoin
Washburn (1999)	6	34	51	51	↓ 4,7 %
Baber (1999)	12	40	26	25	↓ 22 %
Scambia (2000)	6	50	19	20	↓ 19,5 %
Jeri (2002)	16	40	15	15	↓ 38 %
Tice (2003)	12	82	85	84	↓ 40 %
Crisafulli (2004)	52	54	30	30	↓ 24 %

II.2.2.4. Sur la thyroïde

II.2.2.4.1. La thyroïde

La thyroïde est une glande en forme de papillon située dans la partie antérieure du cou, contre la trachée. Elle est constituée de deux lobes, de part et d'autre de la trachée, reliés par un isthme. Elle mesure environ 6 cm de hauteur sur 3 cm de largeur. (125)

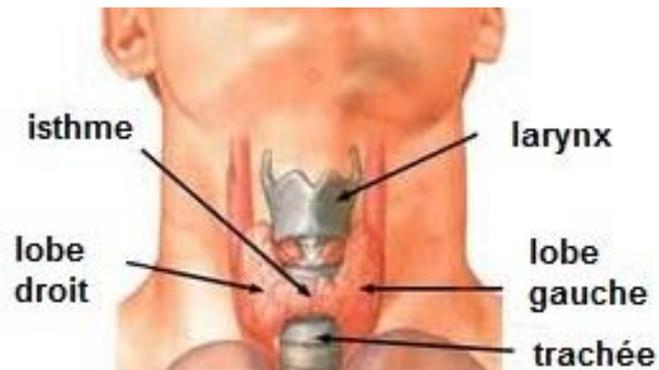


Figure 30 : La thyroïde (126)

La thyroïde sécrète les hormones thyroïdiennes, formées grâce à la réaction de la thyroglobuline et de l'iode :

- la T3 (ou triiodothyronine) :

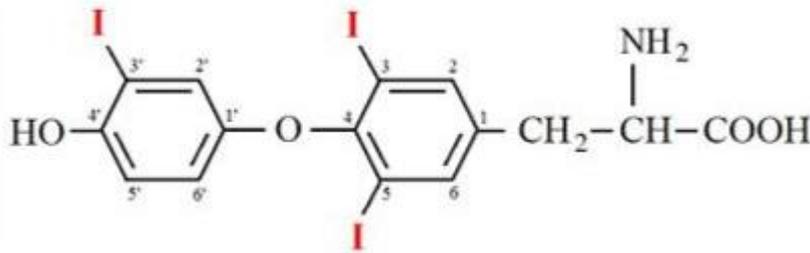


Figure 31 : Formule chimique de la T3 (125)

- la T4 (ou tétraiodothyronine) :

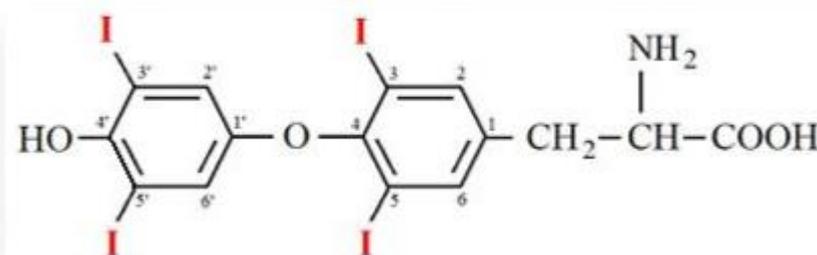


Figure 32 : Formule chimique de la T4 (125)

Seule l'hormone T3 est active. Pourtant, la thyroïde sécrète 90% de T4 et seulement 10% de T3. L'hormone T4 peut cependant se transformer en T3 en cas de besoin. (127)

La synthèse des hormones thyroïdiennes est contrôlée par le système hypothalamo-hypophysaire :

- l'hypothalamus libère la TRH (*Thyrotrophin Releasing Hormon*) qui agit sur l'hypophyse.
- l'hypophyse sécrète alors la TSH (*Thyroid Stimulating Hormon* ou thyroïdostimuline) qui agit directement sur la thyroïde.
- la production des hormones thyroïdiennes est alors stimulée.

Lorsque les hormones thyroïdiennes sont produites en quantité suffisante, elles sont capables d'exercer un rétrocontrôle négatif, c'est-à-dire que lorsqu'elles sont en forte concentration, elles bloquent la production de TRH et de TSH au niveau hypothalamo-hypophysaire et donc une diminution de la production des hormones thyroïdiennes.

D'autres facteurs peuvent interférer avec la production des hormones thyroïdiennes : le froid peut stimuler la production de TRH et donc de la T3 et de la T4 ; au contraire, le jeûne inhibe la production hormonale. La dopamine et la somatostatine, produits par l'hypothalamus, peuvent également inhiber la synthèse de TSH par l'hypophyse. (127)

Les actions des hormones thyroïdiennes sont nombreuses et variées puisque celles-ci agissent sur tous les tissus de l'organisme, hormis la rate :

- elles ont des effets métaboliques :
 - o elles entraînent une augmentation du métabolisme cellulaire, de la thermogénèse et de la consommation d'oxygène.
 - o elles augmentent la glycémie.
 - o elles permettent une augmentation de la synthèse protéique.
 - o elles ont un rôle hypocholestérolémiant et augmentent la lipolyse.
 - o le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire augmentent sous leur action.
- mais elles ont aussi des effets tissulaires :
 - o grâce à leur action sur l'ossification et sur l'hormone de croissance, elles permettent la croissance.
 - o au niveau du système nerveux central, elles permettent une maturation et davantage de connexions entre les neurones.
 - o elles augmentent le débit et le rythme cardiaque.
 - o elles entraînent une accélération du transit.
 - o elles possèdent une action trophique sur la peau et les phanères. (125)

La thyroïde participe également à l'homéostasie du calcium par l'intermédiaire de la calcitonine, sécrétée par les cellules C de la thyroïde. Il s'agit d'une hormone peptidique, constituée de 32 acides aminés.

Cette hormone est hypocalcémisante : elle agit sur les ostéoclastes pour diminuer la résorption osseuse et donc baisser le taux de calcium. (128)

II.2.2.4.2. Cancer de la thyroïde

Le cancer de la thyroïde est un cancer qui était relativement rare il y a une trentaine d'années mais qui est en forte augmentation actuellement. En effet, son incidence a augmenté de 6 % par an entre 1980 et 2005. Cette augmentation est à mettre en parallèle avec l'évolution des pratiques de diagnostic et une meilleure détection des cancers de petite taille.

Ce cancer, tout comme les pathologies de la thyroïde, touche majoritairement des femmes : il est trois fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme. En 2017, il se situe au 5^{ème} rang des cancers les plus courants chez la femme avec 17,4 nouveaux cas annuels pour 100 000 femmes et au 19^{ème} rang chez l'homme en France avec 6,6 nouveaux cas annuels pour 100 000 hommes.

Il existe une forte disparité géographique de l'incidence de ce cancer, aussi bien régionale que mondiale. Son taux est faible en Afrique, à l'inverse des États-Unis ou d'Israël. En Europe, les pays les plus touchés sont la France, l'Italie et la Finlande. En France parmi les régions les plus affectées on trouve la Corse et Provence-Alpes-Côte d'Azur et parmi les moins touchées la Normandie et Grand Est. (129) (130)

Les PBDE (polybromodiphényléthers) sont un groupe de 209 composés chimiques utilisés comme retardateurs de flamme. Ils ont été largement utilisés depuis les années 1970. Aujourd'hui, on les retrouve dans de nombreux produits d'usage courant tels que les appareils électroniques et électriques (téléviseur, ordinateur ...), dans les véhicules et certains textiles (tapis, rideaux, moquettes).

Le penta-BDE et l'octa-BDE sont interdits depuis 2004 dans l'Union Européenne en raison de leur persistance dans l'environnement.

Ces composés chimiques sont d'autant plus problématiques qu'ils ne sont pas liés chimiquement aux matériaux et peuvent se volatiliser directement dans l'atmosphère ou se combiner à la poussière au fur et à mesure que ceux-ci vieillissent. On les trouve finalement partout autour de nous : dans l'eau, le sol, les sédiments, la poussière intérieure et les aliments et même dans le lait maternel. (131) (132)

Des chercheurs ont suggéré que l'exposition à ces substances pourrait perturber le taux d'hormones thyroïdiennes et augmenter le risque de cancer de la thyroïde. La structure des PBDE est proche de celle des hormones thyroïdiennes.

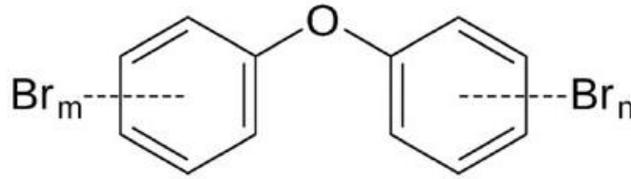


Figure 33 : Formule chimique des PBDE (133)

L'étude de Hoffman K *et al.* effectuée en 2017 compare 70 patients atteints de cancer de la thyroïde à 70 autres patients indemnes de la maladie. Pour cela, ils ont comparé leur taux de PBDE dans le sang et ont récolté des échantillons de poussière dans leur ménage. Parmi les composés constituant la famille des PBDE, 116 ont été retenus comme étant fréquemment retrouvés dans les poussières domestiques et 27 ont été étudiés dans le sang des patients.

Les résultats de cette étude montrent que dans chaque ménage des quantités de PBDE ont été détectées dans les échantillons de poussière. Parmi les patients atteints de cancer de la thyroïde, deux des composés ont été retrouvés en quantité plus importante. Certains des produits chimiques étaient associés à des formes plus agressives de cancer. Cependant, la concentration sanguine de ces composés chez les patients n'a pas pu être étudiée car elle était trop faible.

L'étude de Hoffman K *et al.* est d'une trop faible ampleur pour réellement conclure sur le lien existant entre le cancer de la thyroïde et les PBDE. D'autres études doivent être menées afin de prouver cette concordance. L'étude précédente suggère cependant qu'il pourrait y avoir des niveaux plus élevés de certains PBDE dans l'environnement des personnes atteintes d'un cancer de la thyroïde. (134)

II.2.2.5. Sur le pancréas

II.2.2.5.1. Le pancréas et l'homéostasie glucidique

Le pancréas est une glande de forme allongée mesurant environ 15 cm de longueur sur 4 cm de largeur. Il est situé profondément dans la cavité abdominale, derrière l'estomac et va du duodénum à la rate.

Il est composé de deux parties :

- le pancréas droit qui est constitué de la tête, enchâssée dans le duodénum.
- le pancréas gauche qui est formé du corps et de la queue.

Ces deux portions sont reliées entre elles par un isthme. (135)

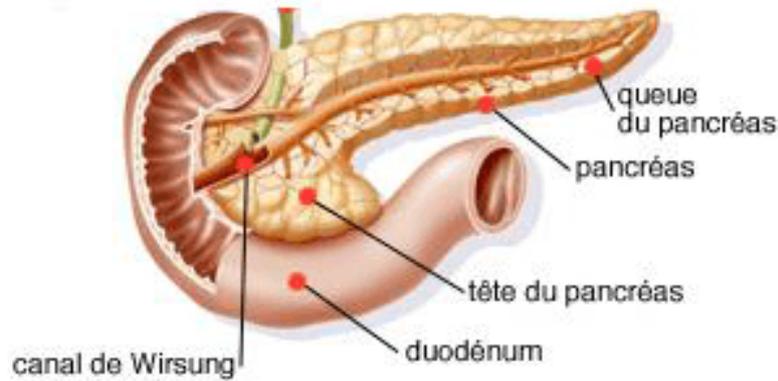


Figure 34 : Le pancréas (136)

Cette glande est mixte et exerce donc deux fonctions :

- la fonction endocrine : le pancréas est formé de cellules épithéliales glandulaires dont 1 % sont regroupées en amas appelés îlots de Langerhans, ce sont eux qui constituent la partie endocrine du pancréas. Les îlots sont principalement situés dans la queue de la glande.
- la fonction exocrine : les cellules acineuses du pancréas sont aussi regroupées en amas, les acini, qui constituent la fonction exocrine de la glande. Le pancréas synthétise des enzymes pancréatiques indispensables à la digestion. Celles-ci sont transportées par le suc pancréatique et déversées dans le duodénum via le canal de Wirsung. (137)

Il existe quatre types de cellules composant les îlots de Langerhans :

- les cellules A, périphériques, sécrètent le glucagon.
 - les cellules B, situées principalement au centre des îlots, sécrètent l'insuline.
 - les cellules D sécrètent la somatostatine.
 - les cellules F sécrètent le polypeptide pancréatique. (138)
- } de localisation périphériques, elles sont très peu nombreuses.

La glycémie est régulée par des hormones pancréatiques ; malgré des apports de glucose variables dans le temps, elle doit toujours rester stable aux alentours de 1 g/L de sang.

En cas d'hyperglycémie, les îlots de Langerhans sécrètent l'insuline dans le sang. Lorsque cette hormone arrive dans le foie, elle déclenche :

- la transformation du glucose en glycogène par l'intermédiaire de la glycogène synthétase, c'est la glycogénèse.
- l'accroissement de l'entrée du glucose dans les adipocytes du foie où il sera stocké, notamment sous forme de triglycérides.
- l'inhibition de la glycogénolyse, le mécanisme inverse de la glycogénèse.

Cette hormone exerce aussi un rôle sur les myocytes : elle permet la dégradation du glucose et la stimulation de la glycogénogénèse. Elle agit également sur les adipocytes en stimulant la lipogénèse. Cette hormone est donc hypoglycémiante.

En cas d'hypoglycémie, les îlots de Langerhans sécrètent cette fois-ci le glucagon, hormone antagoniste à l'insuline. La libération de glucagon entraîne dans les cellules hépatiques :

- la transformation du glycogène en glucose par la glycogénolyse et la néoglucogénèse (voie qui crée du glucose à partir de résidus non glucidiques lorsque le corps ne trouve pas d'autre source de glucose).
- le blocage de l'entrée du glucose dans les adipocytes du foie.

Cette hormone est donc hyperglycémiante. (139)

II.2.2.5.2. Le diabète

Le diabète est un trouble de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage des sucres apportés par l'alimentation, qui se traduit par une hyperglycémie chronique.

Il existe deux types de diabète :

- le diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant apparaît chez les personnes jeunes. Dans cette pathologie, l'organisme ne reconnaît pas les cellules β du pancréas et les détruit, entraînant une carence totale en insuline. C'est une maladie auto-immune.
- le diabète de type 2 (DT2) ou diabète non-insulino-dépendant apparaît généralement chez les personnes de plus de 40 ans. Il résulte de l'utilisation inadéquate de l'insuline par l'organisme. Il est notamment lié à l'excès pondéral et l'inactivité physique. (140)

Nous nous intéresserons ici au diabète de type 2, puisque les perturbateurs endocriniens seraient un de ses facteurs de risque.

Le diabète de type 2 est aujourd'hui en pleine expansion dans le monde. Selon l'OMS, le nombre de diabétiques est passé de 108 à 422 millions entre 1980 et 2014. En France, 3,1 millions de personnes étaient traitées pour leur diabète en 2015. La hausse annuelle a été de 2,82 % entre 2013 et 2015. De plus, compte tenu du caractère silencieux de cette maladie, on estime que 20 à 30 % des diabétiques ne sont pas diagnostiqués. (141) (142)

L'obésité est le facteur majeur de risque de DT2. Les perturbateurs endocriniens incriminés dans la survenue de cette pathologie sont les mêmes que ceux entraînant une obésité.

Le programme américain *US National Health and Nutrition Examination Survey*, débuté en 1960, a pour rôle de déterminer l'état de santé et le statut nutritionnel de la population américaine à partir d'un échantillon représentatif d'enfants et d'adultes. Il a

aussi permis d'établir un lien entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et la survenue d'une obésité et/ou d'un DT2. En effet, les scientifiques participant à ce programme ont recherché systématiquement la présence de certains composés chimiques dans le sang et les urines des participants. Ils ont montré que l'existence d'un diabète était fortement corrélée avec une exposition aux PCB (polychlorobiphényles), aux dioxines, au DDE, aux phtalates et au BPA avec un odds ratio (OR) de 2,74 [IC 95%] après ajustement pour l'âge, le sexe, l'origine ethnique et l'IMC. (143)

II.2.2.6. Modification du sex ratio

Le sex-ratio correspond au rapport entre le nombre de naissances d'individus de sexe masculin et celui d'individus de sexe féminin.

Si sa détermination ne tenait qu'au hasard, il y aurait autant de naissances de garçons que de naissances de filles. Or il n'en est rien : ce rapport est légèrement en faveur des garçons puisque naissent 51 à 52 % de garçons pour 48 à 49 % de filles.

Cependant, depuis quelques années on constate une légère diminution de la proportion de garçons dans certains pays comme les États-Unis, le Japon, le Canada, l'Espagne, les Pays-Bas et le Danemark. (14)

Les perturbateurs endocriniens pourraient jouer un rôle dans la modification du sex-ratio. Des faits et études semblent corroborer cette théorie :

- la catastrophe de Seveso en 1976 : une usine de produits chimiques explose et déverse son contenu de substances toxiques dans la petite ville de Seveso en Italie. Parmi celles-ci, on trouve la dioxine.

Dans les neuf mois suivant l'accident pour la population la plus exposée, 48 naissances de filles ont eu lieu pour seulement 26 de garçons (Mocarelli et coll. 1996). Lorsque le père ou les deux parents avaient une concentration en dioxine supérieure à 15 pg TEQ/g par gramme de matières grasses, les naissances de filles étaient alors majoritaires. L'exposition des femmes n'a pas eu d'impact. Par ailleurs, cet effet ne se manifeste que chez les sujets âgés de moins de 19 ans lors de la contamination et perdure pour les naissances durant les 15 années suivant l'exposition (Mocarelli et coll., 2000).

Les scientifiques évoquent un rapport avec la durée de transit des spermatozoïdes dans l'épididyme, elle-même sous influence des hormones sexuelles. (144)

- l'étude publiée par une équipe du Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (à Rockville, Maryland) « Couples' urinary bisphenol A and phthalate metabolite concentrations and the secondary sex ratio » s'intéresse aux effets des perturbateurs endocriniens non persistants : le bisphénol A et 14 phtalates.

Entre 2005 et 2009, le taux urinaire des 15 substances citées précédemment a été analysé chez 220 couples afin de déterminer l'effet de l'exposition aux perturbateurs endocriniens avant la conception et sans tenir compte de celle survenue pendant la grossesse.

Chez les hommes, l'exposition aux perturbateurs endocriniens augmente la probabilité d'avoir une fille : le BPA est lié à une baisse de 23% des naissances de garçons, le MiBP à une diminution de 18%.

Au contraire, une forte teneur en perturbateurs endocriniens chez la mère favorise les naissances de garçons : celles-ci augmentent de 16 à 31 % avec le BPA, le MiBP, le MBzP et le MnBP.

Cependant les résultats de cette étude restent préliminaires compte tenu de la petite taille de la population étudiée. (145) (146) (147)

Les perturbateurs semblent donc susceptibles d'être impliqués dans la modification du sex-ratio. Cependant le mécanisme physiologique est difficile à expliquer et il serait très différent selon qu'il agit sur le père ou sur la mère.

En outre certains autres facteurs auraient un rôle dans la détermination du sex-ratio : le statut nutritionnel et l'âge des femmes enceintes pourraient l'influencer puisqu'on a constaté que les femmes maigres, dénutries et/ou âgées donnent davantage naissance à des filles, une forte proportion d'hommes adultes dans la population diminuerait la probabilité d'avoir un fils, les guerres pendant lesquelles naissent davantage de filles. (148)

II.2.2.7. Obésité

L'obésité est de nos jours un réel fléau mondial. Depuis 1975, le nombre d'obèses a triplé dans le monde. En 2016, plus de 650 millions d'adultes sont obèses, ce qui correspond à 13 % de la population mondiale. En France, elle touche 15,8 % des hommes en 2017 et 15,6 % des femmes. Le taux d'obésité est faible dans les grandes villes telles que Paris (10,7 % d'obèses) alors qu'il est bien plus élevé dans le département du Nord (25,6 %).

Un adulte est considéré comme obèse lorsque son IMC (Indice de Masse Corporelle), qui correspond au rapport entre le poids et le carré de la taille, est égal ou supérieur à 30 kg/m². (149) (150)

Parmi les principaux facteurs de risque de l'obésité, on note bien évidemment une alimentation trop grasse et trop riche mais aussi une sédentarité croissante de la population. Cependant la rapidité d'augmentation de la prévalence de cette maladie ne peut être simplement expliquée par ces facteurs. En outre, des facteurs génétiques ainsi qu'une influence de l'environnement, notamment avec les perturbateurs endocriniens, pourraient expliquer cette maladie.

Ceux-ci peuvent modifier l'équilibre glucido-lipidique en perturbant l'action de certaines hormones sur le tissu adipeux et participeraient de ce fait à plus ou moins long terme au développement de l'obésité.

Un nombre croissant d'études expérimentales montrent que l'exposition fœtale aux PE entraîne des altérations du métabolisme glucido-lipidique et une prise de poids plus marquée.

Parmi les composés chimiques incriminés, on trouve le DES ou diéthylstilbestrol dont nous avons préalablement parlé. Une étude effectuée en 2015 par Hatch et col. se penche sur le lien entre l'exposition prénatale au DES et l'obésité chez les femmes adultes. Elle repose sur 2871 femmes exposées et 1352 non exposées, toutes âgées entre 23 et 52 ans. Le risque relatif ajusté pour le DES et l'obésité était de 1,09. Les femmes exposées au DES ont donc pris un peu plus de poids que les femmes non exposées. Cette étude suggère que l'exposition prénatale au DES entraînerait une légère augmentation de l'obésité. (151) (152)

Le bisphénol A (BPA) semble lui-aussi majorer le risque d'obésité. C'est ce que cherche à montrer l'étude réalisée en 2012 par Trasande et col. aux États-Unis. Celle-ci examine le lien entre les concentrations urinaires de BPA et l'IMC chez les enfants. Les échantillons urinaires de 2838 enfants âgés de 6 à 19 ans sélectionnés au hasard ont été analysés. Parmi les participants, 34,1 % étaient en surpoids et 17,8 % obèses. Les concentrations urinaires de BPA retrouvées étaient significativement associées à l'obésité dans cette étude : le risque d'obésité était 2,5 fois plus important chez les enfants dont les taux de BPA étaient les plus élevés. Les scientifiques suggèrent que les enfants obèses pourraient consommer davantage d'aliments riches en BPA ou qu'ils possèderaient de plus grandes réserves de BPA adipeux. (153)

II.2.2.8. Autisme

Les troubles du spectre autistique (TSA) ou autisme résultent d'anomalies du développement de l'enfant apparaissant au cours de l'enfance et persistant tout au long de la vie de l'individu.

Ils se manifestent par des altérations dans la capacité à établir des interactions sociales et à communiquer ainsi que par des anomalies comportementales, notamment une tendance à la répétition de comportements ou de discours. Les personnes atteintes de ce handicap présentent également des réactions sensorielles (auditives, visuelles, cutanées) particulières. (154) (155)

Il existe différents types d'autisme :

- l'autisme infantile apparaît avant l'âge de 3 ans. Il se caractérise par un développement anormal avec des défauts de mise en place et d'organisation de certains réseaux cérébraux spécialisés, dédiés à la communication sociale et à la modulation du comportement en fonction de l'environnement et de ses changements. Certains de ces autistes présentent à l'adolescence ou à l'âge adulte de grandes facultés intellectuelles, on parle d'autistes de haut niveau.
- le syndrome d'Asperger se révèle après l'âge de 3 ans. Les difficultés sont moins manifestes que dans l'autisme infantile. L'intelligence est bien développée dans ce cas-là. (156) (154)

Ces troubles concernent en majorité des hommes : quatre garçons sont touchés pour une fille. (155)

Selon l'INSERM, en France 700 000 personnes sont touchées par cette pathologie qui semble être en progression. Cependant on ne dispose que de chiffres relativement récents puisque le terme d'autisme n'est apparu qu'au XX^{ème} siècle. De plus, les diagnostics de cette maladie sont surtout réalisés pour les enfants les plus atteints et il semblerait que de nombreux enfants ne sont pas diagnostiqués ou alors très tardivement. (154)

Tableau 6 : Évolution du spectre des troubles autistiques (157)

	Fombonne, 1999 (15)	Inserm, 2002 (19)	Fombonne, 2003 (16)	Fombonne, 2005 (17)	Fombonne, 2009 (18)
Nombre d'études incluses dans la revue	23	31	32	40	43
TED	18,7/10 000	27,3/10 000	27,5/10 000	37/10 000	63,7/10 000
Autisme infantile	7,2/10 000	9/10 000	10/10 000	13/10 000	20,6/10 000
Autre trouble désintégratif de l'enfance	-	-	0,2/10 000	0,2/10 000	0,2/10 000
Syndrome d'Asperger	-	3/10 000	2,5/10 000	3/10 000	6/10 000
Autisme atypique Autres TED	11,5/10 000	15,3/10 000	15/10 000	21/10 000	37,1/10 000

Certains perturbateurs semblent jouer un rôle dans le développement de l'autisme. Une étude américaine menée par le Dr Brown et publiée en 2018 a cherché le lien entre l'exposition à deux substances reconnues comme perturbatrices endocriniennes, le DDT et les PCB (polychlorobiphényles) et le risque d'apparition de l'autisme. Pour cela, les scientifiques se sont appuyés sur des résultats d'une vaste étude finlandaise publiée en 2011 sur le développement prénatal de l'autisme. Environ un million de

femmes ayant eu un enfant entre 1987 et 2005 ont participé à cette étude, ce qui représente 98 % des femmes finlandaises enceintes durant cette période. Parmi ces enfants, 1300 ont été diagnostiqués autistes et les scientifiques ont retenu 778 d'entre eux. Les résultats des tests sanguins réalisés sur les mères de ses enfants pendant leur grossesse ont été comparés à ceux de 778 mères dont les enfants n'ont pas été diagnostiqués autistes mais qui présentaient des similarités quant aux lieux de résidence et aux dates de naissance.

