

MONOGRAPHIE

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Laetitia Chaussinand

Présentée le 02/12/2015

Composition du Jury

LIONEL RIPOLL

Professeur invité

Rapporteur

ANDRE PICHETTE

Professeur

Examineur

JEAN LEGAULT

Professeur

Examineur

TABLE DES MATIERES

Introduction	7
Chapitre 1 : <i>Historique et système endocrinien</i>	8
1. Historique	8
2. Le fonctionnement du système endocriniens	8
2.1. Définition	8
2.2. Rôles des hormones.....	9
Chapitre 2 : <i>Perturbateurs endocriniens</i>	11
1. Qu'est ce qu'un perturbateur endocrinien ?	11
1.1. Définitions communément admises	11
1.2. Classification des perturbateurs endocriniens	12
1.3. Mécanismes d'actions	14
1.4. Voies d'expositions et effets générales	15
2. Relation période d'exposition, dose, effets	16
2.1. La période d'exposition	16
2.2. Latence entre exposition et effets	17
2.3. Les effets	17
2.3.1. Effet cumulatif	17
2.3.2. Effet cocktail	17
2.4. Exemples de substances classées perturbateurs endocriniens et effets observés dans le cas d'une application cutanée.....	18
2.4.1 Cas de di-2-éthylhexyle phtalate et de diéthyle phtalate.....	18
2.4.2 Cas du 4-méthylbenzylidène camphor	19
2.4.3 Cas du butylparabène	19

Chapitre 3: *Une réglementation en construction ?* 21

1. L'Europe 21

2. Les Etats-Unis 24

TABLE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Glandes endocrines présentes chez l'homme et la femme</i>	9
<i>Figure 2 – Effet agoniste des perturbateurs endocriniens</i>	14
<i>Figure 3 – Effet antagoniste des perturbateurs endocriniens</i>	14
<i>Figure 4 – Effet de blocage des perturbateurs endocriniens</i>	15
<i>Figure 5 - Structure du di-2-éthylhexyle phtalate et du diéthyle phtalate</i>	18
<i>Figure 6- Structure du 4-méthylbenzylidène camphor</i>	19
<i>Figure 7- Structure du butylparabène</i>	19

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1: Les différentes catégories d'hormones</i>	9
<i>Tableau 2 - Fonctions qui nécessitent l'action d'hormones</i>	10
<i>Tableau 3 - Liste non exhaustive des perturbateurs endocriniens reconnus ou potentiels utilisés dans les produits cosmétique</i>	13
<i>Tableau 4 - Période de dangers d'exposition aux perturbateurs endocriniens</i>	16

LISTE DES ABREVIATIONS

4-MBC : 4-méthylbenzylidène camphor
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
BHA : Tert-butylhydroxyanisole
BRF : Institut Fédéral d'Évaluation des Risques
CIR : Cosmetic Ingredient Review United States
CMR : Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique
DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane
DES : Diéthylstilbestrol
DEP : Phtalate de Diéthyle
DHEP : Phtalate de Dihexyléthyle
EFSA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
EPA : United States Environmental Protection Agency
FDA : Food and Drug Administration
FFDCA : Federal Food, Drug, and Cosmetic Act
HAP : Hydrocarbure Aromatique Polycyclique
IPCS : Programme International sur la Sécurité Chimique
OCDE : Organisation de coopération et de développement économique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONG : Organisation Non Gouvernementale
NIH : National Institutes of Health
NOAEL : No Observable Adverse Effect Level
NTP : National Toxicology Program
PCP : Personal Care Products
PEs : Perturbateurs Endocriniens
PNRPE : Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens
REACH : enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des produits chimiques
SIN : Substitution immédiate nécessaire
SCCS: Scientific committee on consumer safety
TPHP : Triphenyl Phosphate

Introduction

A partir du début du 20^{ème} siècle, la découverte de nouvelles technologies et les avancées scientifiques ont permis de grandes progressions. Ces progrès ont engendré un développement de l'activité humaine, industrielle, et urbaine, qui par conséquent, a induit l'émergence de nombreuses substances chimiques sur le marché. On dénombre plus de 100 000 nouvelles molécules exogènes dont l'innocuité de certaines d'entre elles n'est pas sans conséquences.