Finalement, aucun lien n'a pu être établi entre les PCBs et l'autisme. En revanche, pour le DDT le résultat était sans appel : les enfants dont les mères avaient un taux de DDE (le métabolite du DDT) situé dans les 25 % les plus élevés ont présenté un risque 32 fois plus important de développer cette pathologie. On ignore encore le mode d'action de cette perturbation. L'équipe du Dr Brown continue actuellement ses recherches pour trouver d'éventuelles autres substances chimiques pouvant jouer un rôle dans l'apparition de l'autisme. (158)

II.2.2.9. Les potentielles autres cibles des perturbateurs endocriniens

II.2.2.9.1. L'épiphyse

L'épiphyse ou glande pinéale est un diverticule du diencephale, situé au-dessus et à l'arrière du troisième ventricule. Elle est en forme de pomme de pin, d'où son nom « pinéale » et mesure environ 10 mm sur 5 mm. (159)

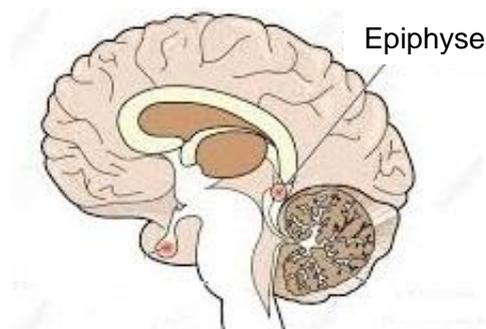


Figure 35 : L'épiphyse (160)

C'est un organe neuroendocrinien qui fabrique la mélatonine. Cette hormone permet d'adapter l'organisme au rythme nyctéméral.

Les informations visuelles telles que l'intensité et la durée de la lumière vont circuler dans l'organisme en partance de la rétine en passant par le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus jusqu'à l'épiphyse.

En fonction de ces informations, l'excrétion de mélatonine varie : les taux sont très bas dans la journée et augmentent à l'approche de la nuit vers 21 heure pour obtenir un

maximum entre deux et quatre heures du matin. La sécrétion de mélatonine suit donc un rythme circadien. (161)

II.2.2.9.2. Les parathyroïdes

Les parathyroïdes sont des petites glandes, généralement au nombre de quatre, parfois jusqu'à huit en fonction des individus. Elles sont situées à la base du cou, à la face postérieure de la thyroïde. (125) (162)

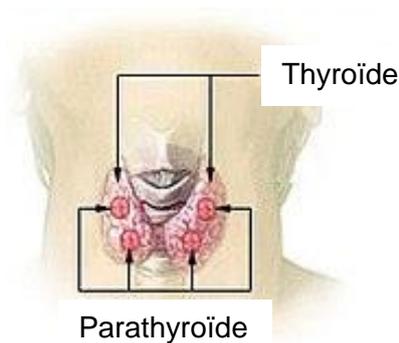


Figure 36 : Les parathyroïdes (163)

Elles sécrètent la parathormone, hormone peptidique constituée de 84 acides aminés. Son action s'oppose aux effets de la calcitonine puisqu'elle est hypercalcémiant. Elle est également hypophosphatémiant :

- elle favorise la réabsorption du calcium par les reins, ce qui stimule la vitamine D et donc entraîne une augmentation de l'absorption du calcium par l'intestin.
- elle inhibe la réabsorption rénale de phosphate.
- elle favorise l'ostéolyse en activant les ostéoclastes, ce qui permet la libération de calcium dans le sang. (164)

La sécrétion de parathormone est contrôlée par la calcémie : si la calcémie est faible la sécrétion de parathormone augmente, en revanche si la calcémie est élevée elle diminue. (162)

II.2.2.9.3. Le thymus

Le thymus est une petite glande située dans le thorax, en arrière du sternum, dans la loge thymique.

La taille du thymus évolue au cours de la vie : il est volumineux chez le nouveau-né et le jeune enfant, il atteint sa taille maximale à la puberté puis il commence lentement à involuer jusqu'à atteindre son volume définitif. (165)

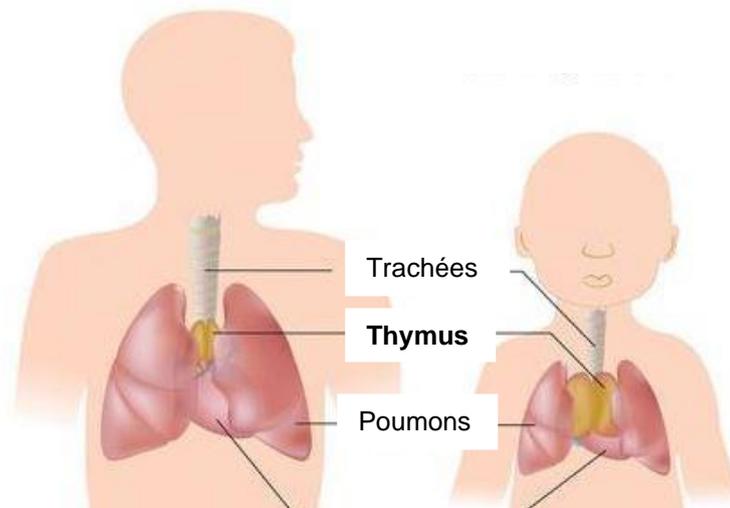


Figure 37 : Le thymus (166)

Le thymus remplit plusieurs fonctions : il stimule la croissance osseuse, il aide au développement des glandes sexuelles, il participe à la maturation du système lymphatique.

Cependant sa fonction principale est la production, la maturation et la différenciation des lymphocytes T : c'est un organe lymphoïde. (167)

Le thymus sécrète deux hormones participant à l'étape de maturation des lymphocytes T : la thymopoïétine et la thymosine. (168)

II.2.2.9.4. Les surrénales

Les surrénales sont deux petites glandes paires et non symétriques, situées, comme leur nom l'indique, au-dessus des reins. Elles ont une forme de virgule, la glande surrénale droite est plutôt triangulaire, tandis que la gauche est plutôt semi-lunaire.

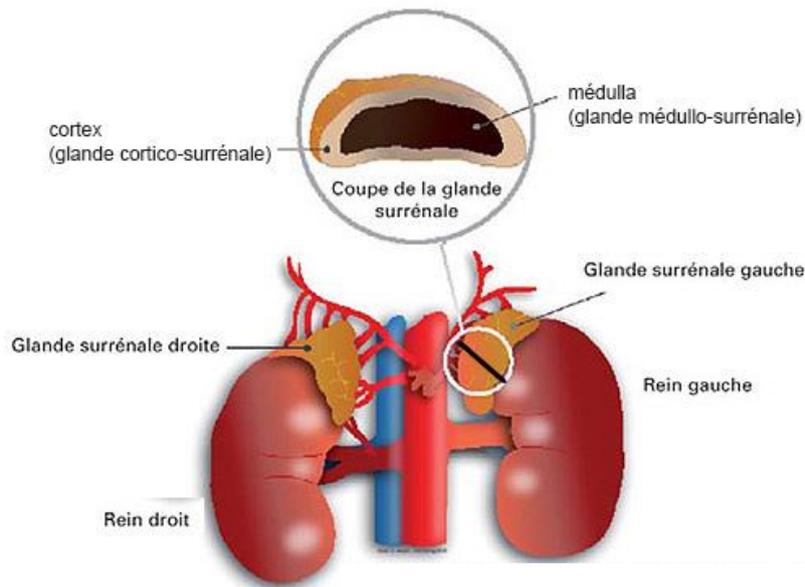


Figure 38 : Les surrénales (169)

Les glandes surrénales sont composées de deux parties :

- la corticosurrénale (ou cortex),
- la médulosurrénale (ou médulla). (170)

II.2.2.9.4.1. La corticosurrénale

La corticosurrénale est située en périphérie, elle représente 80 à 90% du poids de l'organe. Elle est formée de cordons de cellules épithéliales traversés par les vaisseaux et les nerfs qui vont à la médulla. En période d'activité génitale, les cellules épithéliales se répartissent en trois zones :

- la zone glomérulée est externe
- la zone fasciculée est intermédiaire et majoritaire
- la zone réticulée est interne. (170)

Différents types d'hormones sont sécrétés par le cortex :

- les minéralocorticoïdes sont synthétisés par la zone glomérulée. L'aldostérone est le principal minéralocorticoïde chez l'homme. Cette hormone intervient principalement dans la régulation de la pression artérielle par l'intermédiaire du système rénine-angiotensine-aldostérone. (171)

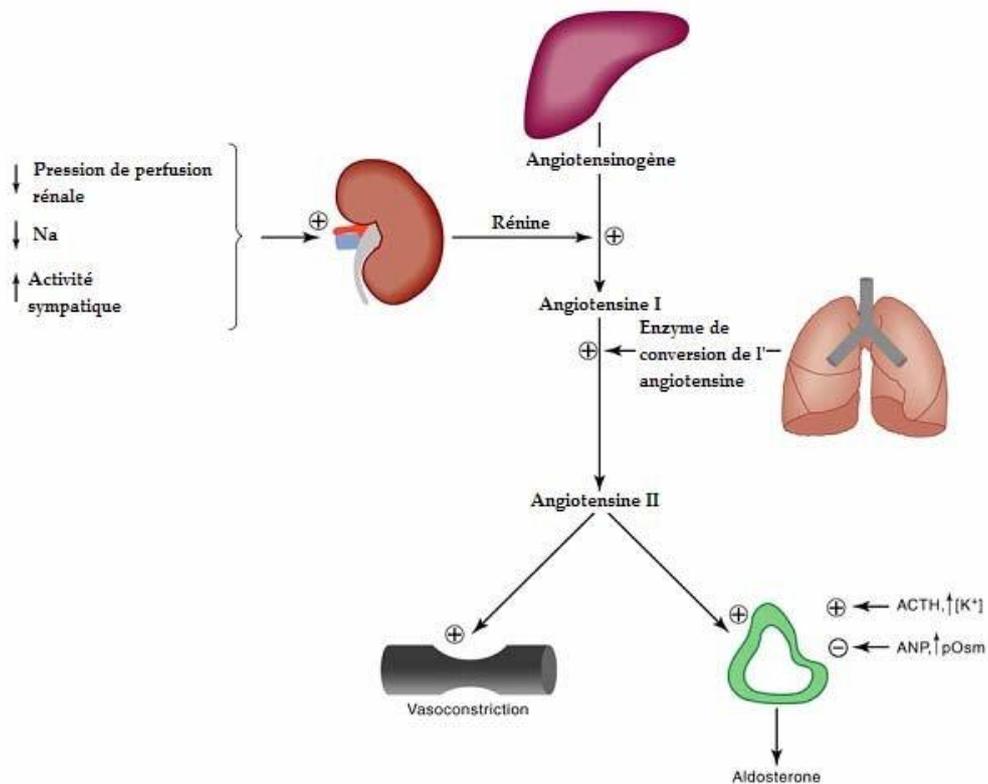


Figure 39 : Le système rénine-angiotensine-aldostérone (172)

- les glucocorticoïdes sont synthétisés par la zone fasciculée. Leur principal représentant est le cortisol. Ils exercent différentes actions :
 - sur le métabolisme glucidique : ils sont hyperglycémisants.
 - sur le métabolisme protéique : ils augmentent le catabolisme protéique.
 - sur le métabolisme lipidique : ils activent la lipolyse et exercent donc une action hypercholestérolémiante et hypertriglycéridémiante. (171)

Le cortisol permet la régulation du cycle circadien : son pic a lieu entre 6 et 8 heures du matin puis sa sécrétion diminue jusqu'à être quasi nulle le soir avant le coucher.

L'action des glucocorticoïdes est contrôlée par l'axe hypothalamo-hypophysaire : l'hypothalamus synthétise la CRF (corticolibérine) qui entraîne la sécrétion d'ACTH (adrénocorticotrophine) par l'hypophyse. Celle-ci entraîne la libération des glucocorticoïdes par la zone fasciculée des glandes surrénales. Les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de CRF et d'ACTH. (173)

- les gonadocorticoïdes ou hormones sexuelles sont en partie synthétisés par la zone réticulée. Les hormones mâles ou androgènes sont majoritaires. Elles sont produites à la fois par les hommes et par les femmes, à des proportions bien plus importantes

chez l'homme. Ce sont principalement la testostérone ainsi que ses précurseurs l'androstènedione et la DHEA (déhydroépiandrostérone ou prastérone). Les hormones femelles correspondent à l'œstrogène et à la progestérone. (76)

Ces hormones sont sécrétées avant la naissance et pendant la puberté. La quantité sécrétée est ensuite nettement moindre que la production gonadique, mais elle peut reprendre après la ménopause chez la femme. (174)

Chez la femme, les androgènes permettent le développement et le maintien de la pilosité au niveau du pubis et des creux axillaires. (175)

II.2.2.9.4.2. La médullosurrénale

La médullosurrénale est située au centre de la glande, elle est plus étroite. Elle est constituée d'amas de cellules sympathiques entre lesquelles on trouve de nombreux capillaires et veines. (170)

La médulla sécrète des hormones : les catécholamines. Parmi celles-ci on trouve :

- l'adrénaline (ou épinéphrine)
- la noradrénaline (ou norépinéphrine)

Ces hormones permettent de réguler la réaction à court terme du stress. Les effets de ces hormones se comparent à la stimulation du système nerveux sympathique :

- elles augmentent le métabolisme cellulaire.
- elles ont un effet inotrope positif (augmentation de la contractilité cardiaque), chronotrope positif (augmentation de la fréquence cardiaque), dromotrope positif (augmentation la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire cardiaque) et bathmotrope positif (augmentation de l'excitabilité ventriculaire cardiaque).
- elles entraînent une augmentation de la fréquence respiratoire, de la pression artérielle, de la glycémie par la transformation du glycogène en glucose dans le foie, de la circulation sanguine vers le cœur et les muscles striés.
- elles permettent la dilatation des pupilles.
- elles diminuent la circulation vers les extrémités.
- elles inhibent le péristaltisme intestinal.

L'action des catécholamines est brève. Elle est rapidement relayée si nécessaire par l'hypothalamus. (176) (177)

II.2.2.9.5. Les autres hormones de l'organisme

Les hormones ne sont pas seulement synthétisées par les glandes endocrines. Il est aujourd'hui admis que les cellules productrices d'hormones peuvent aussi être des tissus. On trouve par exemple parmi les hormones produites par des tissus :

- la leptine est une hormone peptidique produite par le tissu adipeux. Elle régule les réserves de graisses de l'organisme et régit l'appétit en modulant la sensation de satiété. Les personnes en surpoids présenteraient une résistance à cette hormone. (178)
- l'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*) ou somatomédine-C : elle est produite par le foie et un peu par les muscles, en réponse à une stimulation par l'hormone de croissance. Elle stimule la croissance osseuse et le développement de la masse musculaire. (179)

Ces hormones sont de découverte récente et il est très probable que dans les années à venir de nouvelles hormones soient découvertes.

Le système endocrinien est donc un système complexe et indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. La multiplicité des hormones dans l'organisme donne lieu à d'autant de cibles pour les perturbateurs endocriniens. Leurs nombreuses fonctions entraînent un grand nombre d'effets de ces molécules. A ce jour, il reste encore beaucoup de choses à découvrir sur ces substances modifiant le système endocrinien. Parmi ceux cités précédemment, certains doivent être approfondis car les causes ou les hormones concernées ne sont pas actuellement connues.

Après les spécificités et les effets de ces composés, intéressons-nous plus particulièrement à certains d'entre eux : ceux présents dans les cosmétiques.

III. Les cosmétiques et les perturbateurs endocriniens

Le terme cosmétique vient du grec ancien κοσμητικός, kosmêtikós (« décoratif, ordonné »), de κοσμητής, kosmêtês (« ordonnateur, arrangeur »), qui a pris, avec le latin cosmetes, le sens spécifique de (« esclave chargé de la parure, du maquillage »). La cosmétologie est donc la science et l'art d'améliorer son apparence. Ces produits sont utilisés depuis la nuit des temps, les preuves les plus anciennes de leur utilisation datent du Paléolithique supérieur. Depuis le XX^{ème} siècle et l'industrialisation massive de ce secteur, le marché des cosmétiques connaît une forte expansion. De plus en plus de produits de beauté innovants sont réalisés afin de répondre à des besoins ou d'en créer de nouveaux. Mais aujourd'hui, on note une préoccupation croissante quant aux dangers qu'ils feraient courir à leurs utilisateurs. La méfiance du public a entraîné une baisse sans précédent de la consommation à laquelle seuls les cosmétiques « naturels » et « biologiques » semblent échapper. Cette méfiance est-elle justifiée ? La cosmétique « naturelle » est-elle une meilleure alternative, exempte de perturbateurs endocriniens ?

Après avoir défini la nature des cosmétiques, nous verrons que certains d'entre eux peuvent contenir des perturbateurs endocriniens. Enfin nous étudierons les alternatives proposées et les conseils pouvant être donnés par le pharmacien.

III.1. Qu'est-ce qu'un cosmétique ?

III.1.1. Définition

La définition d'un produit cosmétique est commune à l'ensemble des États membres de l'Union Européenne : c'est « une substance ou un mélange destiné à être mise en contact avec les diverses 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 » selon l'article 2 du règlement CE n°1223/2009 du Parlement Européen ou l'article L. 5131-1 à 8 du Code de la Santé Publique en France. (180)

Sont considérés comme des cosmétiques :

- les crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau,
- les masques de beauté,
- les fonds de teint (liquides, pâtes, poudres),
- les poudres pour maquillage, les poudres à appliquer après le bain, les poudres pour l'hygiène corporelle,

- les savons de toilette, les savons déodorants,
- les parfums, eaux de toilette et eaux de Cologne,
- les préparations pour bains et douches (sels, mousses, huiles, gels),
- les dépilatoires,
- les déodorants et antiperspirants,
- les colorants capillaires,
- les produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation des cheveux,
- les produits de mise en plis,
- les produits de nettoyage pour les cheveux (lotions, poudres, shampoings),
- les produits d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes, huiles),
- les produits de coiffage (lotions, laques, brillantines),
- les produits pour le rasage (savons, mousses, lotions),
- les produits de maquillage et démaquillage,
- les produits destinés à être appliqués sur les lèvres,
- les produits d'hygiène dentaire et buccale,
- les produits pour les soins et le maquillage des ongles,
- les produits d'hygiène intime externe,
- les produits solaires, les produits de bronzage sans soleil,
- les produits permettant de blanchir la peau,
- les produits antirides.

Certains produits ne sont pas concernés par cette définition :

- les produits destinés à être ingérés, inhalés, injectés ou implantés dans l'organisme, même s'ils revendiquent une action sur la peau, les dents, la muqueuse buccale et/ou les phanères (cheveux et ongles),
- les compléments alimentaires à visée esthétique (embellissement de la peau, des phanères, appelés improprement « cosmétiques par voie orale »), qui sont des denrées alimentaires,
- les solutions de lavage oculaire, auriculaire, nasal, qui sont des dispositifs médicaux,
- les produits de tatouage destinés à être utilisés par effraction cutanée, qui disposent d'une réglementation autonome. (180)

III.1.2. Les ingrédients

Le règlement n°1223/2009 du Parlement Européen du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques légifère au sujet des ingrédients qu'ils contiennent. Ainsi, il dresse différentes listes :

- la liste des substances interdites dans les cosmétiques qui contient 1328 références (annexe II)
- la liste des substances qu'ils ne peuvent pas contenir en dehors des restrictions prévues qui contient 256 références (annexe III)
- la liste des 153 colorants admis (annexe IV)

- la liste des 56 conservateurs admis (annexe V)
- la liste des 28 filtres UV (ultraviolets) admis (annexe VI). (181) (182)

Par ailleurs, l'article 15 de ce règlement interdit la présence dans les cosmétiques de substances classées comme CMR (Cancérogènes, Mutagènes et Toxiques pour la reproduction) de catégorie IA, IB et II sauf exemptions après analyse du CSSC (Comité Scientifique européen de la Sécurité des Consommateurs).

Ce groupe comprend :

- les Cancérogènes (C) : substances et mélanges qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent provoquer un cancer ou en augmenter la fréquence.
- les Mutagènes (M) : substances et mélanges qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent produire des défauts génétiques héréditaires ou en augmenter la fréquence.
- les toxiques pour la Reproduction (R) : substances et mélanges qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent produire ou augmenter la fréquence d'effets nocifs non héréditaires dans la progéniture ou porter atteinte aux fonctions ou capacités reproductives. (183)

Tableau 7 : Les cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (184)

Classe de danger	Catégorie	Définition
Cancérogènes	Catégorie I A	Substances dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est avéré
	Catégorie I B	Substances dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est supposé
	Catégorie II	Substances suspectées d'être cancérogènes pour l'homme
Mutagènes	Catégorie I A	Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est avérée
	Catégorie I B	Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est supposée
	Catégorie II	Substances préoccupantes du fait qu'elles pourraient induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains
Toxiques pour la reproduction	Catégorie I A	Substances dont la toxicité pour la reproduction humaine est avérée
	Catégorie I B	Substances présumées toxiques pour la reproduction humaine
	Catégorie II	Substances suspectées toxiques pour la reproduction humaine

III.1.3. Étiquetage

L'article 19 du Règlement Cosmétique Européen définit les informations obligatoires qui doivent être imprimées sur le produit « en caractères indélébiles, facilement lisibles et visibles » :

- le nom ou la raison sociale et l'adresse de la personne responsable
- le pays d'origine, sauf si les produits sont fabriqués en Europe
- le contenu nominal en grammes ou millilitres
- la date d'utilisation annoncée soit par la mention « à utiliser de préférence avant fin » soit par un symbole sablier suivi de la date de durabilité minimale (DDM : durée pendant laquelle le produit peut être conservé avant ouverture) soit par un symbole d'un pot ouvert suivi de la période de conservation maximale après ouverture (PAO). La DDM n'est pas obligatoire lorsque la durée de conservation excède trente mois, dans ce cas-là on donnera seulement la PAO.

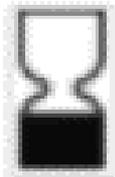


Figure 41 : Symbole DDM (187)



Figure 40 : Symbole PAO (187)

- les précautions particulières d'emploi et avertissement : par exemple « *éviter tout contact avec les yeux* »
- le numéro de lot
- la fonction du produit
- la liste des ingrédients : ceux-ci doivent être énoncés dans l'ordre décroissant. Ne sont pas considérés comme ingrédients les impuretés contenues dans les matières premières et les substances subsidiaires utilisées dans le mélange mais ne se retrouvant pas dans le produit fini. Les matières premières dont la concentration est inférieure à 1% peuvent être mentionnées dans le désordre. Dans les produits de maquillage, les colorants peuvent également être énoncés dans le désordre et après les autres ingrédients quel que soit leur pourcentage exact. Les ingrédients présents sous la forme de nanomatériau doivent être clairement identifiés par le mot « nano » entre crochets et suivi du nom de l'ingrédient. (185) (186) (187)

Lorsque ces informations ne peuvent figurer sur l'emballage, une notice, une étiquette, une carte ou une bande doivent être jointes au produit et signalée par le logo suivant :



Figure 42 : Logo informations jointes au produit (187)

D'autres informations peuvent apparaître mais ne sont pas obligatoires : les coordonnées du service consommateur, les propriétés du produit, les conseils d'utilisation, les types de tests et parfois les conditions de vente (« *Ce produit ne peut être vendu que par les dépositaires agréés* », « *Cadeau - ne peut être vendu* » ...).

Sur les produits solaires, apparaissent des mentions spécifiques : catégorie de protection solaire, indice de protection solaire et des règles de bon usage du produit cosmétique.

Des logos peuvent aussi être apposés sur l'emballage : les symboles de recyclage, les pictogrammes de danger, les sigles pour identifier le type de plastique utilisé dans l'emballage ... (188)

Les pictogrammes de danger sont au nombre de neuf.

	Corrosif Brûlures de la peau et lésions oculaires graves		Nocif ou irritant par contact cutané, par ingestion, par inhalation		Toxique par contact cutané, par ingestion, par inhalation
	Danger pour la santé Risque CMR (cancérogène, muta- gène ou reprotoxique)		Inflammable ou extrêmement inflammable		Comburant Peut provoquer ou aggraver un incendie
	Gaz sous pression ou gaz réfrigéré ; peut exploser sous l'effet de la chaleur ou provoquer des brûlures cryogéniques		Explosif		Dangereux pour l'environnement

Figure 43 : Les pictogrammes de danger (189)

SIGLE	NOM	UTILISATIONS	SÛR ?
 PET	Polyéthylène Terephthalate (PET)	Bouteilles d'eau, de boissons gazeuses, de jus de fruits, d'huile de cuisine... (transparent). Emballages jetables de toutes sortes, Sac de cuisson, barquette alimentaire, emballages de cosmétiques	Pas sûr • Plusieurs études montrent le relargage de perturbateurs endocriniens dont le trioxyde d'antimoine
 PEHD	Polyéthylène haute densité ou High Density Polyethylene (HDPE)	Souvent utilisé pour les bouteilles de détergents, de jus de fruits, de lait (opaque), bouchons vissés, flacons pour cosmétiques, gels douches	Sûr d'après l'Institut national d'information en santé environnementale (Canada) et le Réseau environnement santé (France)
 PVC	Polychlorure de vinyle (PVC)	Peu utilisé dans les emballages alimentaires si ce n'est pour emballer le fromage et la viande. Surtout utilisé dans la fabrication de jouets, de tuyaux en plastique, de rideaux de douche	Pas sûr. Le PVC relargue des phtalates lorsqu'il est chauffé ou stocké en contact de corps gras. Les phtalates sont des perturbateurs endocriniens
 PEBD	Polyéthylène basse densité ou Low Density Polyethylene (LDPE).	Sacs congélation, sacs poubelles, poches zipées alimentaires, films alimentaires, barquettes	Sûr d'après l'Institut national d'information en santé environnementale (Canada) et le Réseau environnement santé (France)
 PP	Polypropylène (PP)	Certaines tasses pour enfant, certaines gourdes souples réutilisables pour sportifs, récipients alimentaires réutilisables, Pots de yaourt, de margarine, de beurre, planches à découper en plastique	Sûr d'après l'Institut national d'information en santé environnementale (Canada) et le Réseau environnement santé (France)
 PS	Polystyrène (PS)	Barquettes alimentaires à emporter, barquettes de viandes et poisson, gobelets, couverts et verres en plastique jetables, pots de yaourts, Sous forme expansée, sert à l'emballage et à l'isolation.	Pas sûr Le polystyrène relargue du styrène, suspecté d'être cancérigène
 Autre	Autres	Cette catégorie comprend tous les types de plastique qui ne sont pas inclus dans les autres. Notamment le polycarbonate (PC) compose les biberons, les résines internes des boîtes de conserve, les bombonnes d'eau, les récipients pour micro-ondes mais aussi le petit électroménager	Pas sûr Le PC contient du bisphénol A qui est un perturbateur endocrinien

Figure 44 : Les logo des différents types de plastiques utilisés pour l'emballage (190)

L'étude de la dangerosité d'un produit cosmétique ne doit pas se limiter à ses ingrédients mais aussi à son emballage car celui-ci peut contenir des substances nocives, notamment des perturbateurs endocriniens. En effet, peut se produire une migration contenant-contenu, c'est-à-dire le transfert d'une ou plusieurs substances chimiques d'un matériau d'emballage vers son contenu. La modélisation du transfert de ces matières peut être prédite. Elle repose sur des hypothèses correspondant aux recommandations de la Commission Européenne. Le calcul dépend des caractéristiques d'emballage, des propriétés de transfert des substances et des

conditions d'utilisation (surface de contact, concentration de la substance dans le matériau, volume de matière et masse volumique, le coefficient de diffusion de la substance, le coefficient de partage, les durées et températures de contact). (191)

Pour un produit cosmétique sain, les produits ayant un emballage avec des sigles 2, 4 et 5 doivent être favorisés.

III.1.4. Mise sur le marché

- Désignation d'une Personne Responsable (PR) :

Toute société doit désigner une PR physique ou morale au sein de la Communauté Européenne pour chaque produit qu'elle souhaite mettre sur le marché européen. Cette personne peut être le fabricant, l'importateur, le distributeur ou une tierce personne établie dans la Communauté. Elle est le point de contact privilégié avec les autorités, elle garantit la conformité et la sécurité du produit. C'est elle qui procède à la cosmétosurveillance, qui vérifie les allégations et qui conserve le DIP (Dossier d'Information Produit).

- La réalisation du DIP

Le DIP compile toutes les informations spécifiques à chaque produit cosmétique. C'est la condition essentielle à leur mise sur le marché et à leur commercialisation. Il contient la description produit, les preuves de l'effet revendiqué, le rapport de sécurité, la description de la méthode de fabrication et de conditionnement ainsi que la déclaration de conformité aux BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication).

Il est conservé par la personne responsable pendant 10 ans à partir de la date à laquelle le dernier lot du produit a été mis sur le marché.

- Vérifier la conformité des ingrédients et de l'emballage (*cf.* critères plus haut)
- Notifier sur le portail CPNP (*Cosmetics Products Notification Portal*) avant la mise sur le marché

Tout produit cosmétique doit être notifié avant d'être mis sur le marché. La notification se fait auprès de la Commission Européenne via le portail CPNP. Une seule notification suffit pour les 31 pays de l'Espace économique européen. Les informations suivantes sont nécessaires au cours de cette procédure :

- la catégorie et le nom du produit,
- le nom et l'adresse de la personne responsable,
- le pays d'origine en cas d'importation,
- le pays concerné par la première mise sur le marché,
- la présence de nanomatériaux et de substances CMR,

- la formulation du produit cosmétique,
- une étiquette conforme et une photo de l'emballage externe. (192) (193) (194)

III.1.5. Surveillance

III.1.5.1. Surveillance du marché

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) a un rôle de surveillance du marché des produits cosmétiques.

Elle évalue :

- les nouvelles données toxicologiques relatives à des substances susceptibles d'être utilisées en cosmétologie (dont les perturbateurs endocriniens)
- les déclarations d'effets indésirables liés à l'utilisation de produits cosmétiques.

Elle procède aussi à des inspections des opérateurs de la filière cosmétique (fabrication et conditionnement des produits) et des personnes responsables. Elle vérifie l'application des dispositions législatives et réglementaires et est en charge de la gestion des signalements portant sur les défauts de qualité des produits cosmétiques

Enfin, elle effectue des contrôles en laboratoire à la demande de la direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques (DMTCOS) ou de la direction de l'inspection (DI) afin de :

- vérifier l'application de la réglementation en matière de présentation et d'étiquetage,
- contrôler la conformité de la composition,
- contrôler la qualité des produits par des analyses en laboratoire.

Ces contrôles ont lieu sur des lots de produits cosmétiques finis sélectionnés au hasard.

Ils peuvent être menés en collaboration avec d'autres administrations : les services des Douanes et la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF).

Ces administrations peuvent prendre des mesures correctives :

- modification des instructions d'utilisation
- ajout, modification d'avertissements
- changement de la formulation
- rappel du produit incriminé
- retrait de lot. (195)

III.1.5.2. Cosmétovigilance

La Cosmétovigilance a pour objet la surveillance des effets indésirables et des effets indésirables graves attribuables à l'utilisation d'un produit cosmétique mis sur le marché.

Un Effet Indésirable (EI) est « une réaction nocive pour la santé humaine imputable à l'utilisation normale ou raisonnablement prévisible d'un produit cosmétique ».

Un Effet Indésirable Grave (EIG) est défini comme « un effet indésirable entraînant une incapacité fonctionnelle temporaire ou permanente, un handicap, une hospitalisation, des anomalies congénitales, un risque vital immédiat ou un décès ».

Les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent déclarer un effet indésirable qu'ils ont constaté. Les professionnels de santé, les industries cosmétiques et les distributeurs ont quant à eux l'obligation de déclarer tout effet indésirable défini comme grave sans délai au directeur de l'ANSM. Les effets indésirables non graves peuvent aussi être déclarés. (196) (197)

Les déclarations peuvent se faire par téléphone, par fax, par courrier, par mail et depuis mars 2017 sur internet sur le site solidarites-sante.gouv.fr. (198)

III.2. Les perturbateurs endocriniens avérés retrouvés dans les cosmétiques

III.2.1. Les conservateurs

III.2.1.1. Les parabènes

III.2.1.1.1. Généralités

Le terme « parabène » désigne un ensemble de molécules qui sont des esters de l'acide parahydroxybenzoïque. Les différents parabènes se distinguent par leur groupe alkyle (– R). (199)

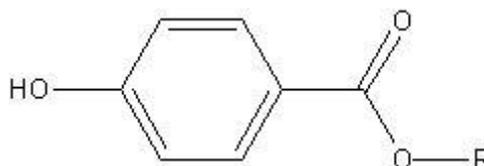


Figure 45 : Formule chimique des parabènes (200)

Ils sont largement utilisés depuis les années 1930 comme conservateurs antimicrobiens car ils possèdent des propriétés antibactériennes et antifongiques. On les trouve à la fois dans le secteur agroalimentaire, dans des médicaments et dans des cosmétiques contenant une phase aqueuse : des déodorants, crèmes, produits solaires, maquillage et gels douche. (201) (202)

Ils sont aussi naturellement présents dans certains aliments tels que les pêches, les mûres, l'orge, les oignons ... (201)

Parmi les composés de cette famille, ceux qui sont utilisés en cosmétique sont (classés suivant la longueur croissante de leur chaîne alkyle) :

Tableau 8 : Noms scientifiques et formules des principaux parabènes (203) (204)

	Nom scientifique	Formule brute
Méthylparabène	Paraoxybenzoate de méthyle	C ₈ H ₈ O ₃
Éthylparabène	Paraoxybenzoate d'éthyle	C ₉ H ₁₀ O ₃
Propylparabène	Paraoxybenzoate de propyle	C ₁₀ H ₁₂ O ₃
Isopropylparabène	Paraoxybenzoate d'isopropyle	C ₁₀ H ₁₂ O ₃
Butylparabène	Paraoxybenzoate de butyle	C ₁₁ H ₁₄ O ₃
Isobutylparabène	Paraoxybenzoate d'isobutyle	C ₁₁ H ₁₄ O ₃

Grâce à leur large spectre d'activité et leur complémentarité lorsqu'ils agissent en synergie, ils étaient de véritables incontournables de la cosmétologie au XX^{ème} et début du XXI^{ème} siècle. L'Observatoire des Cosmétiques estime même qu'ils étaient présents dans près de 80% des produits d'hygiène et de beauté de toutes catégories au pic de leur utilisation il y a un peu moins d'une dizaine d'années de cela. Ils étaient alors considérés comme pratiques, efficaces, bien tolérés et sans danger. (205)

III.2.1.1.2. Toxicité

Dès 1998, la capacité des parabènes à se lier aux récepteurs œstrogéniques est montrée dans des études. Ces capacités de liaison sont cependant beaucoup plus faibles que celles du ligand naturel, le 17β-œstradiol (10 000 fois plus faible pour le butylparabène, 30 000 pour le propylparabène, 150 000 pour l'éthylparabène et 2 500 000 pour le méthylparabène (Routledge *et al.*, 1998). (206)

La capacité de liaison des parabènes aux récepteurs œstrogéniques varie donc et ce en fonction de leur chaîne alkyle : plus elle est longue, plus le parabène a une activité œstrogénique et donc plus il est dangereux. Leur toxicité et leur activité endocrinienne est donc corrélée à la longueur de leur chaîne. (199)

En 2004, le professeur Philippa Darbre de l'Université de Reading au Royaume-Uni lance l'alerte sur les parabènes. Elle suggère que ces composés lorsqu'ils sont utilisés dans les cosmétiques peuvent être un élément déclencheur du cancer du sein. Elle a, en effet, retrouvé ces composés intacts dans 18 tumeurs mammaires sur les 20 étudiées. Le parabène présent en plus grande quantité est le méthylparabène, qui est le plus utilisé en cosmétologie. Cette étude a cependant été critiquée du fait de la faible population étudiée. Elle a néanmoins permis aux autorités sanitaires notamment l'AFSSAPS en France de prendre conscience du risque de ces composés. (207) (208)

III.2.1.1.3. Réglementation

La réglementation européenne encadre l'utilisation des parabènes dans les cosmétiques : leur concentration maximale ne doit pas dépasser 0,4 % pour un parabène seul et 0,8 % dans le cas d'un mélange. Cette réglementation est reprise dans le droit français dans l'article L. 5131 du code de la santé publique. (209) (210)

Le comité scientifique de la Commission Européenne considère en 2010, 2011 et 2013 que :

- le méthylparabène et l'éthylparabène sont sans danger lorsqu'ils sont utilisés à leur concentration maximale autorisée,
- le butylparabène et le propylparabène sont sans danger si la somme de leur concentration individuelle ne dépasse pas 0.19%. (201)

Le règlement européen n°358/2014 d'avril 2014 a interdit l'utilisation dans les cosmétiques de cinq parabènes : l'isopropylparabène, l'isobutylparabène, le phénylparabène, le benzylparabène et le pentylparabène. Ce ne sont cependant pas les plus utilisés en cosmétologie. (201)

En septembre 2014, le règlement n°1004/2014 de la Commission Européenne baisse les seuils de concentration des butylparabènes et propylparabènes dans les cosmétiques : la somme de ces composés et de leurs sels ne doit pas dépasser 0,14%. (201)

Les perturbateurs endocriniens sont des composés qui agissent à des doses très faibles comme nous l'avons vu préalablement. On peut donc s'interroger sur l'intérêt des réglementations européennes qui consistent seulement à fixer une limite maximale de concentration. De plus, les effets cocktails et cumulatifs ne sont pas pris en compte. Que risque donc une personne qui utilise quotidiennement un shampoing, un gel douche, une crème contenant tous des parabènes dans leur limite de concentration ?

III.2.1.1.4. Qu'en-est-il aujourd'hui ?

Les parabènes sont encore autorisés dans les cosmétiques au sein de l'Union Européenne. Cependant ils ont mauvaise presse auprès des consommateurs. L'allégation « *sans parabène* » est d'ailleurs depuis quelques années très utilisée comme argument marketing. On la retrouve sur de nombreux emballages de produits cosmétiques. Or le 7 juillet 2019, une réglementation européenne limite l'apposition de l'allégation « *sans* » sur les cosmétiques. Ces allégations n'étaient pas gage de qualité et le marketing devra désormais être plus positif et ne plus s'appuyer sur les peurs des consommateurs. Les marques devront faire savoir les ingrédients présents dans leur produit et non pas ceux qui ont été enlevés. (211)

III.2.1.2. Le triclosan

Le triclosan ou 5-chloro-2-(2,4-dichlorophénoxy) phénol est un composé de formule chimique $C_{12}H_7Cl_3O_2$. (212) (213)

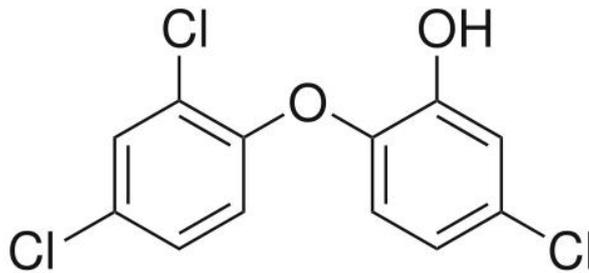


Figure 46 : Formule du triclosan (214)

C'est un produit de synthèse utilisé pour ses propriétés antibactériennes et antifongiques depuis les années 1970 pour le lavage chirurgical des mains à l'hôpital mais dont l'utilisation a été étendue dans les années 1990 aux produits de consommation courante où il est utilisé comme conservateur (détergents, ustensiles de cuisine, vêtements, jouets, antiseptiques ...). (212) (213)

Il entre aussi dans la composition de nombreux cosmétiques : des savons, des dentifrices, des déodorants ... En 2001, une étude réalisée par Perencevich *et al.* montre qu'il est présent dans 76 % des savons liquides et 29 % des savons en barre. (215)

Il est aussi utilisé comme désinfectant, agent déodorant et comme agent pour réduire la plaque dentaire. (212)

Le triclosan aurait un effet œstrogéno-mimétique et pourrait augmenter les risques de cancer du sein et de l'ovaire. (212)

Le triclosan figure à l'annexe VI de la Directive Européenne 76/768/CEE de 1976 qui autorise sa présence dans les cosmétiques et fixe sa concentration maximale à 0,3%. (216)

Il est inscrit dans l'annexe V du règlement n°1223/2009 de 2009 qui établit la liste des conservateurs autorisés dans les produits cosmétiques en Europe. Sa concentration est cependant aussi limitée à 0,3 % dans les produits cosmétiques. (217)

Le CSSC émet un avis négatif sur le triclosan en 2011 (SCCS/1414/11). Il estime que l'exposition au triclosan à la concentration de 0,3 % dans les cosmétiques n'est pas sans danger pour le consommateur en raison de l'ampleur de l'exposition globale. (218)

Ce n'est qu'en avril 2014 que de nouvelles réglementations sur cette concentration maximale qui modifient le règlement n°1223/2009 sont fixées par le CSSC :

- la concentration maximale est de 0,3 % pour les dentifrices, les savons pour les mains, les gels-douche, les déodorants sous forme de stick, les poudres pour le visage et les produits anticernes et de manucure,
- de 0,2 % pour les solutions de bain de bouche. (219)

En octobre 2014, la Commission Européenne interdit la présence de ce conservateur dans les produits pour rasage. En effet, il pourrait pénétrer l'organisme par l'intermédiaire des microcoupures faites lors du rasage. Ce règlement est entré en vigueur le 30 octobre 2014 pour les nouveaux produits de rasage et est effectif le 30 juillet 2015 pour les produits déjà présents sur le marché qui en contenaient. (220)
(221)

En juin 2017, 206 scientifiques et professionnels de santé issus de 29 pays se sont associés afin d'alerter la population sur les risques liés à l'utilisation de produits contenant du triclosan, c'est le *Florence Statement on triclosan et triclocarban* (le triclocarban est une substance similaire au triclosan) publié dans le journal *Environmental Health Perspectives*. Ils confirment les effets perturbateurs endocriniens de ces molécules et conseillent donc de favoriser des alternatives antimicrobiennes qui ne posent pas de problème pour l'homme. Le triclosan ne devrait selon eux n'être utilisé que si son bénéfice pour la santé est prouvé. Ils souhaiteraient par ailleurs que les produits en contenant soient étiquetés. (222)

III.2.1.3. Les alternatives

III.2.1.3.1. Les produits sans conservateur

Les cosmétiques peuvent être formulés sans conservateur. Dans ce cas-là, les fabricants utilisent des packagings spéciaux qui permettent de garantir la sécurité du produit et d'empêcher la prolifération bactérienne :

- les packagings airless : ce sont des emballages conçus de manière à ce que le produit n'entre jamais en contact avec l'air ambiant,
- la stérilisation suivie de la mise en emballage spécifique : c'est un procédé très onéreux et qui n'est donc que peu utilisé. Cette stérilisation se fait tout au long du processus de fabrication.
- les unidoses qui ne nécessitent pas de conservateur puisqu'ils sont destinés à être utilisés en une seule fois. (223)

L'allégation « *sans conservateur* » est utilisée lorsque les fabricants n'utilisent pas les conservateurs listés, c'est-à-dire ceux qui ne figurent pas sur la liste du Règlement Cosmétique. Ce sont des composés qui possèdent des propriétés antimicrobiennes ou antifongiques mais dont ce n'est pas la fonction principale. On peut ainsi trouver :

- de l'alcool utilisé dans des proportions assez importantes. Il est cependant asséchant pour la peau et toxique. Il faut donc éviter les cosmétiques en contenant chez le nourrisson et le jeune enfant qui ont une peau fine et perméable.
- certaines huiles essentielles qui ont des propriétés antibactériennes. Cependant elles peuvent être allergisantes. Elles sont déconseillées chez les enfants de moins de 3 ans ainsi que chez les femmes enceintes ou allaitantes.
- les lipoaminoacides ou les enzymes qui sont de plus en plus utilisés pour leurs propriétés antibactériennes. Ce sont des molécules utilisées depuis peu et on manque donc de recul et de données scientifiques pour évaluer leur efficacité. (224)

La galénique de certains produits permet parfois de se passer de conservateur : c'est le cas pour les savons solides, les poudres et les systèmes huileux (qui ne contiennent pas d'eau). Dans ce cas-là la mention « *sans conservateur* » ne constitue pas un avantage d'un produit sur ses concurrents puisqu'ils n'en contiennent pas non plus mais est plutôt un argument marketing. (224)

Cependant parfois, les produits cosmétiques ne contiennent pas de conservateur ni aucun autre système de conservation. Le produit n'est donc pas protégé des contaminations extérieures ou des proliférations bactériennes et peut présenter un risque pour la santé. (224)

En 2008, la DGCCRF et l'AFSSAPS ont mené une enquête sur les cosmétiques présentant la mention « sans conservateur ». Sur les 44 produits étudiés, 26 n'étaient pas conformes :

- 3 d'entre eux contenaient des conservateurs tels que des parabènes ou de l'acide benzoïque,
- de faibles traces de conservateurs ont été retrouvées dans 10 produits : ceux-ci n'étaient certainement pas ajoutés par le fabricant mais permettaient de conserver les ingrédients mis en œuvre.
- le système de conservation de 12 produits n'a pas été jugé satisfaisant, permettant la prolifération de micro-organismes
- un produit a été jugé dangereux par la présence d'une bactérie pathogène, il a été retiré du marché. (225)

III.2.1.3.2. Les isothiazolinones

Les isothiazolinones sont fréquemment utilisées afin de remplacer les conservateurs controversés tel que les parabènes. Deux d'entre elles sont utilisées en cosmétologie :

- la méthylisothiazolinone (MIT) de formule C_4H_5NOS
- la méthylchloroisothiazolinone (MCIT) de formule chimique C_4H_4ClNOS .

Elles peuvent être utilisées seules ou en association. On les retrouve notamment dans les crèmes pour le visage, les laits corporels, les lingettes pour bébé, le maquillage, le shampoing mais aussi dans les lessives et les peintures. (226)

Cependant, ces produits sont décriés du fait des nombreuses réactions allergiques qu'ils entraînent. L'incidence des cas de sensibilisation liés à ces composés augmente et atteint 5,56 % en 2012. (227) Elle se traduit principalement par des réactions de types eczéma qui peuvent apparaître dans les 24 à 48 heures suivant le contact avec ces conservateurs. La localisation dépend de l'endroit où a été utilisé le produit mais des cas d'eczéma sévère généralisé ont même été constatés. (228)

La MIT et la MCIT connaissent elles-aussi des réglementations restrictives :

- le mélange MIT/MCIT est interdit dans les produits sans rinçage et autorisé dans les produits à rincer à une concentration maximale de 0,0015 %,
- la MIT est interdite dans les produits sans rinçage et autorisée dans les produits à rincer à une concentration maximale de 0,0015 %,
- elles sont interdites dans les cosmétiques biologiques. (229)

III.2.2. Les filtres ultraviolets

III.2.2.1. Les benzophénones

Les benzophénones sont des composés dérivés de la 2-hydroxybenzophénone. Elles sont numérotées de 1 à 12. Elles sont présentes dans les produits cosmétiques en tant qu'anti-UVA (ultra-violet A) dans les crèmes solaires et les crèmes anti-âge, dans certains produits capillaires et parfums. Elles sont aussi utilisées comme protecteur des formules des cosmétiques. (230)

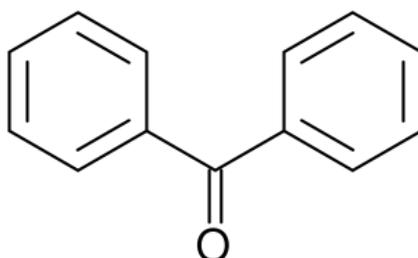


Figure 47 : Formule des benzophénones (231)

Trois d'entre elles sont considérées comme perturbateurs endocriniens, elles auraient un effet œstrogénique et androgénique faible (232) (233) :

Tableau 9 : Les benzophénones (234) (235) (236)

Nom courant	Autres dénominations	Formule chimique
Benzophénone-1	2,4-Dihydroxybenzophénone	C ₁₃ H ₁₀ O ₃
Benzophénone-2	2,2',4,4'- Tétrahydroxybenzophénone	C ₁₃ H ₁₀ O ₅
Benzophénone-3	Oxybenzone, 2-hydroxy-4- méthoxybenzophénone	C ₁₄ H ₁₂ O ₃

La benzophénone-3 est la plus utilisée, elle bloque à la fois les UVB (ultra-violet B) et les UVA courts.

Seule la benzophénone-3 est soumise à une réglementation spécifique. L'AFSSAPS, en 2011, émet un avis favorable à son utilisation dans les produits cosmétiques destinés aux adultes pour les usages suivants :

- jusqu'à une concentration maximale de 6 % comme filtre UV (ultra-violet) au lieu des 10 % jusque-là autorisés,
- jusqu'à une concentration maximale de 0,5 % en tant que protecteur de formule dans les produits cosmétiques.

En revanche, elle émet un avis défavorable à l'utilisation de ce composé chez les enfants jusqu'à l'âge de 10 ans à la concentration maximale de 6 % en tant que filtre UV dans les produits cosmétiques. (237) (238)

Il a fallu attendre février 2017 pour que les recommandations de l'AFSSAPS soient appliquées et que le règlement 1223/2009 soit modifié afin de modifier les valeurs maximales autorisées de ce filtre UV. (239)

Une mention « *contient : benzophénone-3* » doit obligatoirement figurer sur l'étiquetage sauf si la concentration est égale ou inférieure à 0,5 % et si la substance n'est utilisée que pour protéger le produit. (238)

III.2.2.2. Le 4-méthylbenzylidène camphre (4-MBC)

Le 4-MBC est un filtre chimique absorbant les UVB. On le retrouve dans les crèmes, lotions, baumes à lèvres, produits capillaires.

C'est un composé de formule $C_{18}H_{22}O$ qui est aussi nommé 1,7,7-triméthyl-3-(4-méthylbenzylidène)bicyclo[2.2.1]heptan-2-one. (240)

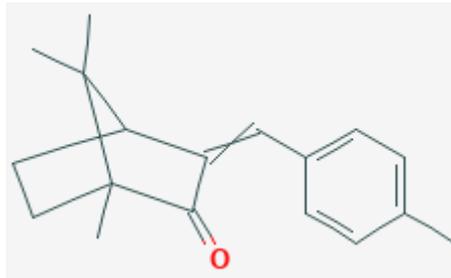


Figure 48 : Le 4-MBC (240)

Le 4-MBC possède des propriétés œstrogéniques. Celles-ci sont faibles comparées aux effets engendrés par le ligand naturel, l'œstradiol. (Maerkel et al. 2007, Schmutzler et al. 2004) (241)

La concentration maximale autorisée de ce filtre UV dans les produits cosmétiques est de 4 %. En 2008, le SCCP (*Scientific Committee on Consumer Products*) émet un avis favorable pour conserver cette concentration maximale qu'il juge sans danger. (241) En 2012 l'ANSM conteste l'avis du SCCP. Elle estime que la marge de sécurité appliquée par le SCCP est insuffisante pour conclure à l'absence de risque du 4-MBC utilisé en tant que filtre UV chez l'homme. (242) (243) Depuis, aucune réponse n'a été apportée par la Commission Européenne à ce propos.