Parallèlement à ses avancées, on a assisté depuis la moitié du 20^{ème} siècle à une très forte augmentation des cancers, des pathologies immuno-allergiques et des désordres métaboliques qui vont de la pathologie cardiovasculaire aux troubles de la reproduction.

Depuis quelques années, le sujet des PE fait polémique et divise tant au niveau de la classe politique, que de la communauté scientifique ou de la population en générale.

Ces substances sont utilisées dans de nombreux domaines comme l'alimentaire, la cosmétique, le textile ou le chimique, et on les retrouve dans la faune, la flore, l'air, l'eau, les sols et sédiments.

Sur internet beaucoup d'articles parlent de la présence des PE dans les produits d'hygiène-beauté, pourtant, leur identification et la réglementation les concernant n'est pas clairement établies. Ces articles sont basés, la plupart du temps, sur des études portant sur la composition des produits :

« Près de **40 % des produits d'hygiène-beauté** contiennent au moins un **perturbateur endocrinien** [1] substance chimique **interférant avec la régulation hormonale**, d'après une étude rendue publique vendredi 13 septembre à Paris. Selon cette enquête réalisée sur une base de **quinze mille produits** de beauté-hygiène par Noteo Institut en partenariat avec le Réseau environnement santé [2], les **verniss à ongles arrivent en tête** (74 % d'entre eux contiennent au moins un PE) devant **les fonds de teint** (71 %), les produits de maquillage pour les yeux (51 %), les démaquillants (43 %), les rouges à lèvres (40 %), les soins du visage (38 %), les déodorants (36 %), les dentifrices (30 %) et les shampoings (24 %). »

« Parmi les PE les plus fréquemment utilisés dans les produits d'hygiène-beauté, figurent les **parabènes** (23 %) et le **cyclopentasiloxane** (15 %), le **triclosan** n'étant présent que dans 1,3 % des produits. "On trouve souvent **plusieurs de ces substances dans un même produit**" souligne Baptiste Marty, le président-fondateur de Noteo, qui appelle le gouvernement à **interdire leur usage dans les produits du quotidien**. » [3]

L'objectif de cette monographie est d'examiner le fondement des craintes et des mises en garde qui sont aujourd'hui ressenties. Mais aussi d'essayer de comprendre la réglementation concernant l'utilisation de ces substances.

Pour cela, dans un premier chapitre nous rappellerons le rôle et le fonctionnement des hormones. Dans un second chapitre nous tenterons de caractériser les PE et de mettre en avant les effets engendrés par leurs utilisations dans les produits cosmétiques. Enfin dans le dernier chapitre, nous essayerons d'éclaircir la réglementation sur les PE et nous montrerons les différents points de vues qui s'opposent aujourd'hui dans notre société.

Chapitre 1

Historique et système endocrinien

1. Historique

Au fil des décennies, des molécules ou des substances couramment utilisées ont été mises en avant, soupçonnées voir même accusées pour les effets délétères qu'elles produisaient :

Dans les années 60, Rachel Carson dénonce dans son livre « *Silent Spring* » (1962) les effets délétères de pesticides synthétiques (organochlorés, DDT) sur les testicules, les glandes surrénales et la thyroïde des oiseaux. Ces substances ont aussi été retrouvées dans les sols et rivières. [4]

Dans les années 70, explose le scandale du Distilbène® (DES), il s'agit d'une hormone de synthèse très largement prescrite aux femmes enceintes à partir de 1948 pour traiter certains avortements spontanés, hémorragies ou pour diminuer le nombre de fausses couches. Ce médicament était aussi utilisé pour traiter l'acné, stopper la croissance des jeunes filles, ou encore comme pilules du lendemain.[5]

Le DES entraînait des anomalies de développement de l'appareil reproducteur, des risques de stérilité et de cancer du vagin, de l'utérus et des seins. Il fut retiré du marché en 1971 aux États-Unis et 1977 en France. On estime que 4 à 8 millions de femmes dans le monde ont été exposées au DES.[6]

En 1975, c'est un pesticide qui attire l'attention sur les effets qu'il engendre. Des travailleurs exposés au Chlordécone ont développé des atteintes neurologiques et testiculaires. [7, 8]. Il fut interdit aux États-Unis dès 1976, mais en France il a fallu attendre 1993.

En 1976, en Italie, le réacteur d'une usine préparant du trichlorophénol émet un nuage de produit hautement toxique contenant une forte concentration de dioxine. 20 ans après, on constate que les populations qui ont été exposées présentent une réduction de la quantité et de la mobilité des spermatozoïdes, une augmentation des naissances de filles par rapport aux garçons. [9].