III.2.2.3. L'octyl méthoxycinnamate (OMC)

L'octyl méthoxycinnamate est aussi retrouvé sous plusieurs dénominations : méthoxycinnamate d'éthylhexyle, éthylhexyle méthoxycinnamate octinoxate. C'est un filtre solaire anti-UVB très largement utilisé : on le retrouve dans les produits de protection solaire, les soins visage anti-âge, les baumes à lèvres, les gels douche ... (244)

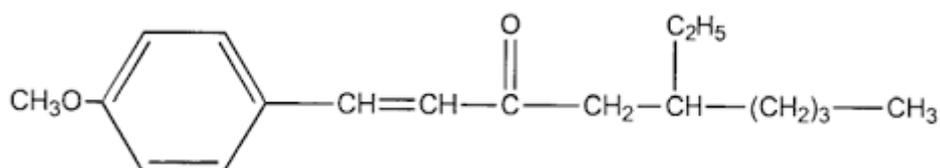


Figure 49 : L'octyl méthoxycinnamate (245)

Des effets œstrogéniques et androgéniques sont suspectés pour cette molécule ainsi qu'une perturbation de l'axe thyroïdien. (244) (245)

Cependant, en France, l'utilisation de l'OMC a été considérée comme sûre par les experts européens dans les limites autorisées : cette concentration maximale de l'OMC en tant que filtre UV dans les produits cosmétiques est fixée à 10 %. (245)

Toutefois, cette molécule est classée perturbateur endocrinien de catégorie 1 dans le rapport DHI (Danish Hydrologic Institute) en raison des études suivantes :

- une première étude (Schlumpf *et al.*, 2001) met en évidence chez le rat une augmentation du poids de l'utérus des femelles de manière dose-dépendante
- une seconde réalisée chez le poisson (Inui *et al.*, 2003) montre une augmentation de la vitellogénine plasmatique, une protéine dont la synthèse est contrôlée par les œstrogènes, ainsi qu'une augmentation de l'expression de l'ARN messager des récepteurs œstrogéniques du foie. (245)

La littérature scientifique étudiée dans le rapport de 2012 de l'AFSSAPS présente des effets négatifs *in vitro* mais des effets de perturbation endocrinienne *in vivo* « sans toutefois pouvoir mettre en exergue un mécanisme d'action et en expliquer l'impact pour la santé humaine ». (245)

III.2.2.4. Les alternatives

Les filtres UV se divisent en deux catégories :

- les filtres UV chimiques : ils sont constitués de molécules synthétiques qui réagissent avec les rayons UV en les absorbant à la place de la peau. Les filtres cités précédemment font partie de cette catégorie.

- les filtres UV minéraux : ils sont composés de microparticules de minéraux. Ils diffractent la lumière et réfléchissent les UV tel un miroir. On trouve dans cette catégorie les oxydes de zinc et de fer, le dioxyde de titane et le complexe talc-mica-kaolin. (233) (246)

Ces filtres minéraux sont donc une bonne alternative aux filtres chimiques puisqu'ils sont mieux tolérés et n'induisent ni allergie ni perturbation endocrinienne. En revanche, à l'inverse des filtres chimiques, ils peuvent laisser des traces blanches sur la peau, ce qui peut être un frein pour leur utilisation. De plus, le prix des produits de protection solaire contenant ces filtres est un général plus élevé. (233)

Pour éviter la présence de traces blanches liées à l'utilisation d'un produit solaire contenant un filtre minéral, certains industriels utilisent ces molécules sous forme de nanoparticules. Celles-ci pénètrent très facilement dans la peau et pourraient avoir des effets délétères sur le cerveau et endommager l'ADN des cellules cutanées. Elles pourraient aussi avoir des effets néfastes pour l'environnement, notamment pour les milieux aquatiques. (247)

Si les produits contiennent des nanoparticules, les industriels sont obligés de le signaler : la mention « [nano] » doit figurer dans la liste des ingrédients à côté de la molécule concernée.

Les produits solaires les moins controversés et qui ne présentent pas d'effets délétères connus sur la santé sont donc ceux qui contiennent des filtres minéraux mais pas sous forme de nanoparticule.

III.2.3. Les phtalates

Les phtalates sont une classe de substances chimiques très largement utilisée depuis une cinquantaine d'années. Ils sont très répandus dans l'environnement et nous y sommes donc beaucoup exposés : on les retrouve dans les plastiques, les peintures, les parfums, les cosmétiques, les médicaments, les jouets ... La production mondiale de phtalates a fortement augmenté ces dernières années : elle est passée de 1,8 million de tonnes en 1975 à 4,3 millions de tonnes en 2006 (Peijnenburg et Struijs, 2006), le quart étant représenté par le DEHP (di-(2-éthyl-hexyl)-phtalate). (248) (249) Ils sont obtenus à partir de la réaction d'un acide phtalique et d'un alcool, ce pourquoi on les appelle aussi esters phtaliques. Ces réactions produisent donc une grande variété de phtalates. (250)

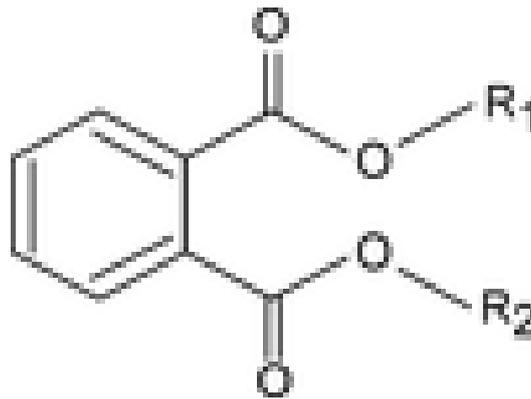


Figure 50 : Structure des phtalates (249)

Les différents phtalates sont distingués par leurs chaînes R1 et R2.

L'Union Européenne a interdit via le règlement européen n°1223/2009 la mise sur le marché de cosmétiques comportant du DBP, du DEHP, du BBP, du DMEP, le mélange de phtalates en C5 (phtalate de n-pentyle et d'isopentyle, phtalate de di-n-pentyle, phtalate de diisopentyle), et le mélange de phtalates en C7-C11 (di(heptyl, nonyl, undecyl) phtalate). (251)

Parmi les phtalates autorisés dans les produits cosmétiques on trouve :

Tableau 10 : Les phtalates retrouvés en cosmétologie (250) (249)

Nom	Abréviation	Chaîne R1	Chaîne R2
Diéthyl-phtalate	DEP	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
Di-n-octylphtalate	DnOP	C ₈ H ₁₇	C ₈ H ₁₇
Di-isooctyl-phtalate	DiOP	C ₈ H ₁₇	C ₈ H ₁₇
Diisononyl-phtalate	DINP	C ₉ H ₂₀	C ₉ H ₂₀
Diisodécyl-phtalate	DIDP	C ₁₀ H ₂₁	C ₁₀ H ₂₁
Di-2-propylheptyl-phtalate	DPHP	C ₁₀ H ₂₁	C ₁₀ H ₂₁

Selon la FIPAR (Fédération des Industries de la Parfumerie), le DEP est le seul phtalate utilisé par l'industrie cosmétique européenne. Il permet de dénaturer l'alcool présent dans les cosmétiques afin de le rendre impropre à la consommation. (252) (253)

L'AFSSAPS et le SCCP ont estimé que l'utilisation du DEP dans les parfums ou cosmétiques ne posait aucun problème jusqu'à une teneur maximale de 15 %. Les taux d'utilisation dans les parfums ces dernières années sont inférieurs à 2 %. (252)

Comme nous l'avons vu précédemment, les phtalates ont des propriétés œstrogéniques. Ils induiraient de manière très probable certains troubles notamment un diabète de type 2 et une puberté précoce chez les jeunes filles.

III.2.4. L'hydroxytoluène butylé (BHT)

Le BHT est un composé synthétique présent dans de nombreux cosmétiques. Utilisé comme antioxydant depuis les années 1950, on le retrouve principalement dans les formulations contenant des corps gras insaturés mais aussi dans des émulsions aqueuses contenant des extraits végétaux. Ainsi, il peut être présent dans de nombreuses catégories de produits : les soins du visage et du corps, les baumes à lèvres, les huiles, les savons, le maquillage ... Il est aussi utilisé dans l'industrie pétrolière, dans les plastiques, et dans l'alimentation. (254) (255)

C'est une molécule de formule $C_{15}H_{24}O$ qui peut aussi être trouvée sous le nom 2,6-di-tert-butyl-4-méthylphénol. (255)

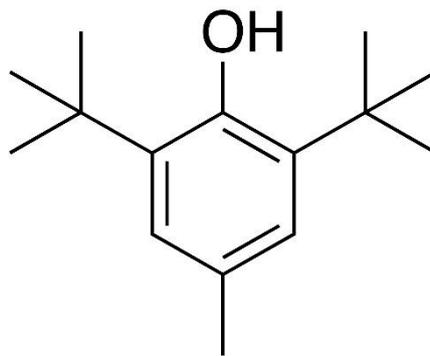


Figure 51 : Le BHT (256)

Cet antioxydant est suspecté d'avoir des propriétés œstrogéniques, anti-androgéniques ainsi qu'une action sur la thyroïde. (257)

Un autre problème concernant le BHT réside dans son élimination. En effet, pour un homme ayant consommé 40 mg de BHT/kg, seulement 50 % est éliminé par les urines dans les 24 heures. Le reste est éliminé dans les 10 à 11 jours suivant l'ingestion. Ce composé s'accumulerait longtemps chez l'homme en raison de sa circulation entéro-hépatique. (255) Pour une seule application, ce composé peut s'accumuler plusieurs jours dans l'organisme. Une application cosmétique est souvent journalière et donc reconstitue quotidiennement le stock présent dans nos organes ... (254)

En 2016, l'ANSES confirme que le BHT présente un effet perturbateur endocrinien et qu'il peut agir comme un œstrogène et un anti-androgène en se basant sur deux études *in vitro*. Cependant, elle affirme ne pas pouvoir conclure en raison du nombre trop limité d'études. Elle affirme qu'il pourrait avoir également une action sur la thyroïde : des études ont montré chez le rat que cet antioxydant pouvait entraîner des modifications de la concentration des hormones thyroïdiennes, une hyperplasie ainsi que des tumeurs de la thyroïde. Néanmoins, son mode d'action n'est pas élucidé. (257) Au vu de ces incertitudes, l'ANSES a soumis cette substance au CoRAP (plan d'action continu communautaire) qui répertorie les substances devant être soumises à évaluation sur une période de trois ans. Tous les ans, le plan des substances étudiées

est mis à jour. (257) Le BHT a bien été ajouté à la liste en 2016 par la France mais son étude n'a pas été prolongée les deux années suivantes. (258)
Il n'existe donc actuellement aucune réglementation contenant une restriction d'utilisation du BHT. (254)

La cosmétologie n'est pourtant pas en manque d'antioxydant : on en répertorie environ 800, certains d'origine synthétique d'autres d'origine naturelle, comme le plus utilisé d'entre eux, le tocophérol ou vitamine E. Si le BHT est tant utilisé aujourd'hui c'est qu'il présente des avantages pour les industriels : il est peu onéreux et il résiste aux hautes températures nécessaires à la fabrication des cosmétiques contrairement à certains antioxydants naturels. (254) (259)

III.2.5. Le résorcinol

Le résorcinol est un composé chimique de formule $C_6H_6O_2$. Il est aussi appelé 1,3-benzènediol ou méta-dihydroxybenzène ou résorcine. (260)

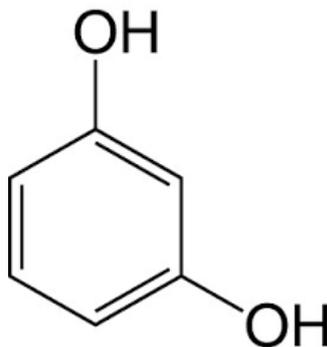


Figure 52 : Le résorcinol (260)

On le retrouve dans les produits cosmétiques principalement dans les produits capillaires où il est utilisé comme colorant, ou contre l'acné où il est utilisé comme antiseptique et anti séborrhéique et kératolytique. (261)

Le résorcinol a une action antithyroïdienne. En effet, il pourrait bloquer la synthèse des hormones thyroïdiennes car il inhibe de manière irréversible la peroxydase qui participe à celle-ci. (262)

Ce composé est inscrit dans l'annexe III de la Directive Cosmétique avec une concentration maximale d'utilisation de 5% dans les produits de coloration et 0,5% dans les lotions capillaires et shampoings.

III.3. Les produits suspectés perturbateurs endocriniens retrouvés dans les cosmétiques

III.3.1. Le phénoxyéthanol

III.3.1.1. Généralités

Le phénoxyéthanol est un composé de formule $C_8H_{10}O_2$. On le retrouve aussi sur les étiquettes des cosmétiques sous ses autres appellations : EGPhE (éthylène glycol phényléther), phénoxytol, 2-phénoxyéthanol. Il fait partie de la famille des éthers de glycol, issus de la distillation du pétrole. (263) (264)

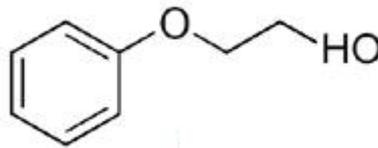


Figure 53 : Formule chimique du phénoxyéthanol (265)

Il s'agit d'un liquide légèrement aromatique. Il est huileux et donc peu soluble dans l'eau, ainsi que peu volatil. (266)

Grâce à ses nombreuses qualités : grande stabilité, odeur neutre, faible volatilité, il est largement utilisé dans l'industrie cosmétique. Ainsi, on le retrouve dans de nombreux produits cosmétiques : crèmes pour le visage, crèmes solaires, fond de teint, lait corporel, déodorant. (267)

Il est principalement utilisé pour ses propriétés conservatrices. On l'utilise aussi comme solvant d'autres conservateurs, comme les parabènes. (266)

III.3.1.2. Réglementation

La réglementation européenne relative aux produits cosmétiques impose depuis 2002 que la concentration maximale autorisée de cet éther de glycol dans ces produits soit de 1 %. (268)

En 2012, l'ANSM procède à une évaluation du risque du phénoxyéthanol dans les cosmétiques. Elle recommande pour les enfants de moins de trois ans que :

- le phénoxyéthanol ne soit pas utilisé dans les produits cosmétiques destinés au siège,
- sa concentration maximale soit 0,4 % dans tous les autres types de produits. (267)

Les autorités européennes ne partagent pas cet avis. Le CSSC estime en 2016 que ce produit peut être utilisé dans n'importe quel type de cosmétique et qu'il est sans danger lorsque sa concentration est limitée à 1% de la formule dans les préparations prêtes à l'emploi, c'est-à-dire les cosmétiques finis, quel que soit le groupe d'âge. (269)

Suite à l'avis du CSSC et en raison de nouvelles preuves scientifiques concernant l'exposition au phénoxyéthanol, l'ANSM constitue un CSST (Comité Scientifique Spécialisé Temporaire) en 2017 pour évaluer les recommandations de 2012. Les experts présents ont répondu oui à l'unanimité. Ils souhaitent également étendre l'interdiction de ce composé dans les lingettes utilisées pour l'hygiène du siège des enfants.

Parmi les organisateurs auditionnés, l'INC (Institut National de la Consommation qui édite le magazine *60 Millions de Consommateurs*) a préconisé des mesures plus tranchées que celles du gouvernement puisqu'il suggère qu'à titre de précaution ce perturbateur endocrinien ne devrait pas du tout se trouver dans les produits cosmétiques destinés aux enfants. (270) (271)

En mars 2019, l'ANSM demande aux fabricants de produits cosmétiques non rincés contenant du phénoxyéthanol de faire figurer sur l'emballage une recommandation de non-utilisation sur le siège des enfants de moins de 3 ans. Elle vise ainsi principalement les lingettes. Les fabricants ont 9 mois pour se mettre aux normes. (272)

Les associations professionnelles qui défendent les intérêts des industriels français de cosmétique, COSMED et la FEBEA (Fédération des Entreprises de la Beauté) veulent faire réexaminer cette décision et la faire annuler. La Commission Européenne a donc été saisie et deux scénarios sont à imaginer :

- cette mesure est jugée injustifiée par les autorités européennes et devra être rapidement abrogée
- elle est jugée justifiée et dans ce cas-là la réglementation européenne devra être modifiée. (273)

Son utilisation est interdite dans les cosmétiques souscrivant aux chartes des cosmétiques écologiques et biologiques (Ecocert, Cosmébio, Nature & Bio ...). (274)

Le phénoxyéthanol est donc aujourd'hui au cœur d'une polémique. On peut penser que ces jours sont comptés pour son utilisation en cosmétologie.

III.3.2. L'hydroxyanisole butylé (BHA)

Le BHA est un composé de formule $C_{11}H_{16}O_2$. Proche du BHT, il est utilisé comme antioxydant et se trouve dans les mêmes types de produit. Il est de moins en moins employé en cosmétologie et laisse petit à petit sa place au BHT. En effet le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) classe le BHA parmi les cancérigènes possibles alors que l'innocuité du BHT n'a pas pu être établie. (254) (259)

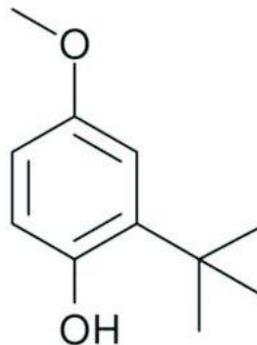


Figure 54 : Le BHA (275)

Il aurait un effet œstrogénique et serait persistant dans l'organisme.
Il n'existe aucune restriction à son utilisation à ce jour. (254)

III.3.3. Le cyclopentasiloxane

Le cyclopentasiloxane est une silicone, aussi appelée D5. Il est utilisé comme émoullient, conditionneur capillaire et solvant. On le trouve principalement dans les produits de maquillage et les produits capillaires. (276) (277)

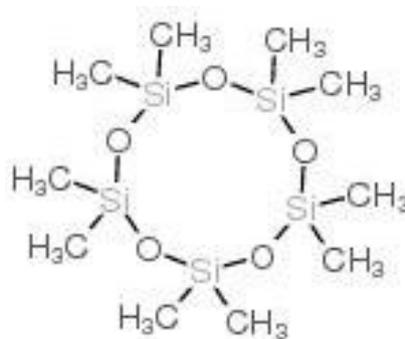


Figure 55 : Le cyclopentasiloxane (278)

Il est très surveillé actuellement car, suspecté perturbateur endocrinien, il est en outre fortement persistant et bioaccumulable.

Le règlement 2018/35 du 10 janvier 2018, publié au Journal officiel de l'Union européenne le 11 janvier, modifie l'Annexe XVII du Règlement REACH 1907/2006, et limite la concentration du D5 Ainsi, à partir du 31 janvier 2020, sa concentration sera limitée à 0,1 % dans les produits à rincer, ce qui équivaut à une interdiction d'utilisation puisqu'à cette concentration-là, il n'a en effet plus aucun intérêt. (276) (277)
Ce composé n'est pas autorisé dans la cosmétologie biologique. (277)

III.3.4. Le salicylate de benzyle

Le salicylate de benzyle est un composant naturel de diverses huiles essentielles. Il est utilisé pour ses propriétés olfactives : il a une senteur légère et balsamique voire musquée. On le retrouve dans les parfums, les eaux de toilette, les préparateurs de bronzage et les sprays coiffants.

Les premières crèmes solaires l'utilisaient comme filtre UV. Cependant il n'était pas très efficace et ne fait plus partie des filtres UV autorisés dans les produits cosmétiques. (279) (280)

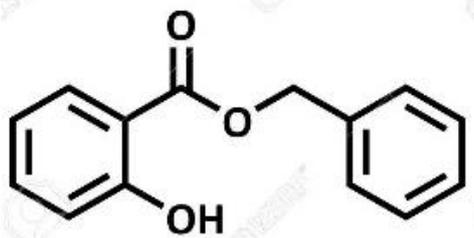


Figure 56 : Le salicylate de benzyle (281)

Il est suspecté d'avoir des propriétés perturbatrices endocriniennes. Aux États-Unis, le CIR (*Cosmetic Ingredient Review*) a jugé qu'il ne pouvait pas conclure sur les propriétés de ce produit en raison des faibles doses utilisées dans les cosmétiques et de sa faible absorption cutanée. Au niveau européen, une évaluation de l'ECHA (*European Chemicals Agency*) débutera en 2020 afin d'évaluer ses risques potentiels. (280) (282)

Depuis 2005, la présence de cette substance doit être indiquée dans la liste des ingrédients lorsque sa concentration est supérieure :

- à 0,001 % dans les produits sans rinçage
- à 0,01 % dans les produits à rincer. (280)

III.4. Comment choisir son cosmétique ?

III.4.1. Les cosmétiques naturels et biologiques : une meilleure option ?

III.4.1.1. Définition

Le Comité d'Experts sur les produits cosmétiques du Conseil de l'Europe définit ces notions en septembre 2000 :

- un produit cosmétique naturel est un produit qui se compose de substances naturelles (toute substance d'origine végétale, animale ou minérale, ainsi que les mélanges de ces substances), et qui est produit (obtenu et traité) dans des conditions bien définies (méthodes physiques, microbiologiques et enzymatiques). Un produit fini ne peut être qualifié de « naturel » que s'il ne contient aucun produit de synthèse (à l'exception des conservateurs, parfums et propulseurs). (283) (284)
- un produit cosmétique biologique contient un maximum d'éléments d'origine naturelle et biologique et respectueux de l'environnement. Le pourcentage d'ingrédients est variable car aucune réglementation spécifique à ces produits n'existe aujourd'hui. Seules les certifications peuvent donner une idée de ce pourcentage. (283) (285)

III.4.1.2. Composition

Il n'existe à ce jour pas de réglementation qui fixe des critères concernant la composition des produits naturels et biologiques.

Ces derniers se distinguent généralement des cosmétiques conventionnels car ils évitent d'utiliser des ingrédients controversés :

Tableau 11 : Alternatives proposées par la cosmétique biologique face aux ingrédients controversés
(286)

	Ingrédients controversés	Cosmétique biologique
Phase huileuse	Esters de synthèse Huiles minérales issues du pétrole Silicones	Huiles végétales biologiques non raffinées Insaponifiables d'huiles végétales Oléorésines Triglycérides Esters d'origine végétale
Emulsifiants	Dérivés de polyéthylène glycol (PEG)	Glucolipides, mono et diglycérides issus d'huiles végétales Lécithines végétales
Agents de consistance	Cires de silicones synthétiques	Alcools Gras Beurre et cire végétaux Cire d'abeille
Adoucissants	Glycérine et silicone synthétique	Glycérine végétale
Gélifiants	Polymères acryliques et synthétiques	Gomme xanthane Algue Cellulose Amidon modifié
Anti-oxydants	BHT	Tocophérol Insaponifiables d'huile végétale
Conservateurs	Parabènes Phénoxyéthanol MIT	Huiles essentielles Emballages <i>airless</i> Conservateurs conformes au cahier des charges des labels (acide benzoïque et ses sels, acide salicylique, acide sorbique et ses sels ...)
Parfums	Parfums synthétiques	Huiles essentielles Hydrolats

Cependant les cosmétiques biologiques ne sont pas constitués à cent pour cent de composés certifiés biologiques pour plusieurs raisons :

- l'eau est le constituant principal des cosmétiques, cependant elle ne peut pas être certifiée biologique.
 - un produit cosmétique ne peut pas être uniquement constitué de matières premières d'origine végétale, on y trouve aussi certaines d'origine minérale ne pouvant pas être certifiées
 - certains labels autorisent les fabricants à utiliser des ingrédients synthétiques.
- (287)

Les cosmétiques biologiques ont donc pour avantage de limiter l'exposition à des ingrédients controversés. Ils présentent cependant quelques inconvénients comme nous allons le voir.

III.4.1.3. Les organismes de certification et les labels

III.4.1.3.1. Les organismes de certification

La certification des produits cosmétiques correspond à une procédure par laquelle l'organisme certificateur donne une assurance écrite qu'un produit est conforme à des exigences spécifiées dans une norme ou un référentiel. (288)

En cosmétologie, chaque certificateur a ses propres exigences.

La certification Ecocert

Ecocert a été créé en 1991. Son agrément a été obtenu en 1992 auprès du Ministère de l'Agriculture, de la Pêche et de l'Alimentation ainsi que du Ministère de l'Économie et des Finances. Sa première accréditation a été donnée en 1996 par le COFRAC (Comité français d'accréditation). Son référentiel « Cosmétiques écologiques et biologiques » a quant à lui été créé en 2002. Ecocert est aussi présent dans d'autres domaines tels que les détergents, les parfums, les espaces verts, les textiles biologiques ... (289)

Le référentiel Ecocert impose que les fabricants utilisent des ingrédients provenant de ressources renouvelables et transformés par des procédés respectueux de l'environnement. Ainsi, il garantit que les produits sont exempts :

- d'OGM
- de parabènes
- de phénoxyéthanol
- de nanoparticules
- de silicones
- de PEG
- de parfums
- de colorants de synthèse
- d'ingrédients provenant d'animaux sauf ceux produits naturellement par eux tels que le miel.

Les emballages sont garantis biodégradables ou recyclables.

Cette certification n'est obtenue que si le seuil minimal d'ingrédients naturels et issus de l'agriculture biologique est atteint. (290)

Il existe deux classifications différentes :

Ecocert cosmétique biologique

- au moins 95 % des ingrédients totaux doivent être naturels ou d'origine naturelle
- au moins 95 % des ingrédients végétaux doivent être issus de l'agriculture biologique
- au moins 10 % des ingrédients doivent être issus de l'agriculture biologique.

Ecocert cosmétique écologique

- au moins 95 % des ingrédients totaux doivent être naturels ou d'origine naturelle
- au moins 50 % des ingrédients végétaux doivent être issus de l'agriculture biologique
- au moins 5 % des ingrédients doivent être issus de l'agriculture biologique (290)



Figure 57 : Ecocert biologique (290)



Figure 58 : Ecocert écologique (290)

Des audits annuels sont également réalisés par Ecocert sur tous les sites de fabrication et de conditionnement des produits. (290)

La certification Qualité France

Qualité-France SAS est un organisme de certification, filiale de Bureau Veritas Certification France. Il intervient dans de nombreux domaines tels que l'agriculture biologique, la pêche, la restauration, les transports Son cahier des charges relatif aux produits cosmétiques a été publié en 2004 au Journal Officiel. (291) (292)

Son référentiel concerne à la fois les produits cosmétiques biologiques et écologiques. Ces deux types de produits doivent au moins contenir 95 % d'ingrédients d'origine naturelle. Si ce taux est supérieur à 95 %, celui-ci sera indiqué sur l'emballage. Les produits cosmétiques écologiques contiennent au moins 5 % d'ingrédients biologiques tandis que les cosmétiques biologiques en contiennent au moins 10 %. (291)

Sera apposé sur l'emballage du cosmétique :

95% des ingrédients sont d'origine naturelle
dont X% sont issus de l'agriculture biologique
Procédé de fabrication contrôlé
Caractéristiques Certifiées par



Figure 59 : Certification Qualité France (291)

Qualité France autorise également la présence de certains ingrédients synthétiques (dioxyde de titane, acide salicylique, acide benzoïque ...) et en interdit d'autres parmi lesquels on trouve un perturbateur endocrinien, le BHT. (293)

Cette certification ne s'appuie pas que sur la composition des produits. D'autres critères sont aussi contrôlés : la qualité de l'eau utilisée, les méthodes d'extraction des huiles essentielles, le respect de l'environnement notamment avec les emballages ... (292) (293)

III.4.1.3.2. Les labels

Il existe actuellement de nombreux labels qui ont des critères différents. Voici ceux des principaux labels :

Tableau 12 : Les exigences des différents labels (294) (295)

	Cosmébio biologique (294) 	Cosmébio écologique (294) 	Cosmos organic (294) 	Nature & progrès (294) 	BDIH (294) 
% d'ingrédients naturel dans le produit fini	95 % minimum	95 % minimum	Autant que possible	95 % minimum	/
% d'ingrédients biologique dans le produit fini	10 % minimum	5 % minimum	20 % minimum	/	Autant que possible
% d'ingrédients végétaux issus de l'agriculture biologique	95 % minimum	50 % minimum	95 % minimum	100 %	95 % minimum
% ingrédients de synthèse autorisés	5 % maximum	5 % maximum	Interdits	Interdits	Liste restrictive

Il n'existe donc pas un seul type de cosmétiques biologiques mais des produits avec une grande variabilité de garanties ce qui amène à s'interroger sur la transparence vis-à-vis du public et de sa compréhension de ce qu'il achète.

III.4.1.4. La norme ISO 16128

La norme ISO 16128 est un texte d'harmonisation et de structuration du marché des cosmétiques naturels et biologiques. Elle est constituée de deux parties publiées respectivement en avril 2016 et en septembre 2017, l'une comprenant la définition des produits naturels et biologiques et l'autre concernant les critères relatifs aux ingrédients et aux produits. (296) (297)

Cette norme permet d'attribuer des indices à chaque ingrédient des produits cosmétiques : l'indice naturel, l'indice d'origine naturelle, l'indice biologique et l'indice d'origine biologique. Elle permet de définir alors les pourcentages de contenu biologique et naturel de la formule du produit. (296) Ces calculs sont réalisés par le fournisseur et le fabricant. (298)

Cette norme a cependant été beaucoup critiquée depuis sa publication pour plusieurs raisons. Tout d'abord, elle permet uniquement au fabricant d'afficher sur l'emballage le pourcentage de contenu naturel et biologique mais le reste de la formule n'est pas réglementé. Le fabricant pourra ainsi indiquer « produit naturel » sur l'emballage dès lors que son produit est au moins constitué de 95 % d'ingrédients naturels même si le reste de la formule est composé d'ingrédients controversés tels que les dérivés pétrochimiques, des produits synthétiques, des perturbateurs endocriniens tels que les parabènes ... (298)

Ensuite, elle définit un ingrédient comme naturel dès lors qu'il contient plus de 50 % de matières premières naturelles. Celui-ci peut alors figurer dans le pourcentage de naturalité au même titre qu'un ingrédient 100 % naturel. (299)

Enfin, cette norme n'implique pas de contrôle par des organismes indépendants. Ainsi, les pourcentages seront établis par le fournisseur de matière première et personne ne vérifiera cette affirmation. (298)

Cette norme ISO peut donc porter à confusion et être considérée comme un gage de qualité par un consommateur peu averti.

III.4.1.5. Leurs avantages et inconvénients

La composition des cosmétiques biologiques et naturels peut donc être réglementée par différents labels, certifications et normes. Ces derniers ont des exigences spécifiques plus ou moins strictes. Ils garantissent cependant une forte proportion de produits végétaux par rapport aux cosmétiques conventionnels ainsi qu'une faible ou inexistante part de produits synthétiques controversés. Ceux-ci sont généralement écartés de leur composition. Cependant, certains perturbateurs endocriniens peuvent encore se glisser dans ces cosmétiques.

Les cosmétiques biologiques sont généralement plus respectueux de l'environnement puisqu'ils utilisent des emballages recyclables. (300)

Les huiles essentielles ont un rôle important en cosmétologie naturelle. Cependant certaines d'entre elles, notamment celles d'agrumes, peuvent être allergisantes et ainsi le produit cosmétique ne sera pas adapté à toute personne. Il est donc recommandé de tester ces produits sur une petite zone de la peau auparavant. (301) Ces produits peuvent avoir une durée de conservation plus limitée que les cosmétiques conventionnels puisque la plupart des conservateurs sont controversés et synthétiques donc bannis de ces cosmétiques. (301)

Parmi les idées reçues, on peut évoquer le coût plus élevé des produits cosmétiques « bio ». Dans les faits, leurs prix sont très variés et ils peuvent être aussi accessibles que leurs concurrents. (300)

III.4.2. Les cosmétiques maison

Le seul moyen de contrôler entièrement la composition de nos produits cosmétiques est de les concevoir soi-même. On peut ainsi s'assurer de l'absence de produits nocifs et de perturbateurs endocriniens.

Depuis quelques années, les cosmétiques maisons ont le vent en poupe. Le pionnier sur le secteur Aroma-Zone, qui propose de nombreuses recettes cosmétiques à base d'huiles essentielles, profite de l'essor du « fait-maison ». En juillet 2018, son chiffre d'affaire frôle les 60 millions d'euros après un bond de 15 % en 2017. (302) (303)

Parmi les ingrédients servant à fabriquer des cosmétiques, on trouve :

- des huiles essentielles
- des huiles végétales
- de l'argile
- des produits consommables (miel, sucre, œuf, avocat, bière ...)
- du bicarbonate de sodium
- du gel d'Aloe vera ... (304)

On peut également trouver des bases pour la préparation qui sont vendues déjà prêtes (base lavante neutre, crème neutre ...) dans lesquelles il suffit de rajouter les ingrédients de son choix afin de réaliser son produit cosmétique. (303) Dans ce cas-là, on ne contrôle plus la composition du produit.

Les avantages :

- le prix des cosmétiques maison peut être bien inférieur à celui de ceux achetés déjà prêts : les ingrédients de base sont peu onéreux et peuvent être utilisés dans plusieurs préparations différentes sous réserve des conditions de conservation et du délai après ouverture. (303)
- préparer ses cosmétiques est ludique
- la composition du produit est entièrement connue, sauf dans le cas de l'utilisation de bases déjà prêtes.

Les inconvénients :

- les ingrédients ne sont pas inoffensifs, il faut donc être particulièrement attentif aux doses utilisées, notamment avec les huiles essentielles, surtout que les dispositifs de mesure disponibles à la maison ne sont pas aussi précis que ceux de laboratoire. (305) La méfiance doit également être de mise concernant les recettes qu'on trouve sur internet. Charlie Marandet, présidente de l'association « *Ensemble pour la cosmétique maison* » cite l'exemple d'une « youtubeuse » française qui avait publié la formule d'un masque à base de miel et de cannelle mais avait oublié la dermocausticité de cette dernière. Des internautes s'étaient plaintes de brûlures après utilisation de la préparation. (306)
- les huiles essentielles utilisées peuvent être allergisantes et entraîner des irritations.

- ces produits ne contiennent généralement pas de conservateur. Ils doivent donc être utilisés peu après leur fabrication. Le fabricant du produit devra également respecter quelques règles élémentaires afin d'éviter les risques de contamination : se laver les mains, bien nettoyer les ustensiles ... (303)
- les produits ont des textures et odeurs moins agréables et élaborées que les produits formulés et présents sur le marché.

Les produits maison sont donc des produits attractifs pour les personnes souhaitant contrôler la composition de leur cosmétique. Il ne faut pas cependant négliger leurs dangers potentiels.

III.4.3. Les applications mobiles évaluant les cosmétiques

Les consommateurs se soucient de plus en plus de la qualité des produits qu'ils utilisent et notamment celle de leurs cosmétiques. Le problème concernant ces produits est que la liste des ingrédients est peu lisible et que ceux-ci sont notés avec des noms scientifiques dont le sens est peu ou pas accessibles à la plupart des utilisateurs. Ces applications permettent de connaître les ingrédients des cosmétiques et d'indiquer ceux qui sont dangereux ou controversés.

La première application mobile à voir le jour en janvier 2017 est Clean Beauty, créée par la start-up Officinea. Au bout de six mois, cette application connaît un réel succès avec plus de 110 000 téléchargements. Forte de sa réussite en France, elle s'est déployée en Europe en septembre 2017 et a été déclinée en quatre autres langues (anglais, allemand, espagnol, italien). Ensuite, elle a été exportée aux États-Unis en octobre 2017 et en Asie en 2018. (307)

Il est cependant difficile de croire à son objectivité quand on sait qu'Officinea est un laboratoire cosmétique qui utilise la qualité des ingrédients contenus dans ses propres produits comme argument marketing ... (308)

Plusieurs applications similaires ont ensuite été développées. En novembre 2017, INCI Beauty fait son apparition. En mars 2018, UFC Que Choisir lance sa propre application nommée QuelCosmetic. En juin 2018, après avoir connu un important succès dans le domaine de l'alimentation, Yuka s'investit dans celui des cosmétiques. Ces quatre applications sont aujourd'hui les plus connues et les plus téléchargées mais de nombreuses autres tentent de se faire une place dans ce marché porteur : Pharmapocket, CosmEthics, Healthy Living, Think Dirty ... (309) (310)

Le principe de ces applications est simple et accessible à tous : la majorité d'entre elles fonctionnent grâce à la fonction appareil photo du smartphone qui permet de scanner les codes-barres des produits cosmétiques. L'application Clean Beauty permet de prendre une photographie de la liste des ingrédients qui sera par la suite analysée. Ce système est un peu plus difficile à utiliser puisque la liste des ingrédients

n'est généralement pas écrite sur une surface plane et certains commentateurs pensent que l'application ne peut alors pas lire entièrement la liste des ingrédients et omet des ingrédients nocifs. (310) (311)

Les applications évaluent alors les substances et les classent en différentes catégories en fonction de leur risque potentiel. QuelCosmetic note également les substances en fonction du profil des utilisateurs (adulte, enfant, bébé, femme enceinte). (312)

Depuis leur sorties, ces applications font face à de nombreuses critiques. La FEBEA (Fédération des Entreprises de la Beauté) a même fait part de son avis négatif à leur sujet afin de défendre ses adhérents. Anne Dux, directrice des affaires scientifiques et réglementaires de la FEBEA fait part des incohérences entre les différentes applications : « *Nous nous sommes amusés à analyser un même produit de dermocosmétique avec les différentes applications. Avec Yuka, le produit obtient la note de 13/100 et comporte la mention risque élevé car il contient des filtres solaires. QuelCosmetic estime que le produit est bon, INCI Beauty donne une note de 10,2 en raison de la présence de trois ingrédients "pas terribles", cinq satisfaisants et 21 bons, Clean Beauty indique qu'il n'y a ni allergène détecté, ni ingrédient controversé et enfin Cosmethics informe que le soin ne présente aucun danger. Donc, pour un même cosmétique, les notations divergent...* ». (312)

Elles sont aussi contestées en raison de leur système de scan. Les codes-barres ne changent pas lorsque les fabricants modifient la composition d'un produit. Ainsi, les applications ont parfois donné de mauvaises notes à des produits en s'appuyant sur des formulations obsolètes. La FEBEA estime que 800 000 produits cosmétiques sont commercialisés en Europe dont un tiers change de composition tous les ans. Tenir une telle base de données à jour représente un travail titanesque. (311) (312) QuelCosmetic assure désormais fournir un formulaire aux fabricants afin de leur signaler les changements de formule des produits. (313)

Le manque de connaissance en cosmétologie des concepteurs de ces applications est souvent mis en cause. En effet, ils ne distinguent pas suffisamment le degré de nocivité des différents ingrédients. Certains allergènes présents dans des huiles essentielles contribuent par exemple à diminuer la note globale du produit cosmétique et sont mis sur le même plan que certains perturbateurs endocriniens avérés. C'est ce dont je me suis aperçue en utilisant l'application Yuka qui juge le menthol et l'eugénol comme ingrédients « à risque limité » tout comme le méthylparabène présent dans le même produit. Le méthylparabène n'est-il pourtant pas plus problématique ?

Dentifrice bi-fluoré
Fluocaril

37/100
Médiocre

Composition [VOIR TOUT](#)

- Laurylsulfate de sodium**
● Risque modéré
- Huile essentielle de menthe poivrée**
● Risque limité
- Menthol**
● Risque limité
- Eugenol**
● Risque limité
- Dioxyde de titane**
● Risque limité
- Methylparaben**
● Risque limité

Figure 60 : Avis de Yuka sur un dentifrice Fluocaril

Les applications ne différencient pas les perturbateurs endocriniens avérés des ingrédients qui, par manque de preuve scientifique, sont seulement suspectés d'en être.

L'application INCI Beauty évoque le PET (polyéthylène téréphtalate) comme un ingrédient nocif puisqu'appartenant à la famille des phtalates, perturbateurs endocriniens reconnus. Or ce composé n'a de phtalate que le nom, il n'appartient en effet pas à cette classe-là. Il est formé par la réaction entre l'éthylène glycol et l'acide téréphtalique à l'inverse des phtalates dérivés de l'acide phtalique. (314)



Figure 61 : Avis de INCI Beauty sur un vernis Essie

Enfin, elles ont été vivement critiquées car elles proposent des alternatives mieux notées au produit analysé. Là-aussi, on peut se poser la question de leur objectivité.

Les applications cosmétiques sont donc un outil pratique pour aider les consommateurs à choisir leur produit en rendant accessibles certaines connaissances sur le sujet. Les consommateurs pourraient alors devenir de véritables acteurs de leur propre santé en faisant pression sur l'industrie cosmétique afin qu'elle bannisse certains ingrédients pour lesquels la réglementation est trop souple. (315) Cependant, quelques progrès restent à faire afin qu'elles soient parfaitement justes sur le plan scientifique.

Elles peuvent malgré tout entraîner une réelle méfiance des utilisateurs car elles ont tendance à majorer les effets de certains ingrédients (comme les allergènes par exemple) qui ne sont dangereux que pour une infime partie de la population.

III.4.4. Les classements réalisés par l'UFC-Que choisir

L'UFC-Que choisir publie en juin 2019 un guide cosmétique qui décrypte les ingrédients de 171 produits cosmétiques parmi les 170 000 références répertoriées dans son application. Les résultats sont présentés de manière pédagogique et accessible à tous. Ils sont classés par formes cosmétiques. (316) (317)

On en apprend plus sur sa manière d'évaluer les produits cosmétiques. Selon elle, les substances évaluées comme perturbatrices endocriniennes sont :

- le BHA et le BHT
- le butyl et propylparabène
- l'éthylhexyl méthoxycinnamate
- le triclosan
- le cyclopentasiloxane, le cyclotétrasiloxane et le cyclométhicone
- l'acide salicylique
- les benzophénones 1 et 3
- le butylphényl méthylpropional
- le résorcinol. (317)

Cependant le niveau de preuve des effets de perturbation endocrinienne est très différent entre ces composés. Pour ceux que je n'ai pas cités précédemment, c'est que je n'ai pu trouver aucune information sérieuse qui affirme qu'ils appartiennent à cette classe.

L'UFC-Que choisir révèle également qu'elle établit une différence entre les produits rincés et ceux qui ne le sont pas. Les dangers des cosmétiques sont classés en fonction du profil du patient. (317)

NIVEAU DE RISQUE

INGRÉDIENT INDÉSIRABLE	PRODUIT NON RINCÉ				PRODUIT RINCÉ			
BHA (antioxydant)	●	●	●	●	●	●	●	●
BHT (antioxydant)	●	●	●	●	●	●	●	●
Butylparaben & Propylparaben (conservateur)	●	●	●	●	●	●	●	●
Ethylhexyl Methoxycinnamate (filtre UV)	●	●	●	●	●	●	●	●
Methylchloroisothiazolinone & Methylisothiazolinone (conservateur)	●	●	●	●	●	●	●	●
Triclosan (antibactérien)	●	●	●	●	●	●	●	●
Phénoxyéthanol (conservateur)	●	●	●	●	●	●	●	●
Cyclopentasiloxane, cyclotetrasiloxane, cyclométhicone (émollient)	●	●	●	●	●	●	●	●
Acide salicylique (anti-acné, antipelluculaire, exfoliant, conservateur)	●	●	●	●	●	●	●	●
Benzophenone-1, Benzophenone-3 (filtre UV, protecteur de formule)	●	●	●	●	●	●	●	●
Butylphenyl Methylpropional (parfum)	●	●	●	●	●	●	●	●
Resorcinol (colorant)	●	●	●	●	●	●	●	●
Sodium Lauryl Sulfate, Ammonium Lauryl Sulfate (tensioactif)	●	●	●	●	●	●	●	●

Source : Que Choisir

● Absence de risque ● Risque limité ● Risque moyen ● Risque significatif

Femmes enceintes Tout-petits (0-3 ans) Enfants et adolescents (3-16 ans) Adultes

Figure 62 : Les évaluations de Que Choisir (317)

Ce guide a été critiqué pour des raisons déjà citées plus haut :

- manque de rigueur scientifique
- niveau de preuve non fournis concernant les perturbateurs endocriniens
- incapacité à se mettre à jour avec un marché sans cesse en évolution.

On peut aussi se poser la question du choix des produits présents dans ce guide qui n'est jamais évoqué.

III.5. Quelques conseils pour limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens présents dans les cosmétiques

Des petits gestes peuvent nous permettre de réduire notre exposition aux perturbateurs endocriniens qu'on peut trouver dans les produits cosmétiques :

- réduire le nombre de produits cosmétiques utilisés en particulier lors de la grossesse et pour les enfants,
- faire attention à la liste des ingrédients, se fier éventuellement aux labels et applications mobiles en prenant tout de même leur analyse avec précaution,
- éviter les produits parfumés, les colorations capillaires et la pose de faux ongles surtout lors des périodes d'exposition à risque,
- privilégier les formulations pour peaux sensibles car elles contiennent généralement moins de conservateurs,
- choisir des cosmétiques avec une liste d'ingrédients la plus courte possible,
- éviter les contacts avec les produits non rincés (vernis à ongles, rouges à lèvres ...),
- éviter les savons désinfectants pour les mains,
- privilégier les petits contenants voire les unidoses afin d'éviter le contact avec les conservateurs (mais cela entraîne davantage de déchets...),
- choisir de préférence des crèmes solaires contenant des filtres UV minéraux plutôt que chimiques,
- préférer nettoyer les fesses des bébés à l'eau et au savon plutôt qu'avec des lingettes,
- favoriser les déodorants en stick plutôt qu'en spray afin de limiter l'inhalation et les savons en pain aux gels douche,
- avantager les cosmétiques maison si les connaissances en la matière sont suffisantes. (318) (319)

De nombreux perturbateurs endocriniens peuvent donc se cacher dans nos produits d'hygiène et de beauté et les fabricants des cosmétiques conventionnels sont de plus en plus critiqués pour les ingrédients nocifs incorporés à leurs produits. Les produits biologiques et naturels apparaissent alors comme une meilleure option, cependant leur composition peut aussi contenir des substances qui pourraient avoir des effets néfastes. La nouvelle tendance est de fabriquer ses propres cosmétiques. Cela peut être une bonne idée, à condition d'avoir des connaissances appropriées et de respecter les doses préconisées. Enfin, les applications mobiles et les classements des cosmétiques peuvent donner des informations utiles mais ne peuvent en aucun cas remplacer une bonne connaissance des ingrédients à proscrire.

Conclusion

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé en première ligne face aux interrogations du public. Il peut donner des conseils faciles à mettre en pratique afin de limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens. Ces conseils sont d'autant plus importants pour les populations les plus à risque comme les femmes enceintes et les enfants.

Des mesures individuelles pour éviter de s'exposer à ces composés hormonalement actifs ne sont pas suffisantes, des mesures collectives doivent aussi être prises par les décideurs politiques. Plusieurs programmes de recherche s'intéressent à ces molécules, notamment l'EPA aux États-Unis et le CREDO (*Cluster of Research into Endocrine Disruption in Europe*) en Europe.

En France, le ministère chargé de l'environnement a lancé en 2005 le PNRPE (Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens) afin de soutenir la recherche. Parmi les axes prioritaires on trouve :

- les mécanismes d'action, le devenir des perturbateurs endocriniens dans l'organisme et les organes cibles
- les effets des substances seules ou en mélange, à faible dose, sur plusieurs générations
- la mesure de la contamination des milieux de vie, la caractérisation des expositions humaines
- les outils pour la réglementation : le criblage d'activité, les tests de surveillance, la modélisation.
- l'approche sociologique : l'émergence de la problématique, le débat dans la société et l'action publique. (320)

Les perturbateurs s'inscrivent aussi dans d'autres programmes du gouvernement. Le troisième Plan Santé au Travail (PST3) mis en place par le gouvernement pour la période de 2016 à 2020 concerne la prévention de l'exposition aux produits chimiques et en particulier aux perturbateurs endocriniens, considérée comme « un risque émergent prioritaire ». Le troisième Plan National Santé Environnement (PNSE3) adopté pour la période 2015-2019, cherche à établir des moyens permettant d'identifier le caractère perturbateur endocrinien des substances chimiques, ainsi qu'à évaluer de manière plus précise et ciblée, le danger et l'exposition des populations à certains perturbateurs endocriniens pour mieux les gérer.

D'autre part, une liste officielle des perturbateurs endocriniens est attendue pour 2021. Elle s'inscrit dans la Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens.

Les pouvoirs publics ont donc pris conscience d'une réglementation inexistante ou insuffisante concernant les perturbateurs endocriniens qui sont devenus un problème de santé publique.

Bibliographie

1. Sénat. La naissance du concept de perturbateurs endocriniens. *Sénat*. [En ligne] [Citation : 6 Avril 2019.] <http://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-76514.html>.
2. Sénat. Un concept en débat. *Sénat*. [En ligne] [Citation : 30 Mars 2019.] <https://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-76515.html>.
3. Saint-Dizier, M. et Chastant-Maillard, S.. La reproduction animale et humaine. Versailles : Quae, 2014.
4. INSERM. Reproduction et environnement. *INSERM*. [En ligne] [Citation : 4 Mars 2019.] <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/?sequence=22>.
5. Sénat. Les perturbateurs endocriniens : une menace nouvelle et particulière pour la santé. *Sénat*. [En ligne] [Citation : 3 Mars 2019.] <https://www.senat.fr/rap/r16-293/r16-2931.html>.
6. Fabre, M.. L'Europe donne une définition des perturbateurs endocriniens trop peu protectrice selon les associations. *Novethic*. [En ligne] 15 Décembre 2017. [Citation : 7 Mars 2019.] <https://www.novethic.fr/actualite/environnement/sante-environnementale/isrse/l-europe-donne-une-definition-des-perturbateurs-endocriniens-trop-peu-protectrice-selon-les-associations-145214.html>.
7. Journal officiel de l'Union Européenne. Règlement délégué (UE) 2017/2100 de la Commission du 4 septembre 2017 définissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien. *Eur Lex*. [En ligne] 17 Novembre 2017. [Citation : 5 Avril 2019.] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R2100&from=EN>.
8. Loury, R.. Perturbateurs endocriniens: les méthodes de caractérisation dévoilées. *Journal de l'environnement*. [En ligne] 11 Juin 2018. [Citation : 6 Mars 2019.] <http://www.journaldelenvironnement.net/article/perturbateurs-endocriniens-les-methodes-de-caracterisation-devoilees,92143>.
9. Stam, C.. La Commission à nouveau houspillée sur les perturbateurs endocriniens. *Euractiv*. [En ligne] 28 Mai 2018. [Citation : 7 Mars 2019.] <https://www.euractiv.fr/section/sante-modes-de-vie/news/european-commission-urged-to-deliver-on-new-edcs-strategy/>.
10. Bernichan, J.. La définition des perturbateurs endocriniens est adoptée : qu'est-ce que ça change ? *LCI*. [En ligne] 4 Juillet 2017. [Citation : 6 Mars 2019.] <https://www.lci.fr/sante/la-definition-des-perturbateurs-endocriniens-est-adoptee-qu-est-ce-que-ca-change-pesticide-2057550.html>.
11. Horel, S.. L'Union européenne adopte une définition des perturbateurs endocriniens. *Le Monde*. 13 Décembre 2017.
12. Parent, L.. Les preuves : apparition et évolution. *Sabotage hormonal*. [En ligne] 2009. [Citation : 6 Avril 2019.] <http://benhur.teluq.quebec.ca/SPIP/pe/spip.php?article16>.
13. Lebedev, A.. Formules chimiques de pesticides DDT. *123RF*. [En ligne] [Citation : 29 Février 2019.] https://fr.123rf.com/photo_27906124_formules-chimiques-de-pesticides-ddt-2d-illustration-vecteur-isol%C3%A9-sur-fond-blanc.html.
14. Caro, D.. Les perturbateurs endocriniens : comment affectent-ils notre santé au quotidien ? Versailles : Quae, 2017.

15. Blanchard, A.. Rachel Carson, biologiste marine et écrivaine (1907-1964). *Femmes savantes*. [En ligne] [Citation : 15 Mars 2019.] <https://femmessavantes.pressbooks.com/chapter/rachel-carson-1907-1964-biologiste-marine-et-ecrivaine/>.
16. Savariaud, S.. Le DDT, insecticide utile à petite dose. *Libération*. 29 Mai 2004.
17. Renaud, C.. L'Afrique du Sud en passe d'éradiquer le paludisme grâce au DDT. *Ma santé facile*. [En ligne] 9 Octobre 2013. [Citation : 15 Mars 2019.] <https://www.masantefacile.com/le-mag-afrique-sud-passe-eradiquer-paludisme-grace-ddt.php>.
18. LGC. 2-4'-dicofol. *LGC*. [En ligne] [Citation : 21 Février 2019.] <https://www.lgcstandards.com/FR/fr/2-4-Dicofol-10-g-mL-in-Cyclohexane/p/DRE-LA12571000CY>.
19. Dichlorodiphényldichloroéthylène. *Wikipédia*. [En ligne] 25 Juillet 2019. [Citation : 26 Juillet 2019.] <https://en.wikipedia.org/wiki/Dichlorodiphényldichloroéthylène>.
20. Laudet, V.. Les perturbateurs endocriniens dans l'environnement. *Encyclopédie Universalis*. [En ligne] [Citation : 16 Mars 2019.] <https://www.universalis.fr/encyclopedie/perturbateurs-endocriniens/3-les-perturbateurs-endocriniens-dans-l-environnement/>.
21. Laudet, V.. Des polluants hormonaux. *Pour la science*. [En ligne] 25 Septembre 2019. [Citation : 15 Mars 2019.] <https://www.pourlascience.fr/sd/biologie/des-polluants-hormonaux-6162.php>.
22. Diéthylstilbestrol. *Wikipédia*. [En ligne] 15 Juin 2019. [Citation : 5 Juillet 2019.] <https://en.wikipedia.org/wiki/Diéthylstilbestrol>.
23. Réseau DES. Le Distilbène® > Conséquences de l'exposition. *Réseau DES France*. [En ligne] [Citation : 7 Mars 2019.] <http://www.des-france.org/distilbene/consequences.php>.
24. Jeanblanc, A.. Distilbène : des effets délétères sur trois générations ou plus... *Le Point*. 1 Décembre 2014.
25. Nollet, M.. Le cas du Diéthylstilbestrol (DES) et la responsabilité des produits défectueux en France et aux États Unis. Une évolution inverse entre les deux pays quant à la charge de la preuve ? *Université Paris-Nanterre*. [En ligne] 31 Mars 2010. [Citation : 5 Avril 2019.] <https://blogs.parisnanterre.fr/content/le-cas-du-di%C3%A9thylstilbestrol-des-et-la-responsabilit%C3%A9-des-produits-d%C3%A9fectueux-en-france-et-a>.
26. Distilbène : deux laboratoires condamnés à indemniser une victime. Allix, G. 26 Octobre 2012.
27. Shakkebaeck, N., Toppari, J., Larsen, J., Christiansen, P., Giwercman, A., Grandjean, P., Guillette, L., Jégou, B., Jensen, T., Jouannet, P., Keiding, N., Leffers, H., MacLachlan, J., Meyer, O., Müller, J., Rajpert-De Meyts, E., Scheike, T., Sharpe, R., Sumpter, J.. Male Reproductive Health and Environmental Xenoestrogens. *Environmental Health Perspectives*. Septembre 1996, Vol. 104 (Suppl 4), 741-803.
28. Environment and Society Portal. Our Stolen Future: Are We Threatening Our Fertility, Intelligence, and Survival? *Environment and Society Portal*. [En ligne] [Citation : 11 Février

- 2019.] <http://www.environmentandsociety.org/mml/our-stolen-future-are-we-threatening-our-fertility-intelligence-and-survival>.
29. Gaudillère, J.-P. et Jas, N.. Introduction : la santé environnementale au-delà du risque ? Perturbateurs endocriniens, expertise et régulation en France et en Amérique du Nord. *Cairn*. [En ligne] Mars 2016. [Citation : 11 Février 2019.] https://www.cairn.info/revue-sciences-sociales-et-sante-2016-3-page-5.htm?try_download=1.
 30. Veillerette, F.. Les perturbateurs endocriniens : un défi pour l'Europe. *IED*. [En ligne] 21 Septembre 2016. [Citation : 2 Août 2019.] <https://www.iedonline.eu/download/2016/RapportPESenatIED211216.pdf>.
 31. Louapre, D.. Le bisphénol A peut-il être plus toxique à faible dose qu'à forte dose ? *Science étonnante*. [En ligne] 17 Juin 2013. [Citation : 7 Mai 2019.] <https://sciencetonnante.wordpress.com/2013/06/17/le-bisphenol-a-peut-il-etre-plus-toxique-a-faible-dose-qu-a-forte-dose/>.
 32. Perturbateurs endocriniens. Perturbateurs endocriniens - Pour aller plus loin. *Perturbateurs endocriniens - Parlons-en*. [En ligne] 2019. [Citation : 19 Mars 2019.] <http://www.perturbateurendocrinien.fr/pour-aller-plus-loin/>.
 33. Phuong Do, R., Stahlhut, R., Ponzi, D., Vom Saals, F, Taylor, J.. Non-monotonic dose effects of in utero exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on testicular and serum testosterone and anogenital distance in male mouse fetuses. *Reproductive Toxicology*. 3 Octobre 2012, Vol. 34(4): 614–621.
 34. RSE. Effet cocktail : définition – C'est quoi l'effet cocktail ? *La plateforme de l'engagement RSE et développement durable*. [En ligne] [Citation : 5 Mai 2019.] <https://e-rse.net/definitions/effet-cocktail-definition-cest-quoi-leffet-cocktail/#gs.x5wka8>.
 35. Gaudriault, P. , Mazaud-Guittot, S., Lavoué, V., Coiffec, I., Lesné, L., Dejuq-Rainsford, N., Scholze, M., Kortenkamp, A., Jégou, B.. Endocrine Disruption in Human Fetal Testis Explants by Individual and Combined Exposures to Selected Pharmaceuticals, Pesticides, and Environmental Pollutants. *Environmental Health Perspectives*. [En ligne] 4 Août 2017. [Citation : 19 Mai 2019.] <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp1014>.
 36. Duval, G. et Simonot, B.. Les perturbateurs endocriniens : un enjeu sanitaire pour le XXIème siècle. *Air Pur*. [En ligne] 26 Avril 2011. [Citation : 6 Mai 2019.] http://www.appanpc.fr/_docs/7/fckeditor/file/Revues/AirPur/Airpur_79_Duval.pdf.
 37. Chaussinaud, L.. Les perturbateurs endocriniens. *Université du Québec à Chicoutimi*. [En ligne] 2 Décembre 2015. [Citation : 15 Avril 2019.] <http://www.uqac.ca/cosmetologie/wp-content/uploads/2016/04/Laetitia-chaussinand-Les-pertur-bateurs-endocriniens-.pdf>.
 38. Brazey, C.. L'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse. *Université de Lille*. [En ligne] 2018. [Citation : 25 Mai 2019.] <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/49e7b9f2-3a06-49d6-a0b6-f2af9778046d>.
 39. Scroggins, J.. DDT exposure tied to breast cancer risk for all women through age 54. *EurekAlert*. [En ligne] 13 Février 2019. [Citation : 6 Mai 2019.] https://www.eurekalert.org/pub_releases/2019-02/phi-det020819.php.
 40. Santé magazine. Insecticide DDT : le risque de cancer du sein dépendrait du moment d'exposition. *Santé magazine*. [En ligne] 18 Mars 2019. [Citation : 6 Mai 2019.]

<https://www.santemagazine.fr/actualites/actualites-sante/insecticide-ddt-le-risque-de-cancer-du-sein-dependrait-du-moment-dexposition-337504>.

41. Fouquet, I.. Les perturbateurs endocriniens empoisonnent aussi les logements. *Reporterre*. [En ligne] 1 Mars 2017. [Citation : 1 Avril 2019.] <https://reporterre.net/Les-perturbateurs-endocriniens-empoisonnent-aussi-les-logements>.
42. Maleysson, F.. Perturbateurs endocriniens Où peut-on les trouver ? *UFC-Que choisir*. [En ligne] 20 Avril 2017. [Citation : 1 Avril 2019.] <https://www.quechoisir.org/decryptage-perturbateurs-endocriniens-ou-peut-on-les-trouver-n42320/>.
43. Le moniteur des pharmacies. Cas et conditions dans lesquels l'utilisation dans les équipements électriques et électroniques de plomb, de mercure, de cadmium, de chrome hexavalent, de polybromobiphényles ou de polybromodiphényléthers est autorisée. *Le moniteur des pharmacies*. [En ligne] 26 Janvier 2006. [Citation : 2 Avril 2019.] <https://www.lemoniteur.fr/article/cas-et-conditions-dans-lesquels-l-utilisation-dans-les-equipements-electriques-et-electroniques-de-plomb-de-mercure-de-cadmium-de-chrome-hexavalent-de-polybromobiphényles-ou-de-polybromodiph.767914>.
44. CDAFAL. Perturbateurs endocriniens : comment agir pour demain ? *Réseau environnement*. [En ligne] [Citation : 18 Avril 2019.] <http://www.reseau-environnement-sante.fr/wp-content/uploads/2018/05/plaquette-cdafal-RES-PE.pdf>.
45. Bodnar, W.. Bioaccumulation and Biomagnification in the marine environment. *Walefish*. [En ligne] 29 Avril 2014. [Citation : 15 Mai 2019.] <https://www.whalefish.org/single-post/2014/04/29/Bioaccumulation-and-Biomagnification-in-the-marine-environment>.
46. Phytoestrogène. *Wikipédia*. [En ligne] [Citation : 19 Juin 2019.] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Phytoestrog%C3%A8ne#/media/Fichier:Phytoestrogens.png>.
47. Biolin. Focus sur les lignanes. *Biolin*. [En ligne] 14 Octobre 2012. [Citation : 19 Juin 2019.] <https://biolin.com/blog/focus-lignanes>.
48. Afssaps. Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation - Recommandations. *ANSES*. [En ligne] Mars 2005. [Citation : 1 Juillet 2019.] <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Phytoestrogenes.pdf>.
49. Thompson, L. et al. Phytoestrogen Content of Foods Consumed in Canada, Including Isoflavones, Lignans, and Coumestan. *Taylor Francis Online*. [En ligne] 18 Novembre 2009. [Citation : 20 Avril 2019.] https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1207/s15327914nc5402_5.
50. Natura sciences. Phtalates, pourquoi les retrouve-t-on partout ? *Natura sciences*. [En ligne] 25 Mars 2018. [Citation : 18 Avril 2019.] <http://www.natura-sciences.com/sante/phtalates-phtalate948.html>.
51. INERIS. Règlement REACH : ajout de sept phtalates à la liste des substances soumises à autorisation. *INERIS*. [En ligne] 25 Janvier 2017. [Citation : 18 Avril 2019.] <https://substitution-phtalates.ineris.fr/fr/actualites/reglement-reach-ajout-sept-phtalates-liste-substances-soumises-autorisation>.
52. WECF. Substances perfluorées dans les emballages alimentaires: le Danemark veut agir. *WECF France*. [En ligne] 11 Février 2019. [Citation : 15 Avril 2019.] <https://wecf-france.org/substances-perfluorees-dans-les-emballages-alimentaires-le-danemark-veut-agir/>.

53. Salmon, A.. La féminisation des poissons par la présence d'oestrogènes dans les eaux de surface. *Université Libre de Bruxelles*. [En ligne] 2015-2016. [Citation : 19 Avril 2019.] http://mem-envi.ulb.ac.be/Memoires_en_pdf/MFE_15_16/MFE_Salmon_15_16.pdf.
54. Prouillac, N. et Scheuer, A.. Au Royaume-Uni, au moins 20 % des poissons d'eau douce ont changé de sexe. *Ulyces*. [En ligne] 5 Juillet 2017. [Citation : 15 Mai 2019.] <https://www.ulyces.co/news/au-royaume-uni-au-moins-20-des-poissons-deau-douce-ont-change-de-sexe/>.
55. Rostagnat, M.. Des poissons hermaphrodites à cause des pilules contraceptives. *BFM TV*. [En ligne] 4 Juillet 2017. [Citation : 15 Mai 2019.] <https://www.bfmtv.com/planete/des-poissons-hermaphrodites-a-cause-des-pilules-contraceptives-1201065.html>.
56. Boughriet, R.. Résidus de médicaments : le risque pour la faune aquatique est plus significatif que celui pour l'Homme. *Actu environnement*. [En ligne] 5 Octobre 2016. [Citation : 5 Août 2019.] <https://www.actu-environnement.com/ae/news/yves-levi-faculte-pharmacie-residus-medicaments-risque-faune-aquatique-homme-27637.php4>.
57. Bérard Bergery, A.. La crèche Joliot Curie fait la chasse aux perturbateurs endocriniens. *Les pros de la petite enfance*. [En ligne] 23 Mars 2018. [Citation : 18 Août 2019.] <https://lesprosdela petiteenfance.fr/initiatives/developpement-durable/la-creche-joliot-curie-fait-la-chasse-aux-perturbateurs-endocriniens>.
58. Maleysson, F.. Perturbateurs endocriniens : Comment s'en prémunir ? *UFC-Que choisir*. [En ligne] [Citation : 18 Août 2019.] <https://www.quechoisir.org/conseils-perturbateurs-endocriniens-comment-s-en-premunir-n42384/>.
59. Foussier, V.. Les perturbateurs endocriniens : ils sont partout ! Paris : J. Lyon, 2017.
60. Unisciel. Rôle de la mitochondrie dans la synthèse des hormones stéroïdes. *Unisciel*. [En ligne] [Citation : 5 Janvier 2019.] http://ressources.unisciel.fr/biocell/chap5/co/module_Chap5_8.html.
61. Mas, S.. Système endocrinien. [En ligne] [Citation : 17 Février 2019.] http://mas.stephanie.free.fr/cours_le_systeme_endocrinien.htm.
62. Super Prof. L'homéostasie d'un organisme pluricellulaire. *Super Prof*. [En ligne] [Citation : 11 Janvier 2019.] <https://www.superprof.fr/ressources/sport-danse/sport/licence-deuxieme-annee/systeme-hormonal-sport1/endocrine-hormone.html>.
63. Langlais, D.. Génomique fonctionnelle des cellules corticotropes hypophysaires : contrôle génétique de la gestion systémique des stress. *Research Gate*. [En ligne] Novembre 2011. [Citation : 3 Janvier 2019.] https://www.researchgate.net/publication/224885771_Genomique_fonctionnelle_des_cellules_corticotropes_hypophysaires_controle_genetique_de_la_gestion_systemique_des_stress/figures?lo=1&utm_source=google&utm_medium=organic.
64. Ministère des Solidarités et de la Santé. *La stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens*. 2017.
65. Paristech. Mode d'action des perturbateurs endocriniens. *Paristech*. [En ligne] [Citation : 5 Mai 2019.] http://controverses.mines-paristech.fr/public/promo16/promo16_G7/www.controverses-minesparistech-2.fr/_groupe7/mode-daction-des-perturbateurs-endocriniens/index.html.

66. Hasboun, D.. Morphologie. *Neuranat*. [En ligne] [Citation : 5 Janvier 2019.] <http://www.chups.jussieu.fr/ext/neuranat/morphologie/V3/V3-02.html>.
67. Noesis réseau. Système hormonal - hormones. *Noesis réseau*. [En ligne] [Citation : 5 Janvier 2019.] <http://www.noesis-reseau.com/wp-content/uploads/2018/06/4-SYST%C3%88ME-HORMONAL.docx.pdf>.
68. Le contrôle du fonctionnement des gonades. [En ligne] 2012. [Citation : 3 Janvier 2019.] <https://tp-svt.pagesperso-orange.fr/procreation1s.htm>.
69. Université de Rennes. Système endocrinien. *Université de Rennes*. [En ligne] [Citation : 6 Janvier 2019.] <https://cursus.univ-rennes2.fr/file.php/848/Endocrinologie1.pdf>.
70. E-monsite. Du message nerveux à la sécrétion hormonale. *E-monsite*. [En ligne] [Citation : 18 Mars 2019.] <http://analgesie-acupuncture.e-monsite.com/pages/li-deuxieme-partie/2-du-message-nerveux-a-la-secretion-hormonale.html>.
71. Aphysionado. Complexe hypothalamo-hypophysaire. *Aphysionado*. [En ligne] [Citation : 6 Janvier 2019.] <https://sites.google.com/site/aphysionado/home/orgsn/hypothalamus>.
72. Institut français pour la nutrition. Phyto-œstrogènes et santé :bénéfices et inconvénients. *Lettre de l'Institut Français pour la Nutrition*. [En ligne] Avril 2019. [Citation : 6 Janvier 2019.] <http://alimentation-sante.org/wp-content/uploads/2011/07/LS-IFN-143.pdf>.
73. Société canadienne du cancer. Les testicules. *Société canadienne du cancer*. [En ligne] [Citation : 2 Février 2019.] <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/testicular/testicular-cancer/the-testicles/?region=qc>.
74. Pitte, M.. Système endocrinien - testicules : anatomie/physiologie. *Soins infirmiers*. [En ligne] 30 Septembre 2018. [Citation : 2 Février 2019.] <https://www.soins-infirmiers.com/profession/disciplines-infirmieres/endocrinologie-diabetologie/systeme-endocrinien-testicules-anatomie-physiologie>.
75. Académie de Versailles. La régulation du taux des hormones mâles. *Académie de Versailles*. [En ligne] [Citation : 2 Février 2019.] <https://genie-bio.ac-versailles.fr>.
76. Tostain, J., Rossi, D. et Martin, P.-M.. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. *Association française d'urologie*. [En ligne] 25 Novembre 2004. [Citation : 27 Février 2019.] <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/physiologie-des-androgenes-chez-lhomme-adulte>.
77. Josso, N.. La cellule de Sertoli, une cellule endocrine. *INSERM*. [En ligne] 11 Avril 1995. [Citation : 2 Février 2019.] http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2243/1995_4_537.pdf?sequence=1.
78. INSERM. Malformations des voies génitales chez l'homme et chez la femme. *INSERM*. [En ligne] [Citation : 16 Mars 2019.] <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/?sequence=16>.
79. Kalfa, N. et al. Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect. *European Urology*. [En ligne] Décembre 2015. [Citation : 16 Mars 2019.] [https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(15\)00409-1/abstract/is-hypospadias-associated-with-prenatal-exposure-to-endocrine-disruptors-a-french-](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(15)00409-1/abstract/is-hypospadias-associated-with-prenatal-exposure-to-endocrine-disruptors-a-french-)

collaborative-controlled-study-of-a-cohort-of-300-consecutive-children-without-genetic-defect.

80. Santé log. Hypospadias et micro-pénis : L'impact des perturbateurs endocriniens. *Santé log.* [En ligne] 6 Juin 2015. [Citation : 16 Mars 2019.] <https://www.santelog.com/actualites/hypospadias-et-micro-penis-limpact-des-perturbateurs-endocriniens>.
81. Droupy, S.. Anomalie de la migration des testicules. *Urofrance.* [En ligne] [Citation : 3 Avril 2019.] <https://www.urofrance.org/fileadmin/medias/congres-francais-uurologie/2011/anomalies-migration-testicules.pdf>.
82. Assurance Maladie. Comprendre la cryptorchidie ou testicule non descendu. *Assurance Maladie.* [En ligne] 22 Novembre 2018. [Citation : 3 Avril 2019.] <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cryptorchidie-testicule-non-descendu-ectopie-testiculaire/comprendre-cryptorchidie>.
83. Damgaard, I., Shakkebaeck, N., Toppari, J., Virtanen, H. Shen, H., Schramm, K., Petersen, J., Jensen, T., Main, K.. Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. *Environmental Health Perspectives.* Juillet 2006, Vol. 114(7):1133-8.
84. Shen, H., Main, K., Andersson, A., Damgaard, I., Virtanen, H., Shakkebaeck, N., Toppari, J., Schramm, K.. Concentrations of persistent organochlorine compounds in human milk and placenta are higher in Denmark than in Finland. *Human Reproduction.* 23 Janvier 2008, Vol. (1):201-10.
85. INSERM. Qualité du sperme. *INSERM.* [En ligne] [Citation : 18 Avril 2019.] <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/?sequence=9>.
86. Faculté de médecine de Toulouse. Environnement et fertilité masculine. *Faculté de médecine de Toulouse.* [En ligne] [Citation : 7 Février 2019.] <http://www.medecine.ups-tlse.fr/reproduction/fichiers/ue1/Environnement%20et%20fertilit%C3%A9%20masculine.pdf>.
87. INSERM. Exposition aux pesticides et au chlordécone, risque de survenue d'un cancer de la prostate. *INSERM.* [En ligne] 1 Mars 2019. [Citation : 18 Avril 2019.] https://www.inserm.fr/sites/default/files/2019-06/Inserm_RapportExpositionAuxPesticidesEtAuChlord%C3%A9cone_2019.pdf.
88. Nouvel Obs. Etude : le Bisphénol-A appauvrirait le sperme. *Nouvel Obs.* 28 Octobre 2010.
89. INSERM. Parabènes. *INSERM.* [En ligne] 2011. [Citation : 18 Avril 2019.] http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/Chapitre_58.html.
90. Becue, A. et Nguyen, R.. Etude de l'analyse des alkylphénols. *INERIS.* [En ligne] Février 2005. [Citation : 18 Avril 2019.] <https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/alkylsphenols.pdf>.
91. INSERM. Principaux constats et propositions. *INSERM.* [En ligne] [Citation : 2 Mars 2019.] <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/?sequence=54>.
92. INVS. Le cancer des testicules. *INVS.* [En ligne] [Citation : 2 Mars 2019.] http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/22-23/pdf/2018_22-23_1.pdf.
93. INSERM. Cancers du testicule, de la prostate, du sein et de l'ovaire. *INSERM.* [En ligne] [Citation : 5 Mai 2019.] <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/?sequence=12>.

94. Hypolite, D.. INFOGRAPHIE. Cancers : quelles sont les régions les plus touchées ? *Sciences et avenir*. [En ligne] 29 Juin 2015. [Citation : 5 Mai 2019.] https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cancer/infographie-cancers-queelles-sont-les-regions-les-plus-touchees_19462.
95. Unité Cancer et Environnement. Cancer du testicule. *Cancer environnement*. [En ligne] [Citation : 2 Mars 2019.] <https://www.cancer-environnement.fr/180-Cancer-du-testicule.ce.aspx>.
96. INSERM. Cancers du testicule, de la prostate, du sein et de l'ovaire. *INSERM*. [En ligne] [Citation : 25 Avril 2019.] <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/?sequence=12>.
97. Exposition aux pesticides et au chlordécone, risque de survenue d'un cancer de la prostate. *INSERM*. [En ligne] Février 2019. [Citation : 25 Avril 2019.] https://www.inserm.fr/sites/default/files/2019-06/Inserm_RapportExpositionAuxPesticidesEtAuChlord%C3%A9cone_2019.pdf.
98. Loury, R.. Chlordécone aux Antilles : une bien timide reconnaissance. *Journal de l'environnement*. [En ligne] 28 Septembre 2018. [Citation : 25 Avril 2019.] <http://www.journaldelenvironnement.net/article/chlordecone-aux-antilles-une-bien-timide-reconnaissance,93844>.
99. INSERM. Cancer de la prostate. *INSERM*. [En ligne] [Citation : 25 Avril 2019.] <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4820/?sequence=74>.
100. INSERM. Présentation de la cohorte prospective Agricultural Health Study. *INSERM*. [En ligne] [Citation : 25 Avril 2019.] <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4820/?sequence=98>.
101. Dr Abdallah, A., Bayoud, A., Benhaddad, A.. Cours d'anatomie humaine. *Université Badji Mokhtar-Annaba*. [En ligne] 2008-2009. [Citation : 5 Février 2019.] https://cours-examens.org/images/Etudes_superieures/Sciences_medicales/Annaba/2_annee_pharmacie/Dr_%20ABDALLAH-%20fascicule%20anatomie%202eme%20annee%20pharmacie.pdf.
102. Dr Chaine, C.. Ovaires. *Docteur Clic*. [En ligne] 25 Janvier 2019. [Citation : 5 Février 2019.] <https://www.docteurclic.com/encyclopedie/ovaires.aspx>.
103. Larousse médical. Progestérone. *Larousse médical*. [En ligne] [Citation : 2 Février 2019.] <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/progest%C3%A9rone/15545>.
104. Maxicours. Le fonctionnement de l'appareil reproducteur féminin. *Maxicours*. [En ligne] [Citation : 2 Février 2019.] <https://www.maxicours.com/se/cours/le-fonctionnement-de-l-appareil-reproducteur-feminin/>.
105. Collège national des gynécologues. Le cycle menstruel. *Collège national des gynécologues et obstétriciens français*. [En ligne] [Citation : 3 Février 2019.] <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>.
106. Boullu, S.. Le système endocrinien. *Faculté des sciences médicales et paramédicales d'Aix et de Marseille*. [En ligne] [Citation : 2 Février 2019.] https://medecine.univ-amu.fr/sites/medecine.univ-amu.fr/files/diplome/2_2_boullu_physioendo.pdf.

107. INVS. La puberté précoce. *INVS*. [En ligne] 2018. [Citation : 2 Mars 2019.] http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/22-23/pdf/2018_22-23_2.pdf.
108. Vigie écolo. L'incidence de la puberté précoce centrale idiopathique en France révèle une hétérogénéité géographique importante. *Vigie écolo*. [En ligne] 10 Juillet 2018. [Citation : 12 Juin 2019.] <http://www.vigieecolo.fr/2018/07/l-incidence-de-la-puberte-precoce-centrale-idiopathique-en-france-revele-une-heterogeneite-geographique-importante-l-incidence-de-la>.
109. Benkimoun, P.. Des liens entre puberté précoce, anomalies génitales et les perturbateurs endocriniens ? *Le Monde*. 15 Juin 2017.
110. Perrier, J.. La puberté perturbée par des polluants. *Pour la science*. [En ligne] 15 Avril 2010. [Citation : 2 Mars 2019.] <https://www.pourlascience.fr/sd/medecine/la-puberte-perturbee-par-des-polluants-10539.php>.
111. CNMSE. Article médical américain montrant le lien entre la présence urinaire importante de perturbateurs endocriniens (BP3 présent dans les crèmes solaires, le 2,5DCP, les phtalates, les parabens) et puberté précoce chez les petites filles. *Coordination Nationale Médicale Sciences Environnement*. [En ligne] 9 Avril 2010. [Citation : 2 Mars 2019.] http://www.cnmse.fr/wp-content/uploads/2018/03/lien_entre_perturbateurs_endocriniens_et_puberte_precoce_chez_la_fille.pdf.
112. Assurance Maladie. Endométriose : définition et facteurs favorisants. *Assurance Maladie*. [En ligne] Janvier 2019. [Citation : 28 Mars 2019.] <https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/sante/themes/endometriose/definition-facteurs-favorisants>.
113. EndoFrance. Qu'est-ce que l'endométriose ? *EndoFrance*. [En ligne] 28 Mai 2018. [Citation : 28 Mars 2019.] <https://www.endofrance.org/la-maladie-endometriose/qu-est-ce-que-l-endometriose/>.
114. INSERM. Endométriose : une maladie gynécologique fréquente mais encore mal connue. *INSERM*. [En ligne] 11 Décembre 2018. [Citation : 28 Mars 2019.] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/endometriose>.
115. INSERM. Bisphénol A : effets sur la reproduction. *INSERM*. [En ligne] 2 Juin 2010. [Citation : 28 Mars 2019.]
116. Simonelli, A., Guadagni, R. De Franciscis, P., Colacurni, N., Pieri, M., Basilicata, P., Pedata, P., Lamberti, M., Sannolo, N., Miraglia, N.. Environmental and occupational exposure to bisphenol A and endometriosis: urinary and peritoneal fluid concentration levels. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 7 Octobre 2016, Vol. (1):49-61.
117. Ferreira, P.. Cancer du sein : un risque multiplié par deux pour les filles du Distilbène®. *Mutualité française*. [En ligne] 3 Décembre 2014. [Citation : 6 Avril 2019.] <https://www.mutualite.fr/actualites/cancer-du-sein-un-risque-multiplie-par-deux-pour-les-filles-du-distilbene-r/>.
118. Guénel, P.. Cancers du sein et pesticides. *INSERM*. [En ligne] [Citation : 6 Avril 2019.] <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/4820/?sequence=95>.
119. Foucart, S.. Une étude sur les primates confirme le lien entre bisphénol A et cancer du sein. *Le Monde*. 9 Mai 2012.

120. Santé environnement. Le lien bisphénol A et cancer du sein confirmé chez les primates. *Santé environnement*. [En ligne] 24 Mai 2012. [Citation : 6 Avril 2019.] <http://www.sante-environnement.be/Le-lien-bisphenol-A-et-cancer-du-sein-confirme-chez-les-primates>.
121. Ignasse, J.. Cancer : le rôle paradoxal du soja. *Sciences et avenir*. [En ligne] 29 Avril 2015. [Citation : 18 Mars 2019.] https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cancer-le-role-paradoxal-du-soja_28925.
122. Fournier, A. et Arnal, J.. Ménopause. *INSERM*. [En ligne] 16 Octobre 2017. [Citation : 15 Juillet 2019.] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/menopause>.
123. Allodocteurs. Qu'est-ce que les bouffées de chaleur ? *Allodocteurs*. [En ligne] 18 Octobre 2018. [Citation : 15 Juillet 2019.] https://www.allodocteurs.fr/maladies/gynecologie/menopause/quest-ce-que-les-bouffees-de-chaleur_1060.html.
124. Ray, M.. Ménopause : les bouffées de chaleur seraient génétiques. *Futura Sciences*. [En ligne] 25 Octobre 2016. [Citation : 15 Juillet 2019.] <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/femme-menopause-bouffees-chaleur-seraient-genetiques-64928>.
125. Dr Vénembre, P.. La thyroïde.
126. Médisma. Thyroïde : rôle, maladies, symptômes et traitements... *Over Blog*. [En ligne] 21 Mars 2015. [Citation : 3 Mars 2019.] <http://integral.over-blog.com/2015/03/thyroide-role-maladies-symptomes-et-traitements.html>.
127. Santé sur le net. Hypothyroïdie. *Santé sur le net*. [En ligne] [Citation : 23 Janvier 2019.] <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/metabolisme/hypothyroïdie/>.
128. INSERM. Calcitonine et hormones calciotropes. *INSERM*. [En ligne] [Citation : 23 Janvier 2019.] <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/209/?sequence=9>.
129. INVS. Évolution de l'incidence du cancer de la thyroïde en France métropolitaine : bilan sur 25 ans. *Cancer environnement*. [En ligne] Avril 2011. [Citation : 20 Avril 2019.] https://www.cancer-environnement.fr/Portals/0/Documents%20PDF/Rapport/Invs/2010_bilan_cancer_thyroid e25%20ans.pdf.
130. Gaubert, C. et Sermondadaz, S.. L'incidence des cancers en France par région. *Sciences et avenir*. [En ligne] 30 Janvier 2019. [Citation : 20 Avril 2019.] https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cancer/notre-carte-interactive-de-l-incidence-des-cancers-en-france_131124.
131. Bailly, M.. Les retardateurs de flamme. *Cancer environnement*. [En ligne] 7 Novembre 2018. [Citation : 20 Avril 2019.] <https://www.cancer-environnement.fr/499-Retardateurs-de-flamme.ce.aspx>.
132. Sabotage hormonal. Fiche d'information sur les perturbateurs hormonaux. *Sabotage hormonal*. [En ligne] [Citation : 20 Avril 2019.] <http://www.sabotage-hormonal.org/IMG/pdf/PBDE.pdf>.
133. Ministry for the environment. Appendix B Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) structure and physical properties. *Ministry for the environment*. [En ligne] [Citation : 12 Mai

- 2019.] <https://www.mfe.govt.nz/publications/hazards/executive-summary/appendix-b-polybrominated-diphenyl-ether-pbde-structure-and>.
134. Leung, A.. Thyroid Cancer. *American Thyroid Association*. [En ligne] Octobre 2017. [Citation : 20 Avril 2019.] <https://www.thyroid.org/patient-thyroid-information/ct-for-patients/october-2017/vol-10-issue-10-p-3/>.
135. Dr Menecier, D.. Où se situe le pancréas dans l'organisme ? *Hépat Web*. [En ligne] 28 Octobre 2017. [Citation : 1 Avril 2019.] http://hepatoweb.com/Pancreas_anatomie.php.
136. CCDBPA. Chirurgie du pancréas à Aix en Provence. *Centre de chirurgie digestive et bariatrique du pays d'Aix*. [En ligne] [Citation : 1 Avril 2019.] <http://www.chiraix.fr/chirurgie-digestive/chirurgie-du-pancreas-aix-en-provence.html>.
137. Le pancréas : une glande mixte. [En ligne] [Citation : 1 Avril 2019.] <https://bio.m2osw.com/gcartable/pancreas.htm>.
138. Université de médecine de Toulouse. Le pancréas endocrine. *Université de médecine de Toulouse*. [En ligne] [Citation : 1 Avril 2019.] <http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem1/histologie/pancreas%20endocrine%20D1.pdf>.
139. L'insuline, le glucagon et la régulation de la glycémie. [En ligne] [Citation : 1 Avril 2019.] <https://bio.m2osw.com/gcartable/insuline.htm>.
140. FFD. Qu'est-ce que le diabète ? *Fédération française des diabétiques*. [En ligne] [Citation : 15 Avril 2019.] <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete>.
141. INSERM. Diabète de type 2. *INSERM*. [En ligne] 13 Février 2019. [Citation : 15 Avril 2019.] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-2>.
142. Assurance maladie. Qu'est-ce que le diabète ? *Assurance maladie*. [En ligne] 19 Février 2019. [Citation : 15 Avril 2019.] <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete-comprendre/definition>.
143. Chevalier, N. et Fénichel, P.. Obésité et diabète : le véritable rôle des perturbateurs endocriniens. *Médecine des maladies métaboliques*. 22 Juillet 2017, Vol. 11.
144. INSERM. Dioxines dans l'environnement, quels risques pour la santé ? Effet sur la reproduction et le développement. *INSERM*. [En ligne] [Citation : 19 Février 2019.] <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/181/?sequence=19>.
145. Bae, J., Kim, S., Kannan, K., Buck Louis, G.. Couples' urinary bisphenol A and phthalate metabolite concentrations and the secondary sex ratio. *Environmental Research*. Février 2015, Vol 137:450-7.
146. Machelon, V.. Effets dépendants du sexe pour les perturbateurs endocriniens : sur le sex ratio et sur le comportement social de la progéniture. *ANSES*. [En ligne] Septembre 2015. [Citation : 18 Février 2019.] <https://bvs.anses.fr/sites/default/files/BVS-mg-027-Machelon.pdf>.
147. Loury, R.. Choisir le sexe de son enfant grâce au bisphénol A. *Journal de l'environnement*. [En ligne] 13 Avril 2015. [Citation : 18 Février 2019.] <http://www.journaldelenvironnement.net/article/choisir-le-sexe-de-son-enfant-grace-au-bisphenol-a,57571>.

148. Brillaud, R.. Un sex-ratio sous influence. *Science & vie*. [En ligne] 19 Novembre 2018. [Citation : 18 Février 2019.] <https://www.science-et-vie.com/archives/un-sex-ratio-sous-influences-18916>.
149. Organisation Mondiale de la Santé. Obésité et surpoids. *Organisation Mondiale de la Santé*. [En ligne] 16 Février 2018. [Citation : 18 Avril 2019.] <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
150. Planetoscope. L'obésité en France. *Planetoscope*. [En ligne] [Citation : 18 Avril 2019.] <https://www.planetoscope.com/Sante-autre/2021-l-obesite-en-france.html>.
151. Hatch, E., Troisi, R., Palmer, J., Wise, L., Titus, L., Strohsnitter, W., Ricker, W., Hyer, M., Hoover, R.. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of obesity in adult women. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 20 Février 2015, Vol. (3):201-7.
152. Diethylstilbestrol. Prenatal diethylstilbestrol exposure and risk of obesity in adult women. *Diethylstilbestrol*. [En ligne] 27 Mars 2019. [Citation : 18 Avril 2019.] <https://diethylstilbestrol.co.uk/risk-of-obesity-in-adult-women/>.
153. Trasande, L., Attina, T., Blustein, J.. Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *JAMA*. 19 Septembre 2012, Vol. (11):1113-21.
154. INSERM. Autisme. *INSERM*. [En ligne] 18 Mai 2018. [Citation : 11 Février 2019.] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/autisme>.
155. CRAIF. Qu'est-ce que l'autisme. *Centre de Ressources Autisme Ile de France*. [En ligne] [Citation : 11 Février 2019.] <http://www.craif.org/6-generalites.html>.
156. HAS. Autisme et autres troubles envahissants du développement (TED). *HAS*. [En ligne] 8 Mars 2012. [Citation : 11 Février 2019.] https://www.has-sante.fr/jcms/r_1501360/fr/autisme-et-autres-troubles-envahissants-du-developpement-ted.
157. HAS. Autisme et autres troubles envahissants du développement. *Haute autorité de santé*. [En ligne] Janvier 2010. [Citation : 11 Février 2019.] https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/autisme__etat_des_connaissances_argumentaire.pdf.
158. Crépin, B.. DDT et autisme : une étude révèle un lien inquiétant entre le pesticide et la pathologie chez les enfants. *Maxisciences*. [En ligne] 20 Août 2018. [Citation : 13 Février 2019.] https://www.maxisciences.com/pesticide/une-etude-etablit-un-lien-inquietant-entre-le-pesticide-ddt-et-l-autisme_art41386.html.
159. Futura sciences. Epiphyse. *Futura sciences*. [En ligne] [Citation : 6 Janvier 2019.] <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-epiphyse-138/>.
160. Samson, R.. Das kleine Wunderwerk „ Zirbeldrüse. *Rosi's Gesundheitsecke*. [En ligne] 5 Novembre 2017. [Citation : 21 Mars 2019.] <https://rosawell.ipm-g.eu/wp3/wp/tag/zirbeldruese/>.
161. Centre du sommeil. La mélatonine. *Centre du sommeil*. [En ligne] [Citation : 6 Janvier 2019.] <http://www.cenas.ch/blog-du-sommeil/quest-ce-que-la-melatonine/>.

162. Faculté de médecine de Toulouse. Les glandes parathyroïdes. *Faculté de médecine de Toulouse*. [En ligne] [Citation : 24 Janvier 2019.] <http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem1/histologie/Les%20glandes%20parathyroides%20D1.pdf>.
163. Glande parathyroïde. *Wikipédia*. [En ligne] [Citation : 24 Janvier 2019.] https://fr.wikipedia.org/wiki/Glande_parathyro%C3%AFde.
164. Futura Sciences. Parathormone. *Futura Sciences*. [En ligne] [Citation : 24 Janvier 2019.] <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-parathormone-11955/>.
165. SCC. Le thymus. *Société canadienne du cancer*. [En ligne] [Citation : 10 Février 2019.] <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/thymus/thymus-cancer/the-thymus/?region=on>.
166. Au point d'équilibre. Thymus. *Au point d'équilibre*. [En ligne] 26 Octobre 2017. [Citation : 4 Avril 2019.] <https://aupointdequilibre.com/2017/11/21/hormones-systeme-endocrinien/thymus/>.
167. Mon système immunitaire. Le thymus, la glande de la santé et de l'immunité. *Mon système immunitaire*. [En ligne] 27 Novembre 2013. [Citation : 10 Février 2019.] <http://monsystemeimmunitaire.fr/le-thymus-la-glande-de-la-sante-et-limmunit/>.
168. Vulgaris médical. Thymosine. *Vulgaris médical*. [En ligne] [Citation : 10 Février 2019.] <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medecale/thymosine/symptomes>.
169. Horstero. Les hormones stéroïdes et les prostaglandines. *Horstero*. [En ligne] [Citation : 17 Mars 2019.] <http://pst.chez-alice.fr/horstero.htm>.
170. Dupont, S.. L'anatomie et la physiologie pour les infirmiers. s.l. : Elsevier Masson, 2015.
171. Nedelec, A.. et al. Physiologie des glandes surrénaliennes. *Mémobio*. [En ligne] [Citation : 27 Février 2019.] http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_su_ph.html.
172. St-Louis, R.. Involvement of reactive oxygen species in the central control of osmoregulation. *Research Gate*. [En ligne] Septembre 2011. [Citation : 11 Mars 2019.] https://www.researchgate.net/publication/280899578_Involvement_of_reactive_oxygen_species_in_the_central_control_of_osmoregulation/figures.
173. SCF. Corticoïdes. *Société chimique de France*. [En ligne] 2017. [Citation : 27 Février 2019.] <http://www.societechimiquedefrance.fr/Corticoides.html>.
174. Infirmiers. Endocrinologie. *Infirmiers*. [En ligne] [Citation : 27 Février 2019.] <https://www.infirmiers.com/pdf/cours-en-vrac/endocrinien.pdf>.
175. Vulgaris médical. Hormones androgènes. *Vulgaris médical*. [En ligne] [Citation : 27 Février 2019.] <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medecale/hormones-androgenes/symptomes>.
176. Pitte, M.. Anatomie et physiologie des glandes surrénales. *Espace soignant*. [En ligne] [Citation : 27 Février 2019.] <https://www.espacesoignant.com/soignant/anatomie-physiologie/anatomie-physiologie-des-glandes-surrenales>.
177. SCC. Hormones surrénaliennes. *Société canadienne du cancer*. [En ligne] [Citation : 27 Février 2019.] <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/adrenal-gland/adrenal-gland-cancer/adrenal-gland-hormones/?region=on>.

178. Calculer son IMC. A quoi sert la leptine, l'hormone de la satiété ? *Calculer son IMC*. [En ligne] [Citation : 21 Mai 2019.] <https://www.calculersonimc.fr/a-quoi-sert-leptine-lhormone-de-satiete/>.
179. Labtestonline. IGF-1. *Labtestonline*. [En ligne] [Citation : 21 Mai 2019.] http://www.labtestonline.fr/tests/IGF_1.html?mode=print.
180. Ministère des Solidarités et de la Santé. Produits cosmétiques. *Ministère des Solidarités et de la Santé*. [En ligne] 22 Mai 2017. [Citation : 5 Juillet 2019.] <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/les-produits-cosmetiques>.
181. ANSM. Réglementation des produits cosmétiques. *ANSM*. [En ligne] Novembre 2014. [Citation : 2 Juillet 2019.] https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6733575728ba78af0829d41102651e82.pdf.
182. Journal Officiel de l'Union Européenne. Règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. *Eur Lex*. [En ligne] 30 Novembre 2009. [Citation : 4 Juillet 2019.] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1223&from=fr>.
183. Ecomundo. Les ingrédients cosmétiques dans le Règlement n°1223/2009. *Ecomundo*. [En ligne] 6 Septembre 2016. [Citation : 4 Juillet 2019.] <https://www.ecomundo.eu/fr/blog/conformite-ingredients-reglement-cosmetique-fr>.
184. ANSES. Substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR). *ANSES*. [En ligne] 22 Septembre 2016. [Citation : 4 Juillet 2019.] <https://www.anses.fr/fr/content/substances-canc%C3%A9rog%C3%A8nes-mutag%C3%A8nes-et-toxiques-pour-la-reproduction-cmr>.
185. CosmeticObs. La liste des ingrédients. *CosmeticObs*. [En ligne] 16 Mars 2015. [Citation : 4 Juillet 2019.] <https://cosmeticobs.com/fr/articles/apprendre-a-lire-les-etiquettes-4/la-liste-des-ingredients-78/>.
186. Ecomundo. Cosmétiques : conformité de l'étiquetage en Europe. *Ecomundo*. [En ligne] 29 Mars 2017. [Citation : 4 Juillet 2019.] <https://www.ecomundo.eu/fr/blog/conformite-etiquetage-cosmetique>.
187. Ministère des Solidarités et de la Santé. Comprendre l'étiquetage d'un produit cosmétique. *Ministère des Solidarités et de la Santé*. [En ligne] 21 Décembre 2015. [Citation : 20 Juin 2019.] <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/comprendre-l-etiquetage-d-un-produit-cosmetique>.
188. FEBEA. Savoir lire une étiquette de produit cosmétique . *FEBEA*. [En ligne] [Citation : 6 Juillet 2019.] <https://www.febea.fr/fr/vos-produits-cosmetiques/le-saviez-vous/savoir-lire-etiquette-produit-cosmetique>.
189. Vendôme diffusion. CMR : un tableau qui les recense. *Vendôme diffusion*. [En ligne] [Citation : 23 Juin 2019.] <http://blog.vendome-diffusion.fr/cmr-tableau-recense/>.
190. Combe, M.. Reconnaître les plastiques pour protéger sa santé. *Natura Sciences*. [En ligne] 23 Mars 2019. [Citation : 23 Juin 2019.] <http://www.natura-sciences.com/sante/plastiques-toxicite-sante787.html>.

191. LNE. Interactions entre contenant et contenu en cosmétique : modélisation des transferts de substances pour évaluer la sécurité sanitaire des emballages. *LNE*. [En ligne] Mai 2016. [Citation : 5 Juillet 2019.] <https://documents.lne.fr/fr/actualites/lettres-information/cosmetique/0516/a2-contenant-contenu.asp>.
192. Solidarités Santé. Les conditions de mise sur le marché d'un produit cosmétique. *Solidarités Santé*. [En ligne] 21 Décembre 2015. [Citation : 6 Juillet 2019.] <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/les-conditions-de-mise-sur-le-marche-d-un-produit-cosmetique>.
193. Ecomundo. Les 5 étapes pour réussir la mise sur le marché de votre produit cosmétique. *Ecomundo*. [En ligne] 4 Mars 2016. [Citation : 5 Juillet 2019.] <https://www.ecomundo.eu/fr/blog/cosmetiques-mise-marche-5-etapes>.
194. Labo création. Commercialisation de cosmétiques : quelles sont les formalités à remplir ? *Labo création*. [En ligne] 24 Mai 2018. [Citation : 6 Juillet 2019.] <http://labocreation.com/commercialisation-de-cosmetiques-formalites/>.
195. ANSM. Surveillance du marché des produits cosmétiques : les métiers de l'ANSM. *ANSM*. [En ligne] [Citation : 7 Juillet 2019.] [https://www.anism.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques-les-metiers-de-l-ANSM/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques-les-metiers-de-l-ANSM/(offset)/0).
196. ANSM. La cosmétovigilance. *ANSM*. [En ligne] [Citation : 6 Juillet 2019.] [https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Cosmetovigilance/Cosmetovigilance/(offset)/0).
197. Ecomundo. Effets indésirables et cosmétovigilance. *Ecomundo*. [En ligne] 23 Février 2017. [Citation : 6 Juillet 2019.] <https://www.ecomundo.eu/fr/blog/effets-indesirables-cosmetovigilance>.
198. Solidarités Santé. Signalement-sante.gouv.fr. *Solidarités Santé*. [En ligne] 6 Août 2018. [Citation : 6 Juillet 2019.] <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/>.
199. Officinea. Les parabènes en 7 questions. *Officinea*. [En ligne] 11 Juin 2017. [Citation : 11 Août 2019.] <https://www.officinea.fr/le-blog/les-parabenes-en-7-questions/>.
200. Wikéo. Les parabènes. *Wikéo*. [En ligne] [Citation : 5 Juillet 2019.] <https://tpecosmetiques1s.wikeo.fr/les-parabens.html>.
201. Cancer environnement. Parabènes. *Cancer environnement*. [En ligne] 11 Décembre 2018. [Citation : 12 Juillet 2019.] <https://www.cancer-environnement.fr/420-Parabenes.ce.aspx>.
202. CosmeticObs. Parabens : pourquoi tant de haine ? *CosmeticObs*. [En ligne] 22 Septembre 2011. [Citation : 12 Juillet 2019.] <https://cosmeticobs.com/fr/articles/lactualite-des-cosmetiques-7/parabens-pourquoi-tant-de-haine-862/>.
203. Brignon, J.. Parabènes. *INERIS*. [En ligne] 17 Décembre 2015. [Citation : 12 Juillet 2019.]
204. Cohen, Y. et Gleitz, C.. Les conservateurs dans les produits cosmétiques : cas des parabènes et du phénoxyéthanol. Et que penser des produits cosmétiques "biologiques". *HAL*. [En ligne] 11 Avril 2016. [Citation : 12 Juillet 2019.] <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01300549/document>.

205. CosmeticObs. Les parabènes. *CosmeticObs*. [En ligne] 29 Septembre 2014. [Citation : 12 Juillet 2019.] <https://cosmeticobs.com/fr/articles/lingredient-du-mois-10/les-parabenes-134/>.
206. INSERM. Parabènes. *INSERM*. [En ligne] 2011. [Citation : 8 Août 2019.] http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/Chapitre_59.html routledge et l 1998.
207. ANSM. Médicaments et Parabènes - Point d'information. *ANSM*. [En ligne] 23 Mai 2011. [Citation : 13 Juillet 2019.] <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-et-Parabenes-Point-d-information>.
208. Darbre, P., Aljarrah, A., Miller, W., Coldham, N., Sauer, M., Pope, G.. Concentrations of parabens in human breast tumours. *Journal of Applied Toxicology*. 24 Janvier 2004, Vol. (1):5-13.
209. CosmeticObs. Le règlement "Parabènes – Butyl-Propyl" n° 1004/2014. *CosmeticObs*. [En ligne] 29 Septembre 2014. [Citation : 12 Juillet 2019.] <https://cosmeticobs.com/fr/articles/la-reglementation-cosmetique-18/le-reglement-parabenes-butyl-propyl-nnbsp10042014-2511/>.
210. Parabènes : nouvelle évaluation européenne. *CosmeticObs*. [En ligne] 31 Octobre 2012. [Citation : 12 Juillet 2019.] <https://cosmeticobs.com/fr/articles/cssc-44/parabenes-nouvelle-evaluation-europeenne-1410/>.
211. Boumediene, A.. Cosmétiques : C'est fini les étiquettes «sans parabènes» et «sans sulfates». [En ligne] 1 Juillet 2019. [Citation : 8 Août 2019.] <https://www.20minutes.fr/sante/2554027-20190701-cosmetiques-fini-etiquettes-parabenes-sulfates>.
212. Duret, M.. Effets perturbateurs endocriniens du triclosan chez l'être humain : revue systématique de la littérature. *HAL*. [En ligne] 13 Juillet 2017. [Citation : 19 Juillet 2019.] <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01561760/document>.
213. Brignon, J.. Triclosan. s.l. : INSERM, 2015.
214. Aloe avenir. Le triclosan. *Aloe avenir*. [En ligne] 17 Novembre 2015. [Citation : 28 Juin 2019.] <https://aloe-sante-avenir.blog4ever.com/le-triclosan>.
215. Perencevich, E., Wong, M. Harris, A.. National and regional assessment of the antibacterial soap market: a step toward determining the impact of prevalent antibacterial soaps. *American Journal of Infection Control* . 29 Octobre 2001, Vol. (5):281-3.
216. Journal Officiel de l'Union Européenne. Directive du conseil du 27 juillet 1976 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques. *Eur Lex*. [En ligne] 27 Juillet 1976. [Citation : 18 Juillet 2019.] <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1976L0768:20070919:FR:PDF>.
217. Journal Officiel de l'Union Européenne. Règlement (CE) N°1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. *Eur Lex Europa*. [En ligne] 30 Novembre 2009. [Citation : 18 Juillet 2019.] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/ALL/?uri=CELEX%3A32009R1223>.

218. Scientific Committee on Consumer Safety. Opinion on triclosan. *European Commission*. [En ligne] 22 Mars 2011. [Citation : 25 Juin 2019.] https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_054.pdf.
219. Journal Officiel de l'Union Européenne. Règlement (UE) N° 358/2014 de la Commission du 9 avril 2014 modifiant les annexes II et V du règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques. *Eur Lex*. [En ligne] 9 Avril 2014. [Citation : 25 Juin 2019.] https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=OJ:JOL_2014_107_R_0002&from=FR.
220. Le quotidien du pharmacien. Le triclosan banni des produits de rasage. *Le quotidien du pharmacien*. [En ligne] 12 Mai 2014. [Citation : 18 Juillet 2019.] https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2014/05/12/le-triclosan-banni-des-produits-de-rasage_176306.
221. Humbert, F.. Produits de rasage- Interdiction du triclosan. *Que Choisir*. [En ligne] 01 Juin 2014. [Citation : 18 Juillet 2019.] <https://www.quechoisir.org/actualite-produits-de-rasage-interdiction-du-triclosan-n8273/>.
222. Halden, R., Lindeman, A., Aiello, A., Andrews, D., Arnold, W., Fair, P., Fuoco, R., Geer, L., Johnson, P., Lohman, R., McNeill, K., Saks, V., Schettler, T., Weber, R., Zoeller, T., Blum, A.. The Florence Statement on Triclosan and Triclocarban. *Environmental Health Perspectives*. Juin 2017, Vol. 125(6).
223. Cosmebio. Je veux comprendre... Les conservateurs et la cosmétique bio. *Cosmebio*. [En ligne] 2019. [Citation : 20 juillet 2019.] <https://www.cosmebio.org/fr/nos-dossiers/2018-01-conservateurs-cosmetiques-bio-cosmebio/>.
224. CosmeticObs. La mention " sans conservateur ". *CosmeticObs*. [En ligne] 17 Décembre 2018. [Citation : 20 Juillet 2019.] <https://cosmeticobs.com/fr/articles/apprendre-a-lire-les-etiquettes-4/la-mention-sans-conservateur-5/>.
225. CosmeticObs. Enquête sur les cosmétiques "sans conservateur". *CosmeticObs*. [En ligne] 7 Novembre 2008. [Citation : 18 Août 2019.] <https://cosmeticobs.com/fr/articles/lactualite-des-cosmetiques-7/enquete-sur-les-cosmetiques-sans-conservateur-30/>.
226. Beaubrun-Giry, K.. Éléments constitutifs d'un cosmétique. Limoges : s.n., 2017.
227. ANSM. Produits cosmétiques, substances, produits biocides et produits de tatouages. *ANSM*. [En ligne] 18 Février 2014. [Citation : 22 Juillet 2019.] - https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e9a6eb5c6cd69c3d2189999f32b08153.pdf.
228. Maleysson, F.. MIT, un allergène majeur enfin encadré. *Que Choisir*. [En ligne] 12 Février 2017. [Citation : 2019 Juillet 23.] <https://www.quechoisir.org/actualite-mit-un-allergene-majeur-enfin-encadre-n24353/>.
229. Officinea. MIT et MCIT : conservateurs (enfin !) en voie de disparition. *Officinea*. [En ligne] 2 Février 2017. [Citation : 22 Juillet 2019.] <https://www.officinea.fr/le-blog/mit-mcit-conservateurs-enfin-en-voie-de-disparition/>.
230. Les magasins U. Benzophénone 1,2,3 et 4. *Les magasins U*. [En ligne] [Citation : 29 Juillet 2019.] <https://www.magasins-u.com/cooperative-u/vision-engagements/substances-controversees/benzophenone>.

231. OEHHA. Benzophenone. *OEHHA*. [En ligne] 2019. [Citation : 29 Juillet 2019.] <https://oehha.ca.gov/proposition-65/chemicals/benzophenone>.
232. CDCP. Benzophenone-3. *Centers for Disease Controle and Prevention*. [En ligne] 7 Avril 2017. [Citation : 29 Juillet 2019.] https://www.cdc.gov/biomonitoring/Benzophenone-3_BiomonitoringSummary.html.
233. Multipharma. Les filtres UV dans les crème solaires. *Multipharma*. [En ligne] [Citation : 25 Juillet 2019.] <https://multipharma91.fr/wp-content/uploads/2019/03/Dossier-sur-la-nocivit%C3%A9-des-filtres-Solaires-Chimiques.pdf>.
234. PubChem. Oxybenzone. *PubChem*. [En ligne] [Citation : 29 Juillet 2019.] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4632>.
235. Pubchem. 2,4-dihydroxybenzophenone. *PubChem*. [En ligne] [Citation : 29 Juillet 2019.] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8572>.
236. PubChem. 2-2'-4-4'-tetrahydroxybenzophenone. *PubChem*. [En ligne] [Citation : 29 Juillet 2019.] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8571>.
237. Afssaps. Avis de l'Afssaps relatif à l'utilisation de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques. *Afssaps*. [En ligne] 8 Juillet 2011. [Citation : 29 Juillet 2019.] https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/f02d29c4e59e684737e4d3878b1a3b00.pdf.
238. CosmeticObs. Filtres solaires : alerte de l'Afssaps sur la benzophénone-3. *CosmeticObs*. [En ligne] 9 Juillet 2011. [Citation : 29 Juillet 2019.] <https://cosmeticobs.com/fr/articles/anism-47/filtres-solaires-alerte-de-lafssaps-sur-la-benzophenone-3-820/>.
239. Journal Officiel de l'Union Européenne. Règlement (UE) 2017/238 de la Commission du 10 février 2017 modifiant l'annexe VI du règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques. *Eur Lex*. [En ligne] 10 Février 2017. [Citation : 29 Juillet 2019.] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0238&from=FRA>.
240. PubChem. 4-Methylbenzylidenecamphor. *PubChem*. [En ligne] [Citation : 30 Juillet 2019.] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4-Methylbenzylidenecamphor#section=2D-Structure>.
241. SCCP. Opinion on 4-MBC. *SCCP*. [En ligne] 24 Juin 2008. [Citation : 30 Juillet 2019.] https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_141.pdf.
242. CosmeticObs. 4-methylbenzylidene camphor : Marge de sécurité insuffisante pour l'ANSM. *CosmeticObs*. [En ligne] 5 Juin 2012. [Citation : 30 Juillet 2019.] <https://cosmeticobs.com/fr/articles/anism-47/4-methylbenzylidene-camphor-marge-de-securite-insuffisante-pour-lansm-243/>.
243. ANSM. Saisine 2009BCT0051 Evaluation du risque lié à l'utilisation du 4-methylbenzylidene camphor dans les produits cosmétiques . *ANSM*. [En ligne] Mai 2012. [Citation : 30 Juillet 2019.] https://ansm.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/33fee8386bec681ef88e0f2c0a898280.pdf.

244. CosmeticObs. Ethylhexyl methoxycinnamate : sûr d'emploi, pour l'Afssaps. *CosmeticObs*. [En ligne] 8 Avril 2012. [Citation : 31 Juillet 2019.] <https://cosmeticobs.com/fr/articles/ansm-47/ethylhexyl-methoxycinnamate-sur-demploi-pour-lafssaps-1106/>.
245. Afssaps. Evaluation du risque lié à l'utilisation de l'octyl methoxycinnamate dans les produits cosmétiques. *Afssaps*. [En ligne] Avril 2012. [Citation : 31 Juillet 2019.] https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/35a1721e1f93ff65d925822a9582a3d2.pdf.
246. Beaubrun-Giry, K.. La photoprotection. Limoges : s.n., 2017.
247. CosmeticObs. Le dioxyde de titane. *CosmeticObs*. [En ligne] 15 Juillet 2016. [Citation : 31 Juillet 2019.] <https://cosmeticobs.com/fr/articles/ingredient-du-mois-10/le-dioxyde-de-titane-titanium-dioxide-3538/>.
248. Réseau Environnement Santé. Les phtalates : effets sur la santé et exposition. *Réseau Environnement Santé*. [En ligne] Avril 2012. [Citation : 31 Juillet 2019.]
249. INSERM. Phtalates. *INSERM*. [En ligne] 2011. [Citation : 31 Juillet 2019.] http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/Intro_Partie_6.html.
250. Almeras, C., Cancan, Y., Gerec, V. et Millet, M.. Les phtalates. *Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique*. [En ligne] 2010. [Citation : 31 Juillet 2019.] https://documentation.ehesp.fr/memoires/2010/persan_igs/phtalates.pdf.
251. INERIS. Substitution des phtalates. *INERIS*. [En ligne] [Citation : 31 Juillet 2019.] <https://substitution-phtalates.ineris.fr/fr/information-reglementaire>.
252. Blandin, M.. Risques chimiques au quotidien : éthers de glycol et polluants de l'air intérieur. *Sénat*. [En ligne] 23 Janvier 2008. [Citation : 31 Juillet 2019.] <https://www.senat.fr/rap/r07-176-1/r07-176-148.html>.
253. CosmeticObs. De l'alcool en cosmétique.... *CosmeticObs*. [En ligne] 8 Novembre 2016. [Citation : 31 Juillet 2019.] <https://cosmeticobs.com/fr/articles/ingredient-du-mois-10/de-lalcool-en-cosmetique-3669/>.
254. CosmeticObs. BHA et BHT. *CosmeticObs*. [En ligne] 4 Octobre 2011. [Citation : 31 Juillet 2019.] <https://cosmeticobs.com/fr/articles/ingredient-du-mois-10/bht-et-bha-871/>.
255. Nadeau, M.. Le BHT. *SCC Québec*. [En ligne] 18 Novembre 2016. [Citation : 31 Juillet 2019.] <http://www.scc-quebec.org/wp-content/uploads/2017/08/BHT-Marilou-Nadeau-2016.pdf>.
256. Cordy, J.. Butylated Hydroxytoluene. *The cosmetic chemist*. [En ligne] 15 Mars 2017. [Citation : 31 Juillet 2019.] http://www.thecosmeticchemist.com/education/formulation_science/butylated_hydroxytoluene.html.
257. Gardette, C.. Avis de l'ANSES relatif à l'évaluation des substances inscrites au programme de travail 2015 de l'Agence dans le cadre de la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE). *ANSES*. [En ligne] 8 Avril 2016. [Citation : 31 Juillet 2019.] <https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2016RE0001.pdf>.
258. European Chemicals Agency. CoRAP list of substances. *ECHA*. [En ligne] [Citation : 31 Juillet 2019.] <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-list-of-substances>.

259. Officinea. BHT – BHA : pourquoi les trouve-t-on encore dans les cosmétiques ? *Officinea*. [En ligne] 25 Avril 2017. [Citation : 1 Août 2019.] <https://www.officinea.fr/le-blog/bht-bha-pourquoi-les-trouve-t-encore-dans-les-cosmetiques/>.
260. INRS. Résorcinol. *INRS*. [En ligne] Décembre 2018. [Citation : 20 Juillet 2019.] http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_178.
261. Nominé, V.. Résorcinol. [En ligne] Décembre 2002. [Citation : 20 Juillet 2019.] <http://v.nomine.free.fr/perso/doc/resorcinol.pdf>.
262. PubChem. Resorcinol. *PubChem*. [En ligne] [Citation : 20 Juillet 2019.] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Resorcinol#section=Pharmacology-and-Biochemistry>.
263. Consoglobe. Faut-il avoir peur du phénoxyéthanol ? *Consoglobe*. [En ligne] 21 Septembre 2013. [Citation : 25 Juillet 2019.] <https://www.consoglobe.com/phenoxyethanol-cg/2>.
264. INRS. Les éthers de glycol. *INRS*. [En ligne] Juillet 2011. [Citation : 25 Juillet 2019.]
265. CosmeticObs. Le phénoxyéthanol. *CosmeticObs*. [En ligne] 14 Avril 2016. [Citation : 25 Juin 2019.] <https://cosmeticobs.com/fr/articles/ingredient-du-mois-10/le-phenoxyethanol-egphe-239/>.
266. Monteiro, S.. Les perturbateurs endocriniens : des ingrédients contestés dans les produits cosmétiques. *Thèse santé Toulouse*. [En ligne] 18 Novembre 2015. [Citation : 25 Juillet 2019.] <http://thesesante.ups-tlse.fr/1160/1/2015TOU32099.pdf>.
267. UFC-Que choisir. Produits cosmétiques : Les fiches des molécules toxiques à éviter. *UFC-Que choisir*. [En ligne] 20 Mai 2019. [Citation : 25 Juillet 2019.] <https://www.quechoisir.org/decryptage-produits-cosmetiques-les-fiches-des-molecules-toxiques-a-eviter-n2019/#phenoxyethanol>.
268. Ooreka. Phénoxyéthanol : quels sont ses dangers ? *Ooreka*. [En ligne] [Citation : 25 Juillet 2019.] <https://cosmetiques.ooreka.fr/astuce/voir/282128/phenoxyethanol-quels-sont-ses-dangers>.
269. ANSM. Concentration de phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques - Point d'information. *ANSM*. [En ligne] 26 Décembre 2016. [Citation : 25 Juillet 2019.] <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Concentration-de-phenoxyethanol-dans-les-produits-cosmetiques-Point-d-information>.
270. Cosmed. Alerte : phénoxyéthanol. *Cosmed*. [En ligne] 29 Mai 2018. [Citation : 25 Juillet 2019.] <http://www.cosmed.fr/fr/newsletter-2/497-newsletter-94-29-05-2018-alerte-phenoxyethanol>.
271. ANSM. Comité Scientifique Spécialisé Temporaire « Utilisation du Phénoxyéthanol dans les produits cosmétiques » . *ANSM*. [En ligne] 6 Décembre 2017. [Citation : 25 Juillet 2019.] https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ed53f47255e8b2cd873052be7c7709e4.pdf.
272. SVP. Nouvelle décision de l'ANSM concernant l'utilisation du phénoxyéthanol dans les cosmétiques. *SVP*. [En ligne] 10 Avril 2019. [Citation : 25 Juillet 2019.]

<http://www.svp.com/article/nouvelle-decision-de-lansm-concernant-lutilisation-du-phenoxyethanol-dans-les-cosmetiques-100010125>.

273. Gallon, V.. Autorités françaises et européennes s'opposent sur l'innocuité du phénoxyéthanol pour les bébés. *Premium beauty news*. [En ligne] 25 Mars 2019. [Citation : 25 Juillet 2019.] <https://www.premiumbeautynews.com/fr/autorites-francaises-et,14814>.
274. CosmeticObs. Le phénoxyéthanol. *CosmeticObs*. [En ligne] 14 Avril 2016. [Citation : 25 Juillet 2019.] <https://cosmeticobs.com/fr/articles/ingredient-du-mois-10/le-phenoxyethanol-egphe-239/>.
275. ResearchGate. Safflower Biodiesel: Improvement of its Oxidative Stability by Using BHA and TBHQ. *Energies*. Mai 2019, Vol. 12(10).
276. INCI Beauty. Cyclopentasiloxane. *INCI Beauty*. [En ligne] [Citation : 1 Août 2019.] <https://incibeauty.com/ingredients/20580-cyclopentasiloxane>.
277. Officinea. Faut-il avoir peur des silicones ? *Officinea*. [En ligne] 15 Janvier 2016. [Citation : 1 Août 2019.] <https://www.officinea.fr/le-blog/faut-il-avoir-peur-des-silicones/>.
278. IOTA D5 Cyclopentasiloxane. *IOTA*. [En ligne] [Citation : 1 Août 2019.] <http://www.siliconeoil.net/product-iota-d5-cyclopentasiloxane.html>.
279. Weleda. Salicylate de benzyle. *Weleda*. [En ligne] [Citation : 18 Août 2019.] <https://www.weleda.be/bel-fr/100-nature/nos-ingredients-de-a-a-z/s/salicylate-de-benzyle-benzyl-salicylate>.
280. INCI Beauty. Benzyl salicylate. *INCI Beauty*. [En ligne] [Citation : 18 Août 2019.] <https://incibeauty.com/ingredients/10386-benzyl-salicylate>.
281. 123RF. Salicylate de benzyle (benzyl 4-hydroxybenzoate) molécule. *123RF*. [En ligne] [Citation : 18 Août 2019.] https://fr.123rf.com/photo_50442528_salicylate-de-benzyle-benzyl-4-hydroxybenzoate-mol%C3%A9cule-utilis%C3%A9-dans-les-cosm%C3%A9tiques-et-les-parfums-rendus.html.
282. Yuka. Le Benzyl Salicylate. *Yuka*. [En ligne] [Citation : 18 Août 2019.] <https://yuka.io/benzyl-salicylate/>.
283. Beaubrun-Giry, K.. Réglementation des produits cosmétiques. Limoges : s.n., 2017.
284. Réglementation cosmétique. Cosmétiques naturels. *Réglementation cosmétique*. [En ligne] 11 Juin 2012. [Citation : 1 Août 2019.] <https://www.reglementationcosmetique.fr/cosmetiques-naturels/>.
285. Kerbirio, L.. L'avenir des cosmétiques certifiés bio en France. [En ligne] 2018. [Citation : 1 Août 2019.] <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02044559/document>.
286. Fémininbio. Les ingrédients de la cosmétique bio. *Fémininbio*. [En ligne] 1 Novembre 2012. [Citation : 8 Août 2019.] <https://www.femininbio.com/beaute-mode/conseils-et-astuces/les-ingredients-de-la-cosmetique-bio-65843>.
287. Produits bio et naturels. Définition d'un cosmétique, différence cosmétique traditionnel & BIO. *Produits bio et naturels*. [En ligne] 15 Avril 2008. [Citation : 8 Août 2019.] <http://produits-bio-naturels.over-blog.com/article-18763242.html>.
288. Ecocert. Qu'est-ce que la certification ? *Ecocert*. [En ligne] [Citation : 8 Août 2019.] <http://www.ecocert.com/faq/>.

289. Ecocert. Historique. *Ecocert*. [En ligne] [Citation : 8 Août 2019.] <http://www.ecocert.com/historique/index.html>.
290. Ecocert. Cosmétique écologique et biologique. *Ecocert*. [En ligne] [Citation : 8 Août 2019.] <http://www.ecocert.com/cosmetique-ecologique-et-biologique/>.
291. Molter, O.. Présentation de la certification selon le référentiel I-305 " Produits cosmétiques biologiques et produits cosmétiques écologiques" par Qualité France SAS. *Bureau Veritas*. [En ligne] 23 Novembre 2007. [Citation : 10 Août 2019.] https://filiereagro.bureauveritas.fr/medias/Presentation+Qualite-France+SAS+2009_11-03-2009.pdf.
292. CosmeticObs. Labels bio : qui fait quoi, comment et à quel prix ? *CosmeticObs*. [En ligne] 19 Avril 2013. [Citation : 10 Août 2019.] <https://cosmeticobs.com/fr/articles/lexique-cosmetique-5/qualite-france-844/>.
293. Bureau Veritas. Référentiel portant sur les produits cosmétiques écologiques et les produits cosmétiques biologiques. *Bureau Veritas*. [En ligne] 16 Septembre 2013. [Citation : 10 Août 2019.] <https://www.bureauveritas.fr/sites/g/files/zypfnx146/files/media/document/I-305-3-13%20R%C3%A9f%C3%A9rentiel%20Cosm%C3%A9tique%20Bio%20et%20Eco.pdf>.
294. Mon corner b. Quel label bio choisir en cosmétique. *Mon corner b*. [En ligne] [Citation : 9 Août 2019.] <https://www.moncornerb.com/fr/content/536-quel-label-bio-choisir>.
295. Gabelica, A.. Labels bio en cosmétiques : tableau comparatif pour comprendre. *Oolution*. [En ligne] 30 Avril 2014. [Citation : 9 Août 2019.] <https://www.oolution.com/bloog/blog/2014/04/30/comparatif-labels-bio-en-cosmetiques/>.
296. Magnan, M.. Norme 16128 : Le décryptage de Cosmed. *COSMED*. [En ligne] Juin 2018. [Citation : 11 Août 2019.] <http://www.cosmed.fr/images/presse/ICiso16128.pdf>.
297. Slow Cosmétique. La norme ISO 16128 : un problème ? *Slow Cosmétique*. [En ligne] 3 Août 2018. [Citation : 10 Août 2019.] <https://www.slow-cosmetique.com/le-mag/la-norme-iso-16128-un-probleme/>.
298. SCCS. Norme ISO 16128 : ingrédients et produits cosmétiques naturels et biologiques. *SCCS Québec*. [En ligne] 25 Novembre 2018. [Citation : 11 Août 2019.] <http://www.scc-quebec.org/wp-content/uploads/2018/11/Norme-ISO-16128-ingr%C3%A9dients-et-produits-cosm%C3%A9tiques-naturels-et-biologiques.pdf>.
299. Cosmébio. Norme ISO 16128 relative aux cosmétiques bio : pourquoi il faut s'en méfier. *Cosmébio*. [En ligne] [Citation : 11 Août 2019.] <https://www.cosmebio.org/fr/nos-dossiers/norme-iso-16128-cosmetiques-bio/>.
300. Ooreka santé. Cosmétiques bio : avantages et inconvénients. *Ooreka santé*. [En ligne] [Citation : 11 Août 2019.] <https://cosmetiques.ooreka.fr/astuce/voir/272761/cosmetiques-bio-avantages-et-inconvenients>.
301. Le portail du corps et de l'esprit. Bienfaits des cosmétiques bio sur la peau. *Le portail du corps et de l'esprit*. [En ligne] 2019. [Citation : 11 Août 2019.] <https://www.urps5962ml.fr/cosmetiques-bio/>.
302. La PME française Aroma-Zone profite de l'essor du « fait-maison ». Garnier, J. 10 Juillet 2018.

303. Santé sur le net. Cosmétiques “maison” : prudence ! *Santé sur le net*. [En ligne] 2 Décembre 2017. [Citation : 11 Août 2019.] <https://www.sante-sur-le-net.com/cosmetiques-maison-prudence/>.
304. Talvat, M.. 13 recettes de cosmétiques faits maison. *Elle*.
305. Mon corner b. Cosmétique maison : Tout savoir avant de se lancer. *Mon corner b*. [En ligne] [Citation : 11 Août 2019.] <https://www.moncornerb.com/fr/content/529-la-cosmetique-bio-maison>.
306. Le Point. Quand votre cuisine se transforme en laboratoire cosmétique. *Le Point*. 20 Novembre 2017.
307. Industrie Mag. Clean Beauty accélère son développement en Europe. *Industrie Mag*. [En ligne] Septembre 2017. [Citation : 12 Août 2019.] <http://www.industrie-mag.com/article14086.html>.
308. Officinea. Clean Beauty. *Officinea*. [En ligne] [Citation : 11 Août 2019.] https://www.officinea.fr/clean-beauty/#.XVE-bHs6_IU.
309. Renard, C.. INCI Beauty, l'appli pour décrypter les composants de nos cosmétiques. *Grazia*. [En ligne] 16 Mai 2018. [Citation : 11 Août 2019.] <https://www.grazia.fr/lifestyle/high-tech/inci-beauty-l-appli-pour-decrypter-les-composants-de-nos-cosmetiques-888209>.
310. Lesage, N.. Yuka, Inci Beauty, Pharmapocket... : on a testé les apps qui analysent vos produits cosmétiques. *Numerama*. [En ligne] 17 Avril 2019. [Citation : 12 Août 2019.] <https://www.numerama.com/tech/242445-les-appli-pour-decrypter-les-substances-chimiques-dans-vos-produits.html>.
311. Cosmebio. Peut-on faire confiance aux applications cosmétiques ? *Cosmebio*. [En ligne] [Citation : 12 Août 2019.] <https://www.cosmebio.org/fr/nos-dossiers/applications-cosmetiques/>.
312. CosmeticObs. Applications cosmétiques : derniers pourparlers avant la guerre ? *CosmeticObs*. [En ligne] 30 Octobre 2018. [Citation : 12 Août 2019.] <https://cosmeticobs.com/fr/articles/lactualite-des-cosmetiques-7/applications-cosmetiques-derniers-pourparlers-avant-la-guerre-4519/>.
313. Amsili, S.. Cosmétiques : une application pour identifier les produits à risque. *Les échos*. [En ligne] 17 Mars 2018. [Citation : 12 Août 2019.] <https://www.lesechos.fr/2018/03/cosmetiques-une-application-pour-identifier-les-produits-a-risque-986821>.
314. Novinpak. Plastiques, PET et sécurité alimentaire. *Novinpak*. [En ligne] [Citation : 12 Août 2019.] <http://www.novinpak.org/faq/plastiques-pet-et-securite-alimentaire>.
315. Oihana, G.. Les applis cosmétiques sont-elles bonnes pour votre santé? *20 minutes*. [En ligne] 22 Novembre 2018. [Citation : 12 Août 2019.] <https://www.20minutes.fr/societe/2370227-20181122-applis-cosmetiques-elles-bonnes-sante>.
316. Ouest France. L'UFC-Que Choisir publie un guide pour identifier facilement les produits cosmétiques dangereux. *Ouest France*. [En ligne] 11 Juin 2019. [Citation : 12 Août 2019.]

<https://www.ouest-france.fr/sante/cosmetiques-l-ufc-que-choisir-publie-un-guide-pour-identifier-facilement-les-produits-dangereux-6392320>.

317. Que choisir. Cosmétiques, le guide. *Que choisir*. 2019.
318. Feron, M.. *Expositions aux perturbateurs endocriniens et conseils à l'officine*. Lille : s.n., 2017.
319. Sabotage hormonal. Quelques conseils. *Sabotage hormonal : comment des produits d'usage courant menacent notre santé*. [En ligne] [Citation : 15 Août 2019.] <http://benhur.teluq.quebec.ca/SPIP/pe/spip.php?article29>.
320. Ministère de la Transition écologique et solidaire. Le programme sur les perturbateurs endocriniens. *Ministère de la Transition écologique et solidaire*. [En ligne] 7 Février 2019. [Citation : 20 Août 2019.] <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/programme-sur-perturbateurs-endocriniens>.

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Les perturbateurs endocriniens : état actuel des connaissances et cas particulier des cosmétiques

Les perturbateurs endocriniens sont des composés susceptibles d'interagir avec le système endocrinien des êtres humains. La production et la consommation de masse à partir de la deuxième moitié du XX^{ème} siècle ont contribué à généraliser leur présence dans l'environnement. Cela est une source d'inquiétude autant pour les scientifiques que pour les consommateurs.

Nous aborderons tout d'abord la définition, assez controversée, des perturbateurs endocriniens, le contexte de leur découverte, leurs spécificités ainsi que les sources d'exposition.

Nous étudierons ensuite leur mode d'action et les multiples effets qu'ils sont susceptibles d'entraîner sur le système endocrinien et sur le reste de l'organisme.

Une attention particulière sera enfin portée sur les différents perturbateurs endocriniens présents dans les produits cosmétiques. Face aux dangers qu'ils représentent, le public manifeste un intérêt croissant pour des cosmétiques « biologiques », « naturels » ou « maison », souvent jugés, nous le verrons, à tort inoffensifs.

En raison de la découverte récente de ces composés, il reste encore beaucoup de choses à découvrir à leur propos et n'en doutons pas, la recherche saura apporter des avancées significatives dans les années à venir.

Mots-clés : [perturbateurs endocriniens, produits cosmétiques, système endocrinien, parabènes, filtres UV, cosmétiques biologiques et naturels]

Endocrine disruptors : current state of knowledge and special case of cosmetics

Endocrine disruptors are compounds that can interact with human beings' endocrine system. Mass production and mass consumption helped to generalize their presence in the environment from the second half of the 20th century. This is a source of concern for both scientists and consumers.

We will first discuss the rather controversial definition of endocrine disruptors, the context of their discovery, their specificities as well as the sources of exposure.

We will then study their mechanism of action and the multiple effects they might have on the endocrine system and on the rest of the body.

Particular attention will be paid to the various endocrine disruptors present in cosmetics. Faced with the dangers they represent, the public is showing a growing interest in "organic", "natural" or "homemade" cosmetics, often judged, as we will see, to be innocently harmless.

Because of the recent discovery of these compounds, there is still much to discover about them and no doubt, the research will bring significant advances in the coming years.

Keywords : [endocrine disruptors, cosmetics, endocrine system, parabens, UV filters, organic and natural cosmetics]