Il faut attendre les années 90 pour que ces molécules, et les effets délétères qu'elles engendrent, soient associés à des molécules de types perturbateurs endocriniens.

2. Le fonctionnement du système endocriniens

Afin de bien comprendre le fonctionnement des PE il est nécessaire de comprendre le fonctionnement des hormones et du système endocrinien.

2.1. Définition

Le système endocrinien, est l'un des 2 systèmes de régulation de l'organisme. Il désigne un réseau dense complexe de communications entre différents tissus grâce à des glandes endocrines réparties au travers de l'organisme. [9-11] On en dénombre 7 différentes chez l'Homme :

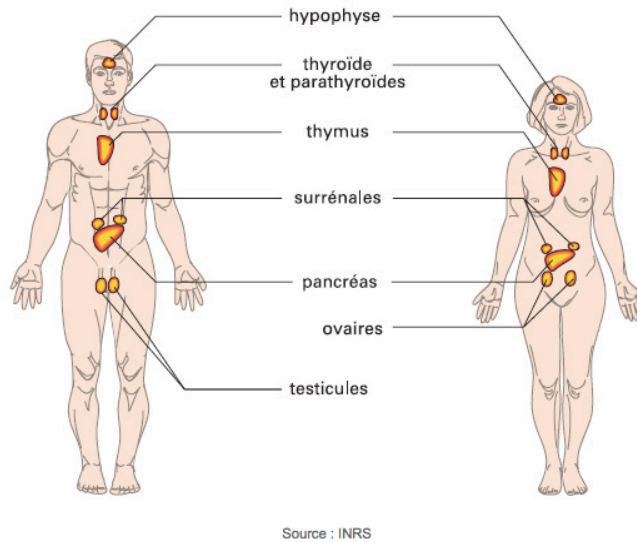


Figure 1 : Glandes endocrines présentes chez l'homme et la femme

Ces glandes possèdent la fonction de sécrétion d'hormones. Une hormone est une substance d'origine chimique qui est sécrétée dans le sang. Elle va agir à distance, sur des récepteurs spécifiques de cellules hôtes, qui extrait un message, en réponse à une stimulation. Les hormones sont éliminées par voie urinaire.

Il existe 4 catégories d'hormones différentes [5, 11]:

Hormones dérivées d'amine	Un seul acide aminé (tyrosine ou tryptophane) dérivé	Hydrophile Fixation sur des récepteurs de surface
Hormones peptidiques	Chaîne d'acides aminés	
Hormones stéroïdes	Dérivé du cholestérol	Lipophile Fixation sur des récepteurs intracellulaire ou nucléaire
Hormones lipidiques	Dérive de lipides ou phospholipides	

Tableau 1: Les différentes catégories d'hormones

2.2. Rôles des hormones

Les hormones contrôlent des fonctions différentes comme : la croissance, le développement sexuel, la reproduction, la différenciation cellulaire, l'homéostasie, le métabolisme et d'autres encore.

Les hormones sont **efficaces à faible dose**. Elles peuvent ou accélérer ou ralentir l'activité de la cellule hôte par rapport à l'activité normale.

La régulation de la sécrétion hormonale se fait par :

- rétrocontrôle positif : augmentation de la sécrétion
- rétrocontrôle négatif : diminution de la sécrétion

La régulation peut aussi être influencée par des cycles hormonaux ou systèmes en cascade. En effet la concentration de la première hormone peut influencer la libération de la ou des hormones suivantes, ou au contraire inhiber leurs libérations.[12, 13]

On peut dresser un tableau des différentes fonctions qui nécessitent l'intervention d'hormones, ainsi que la réponse apportée par ses dernières[9] :

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

Tableau 2 - Fonctions qui nécessitent l'action d'hormones

Chapitre 2

Perturbateurs endocriniens

1. Qu'est ce qu'un perturbateur endocrinien ?

1.1. Définitions communément admises

Le terme de PE est apparu dans les années 90. Aujourd'hui encore, il n'existe aucune définition mondiale. En revanche, l'Union Européenne propose en 1996 une première définition reprise et améliorée ensuite au fil des années par différents organismes:

- En 1996, la Commission européenne, l'Organisation pour la coopération et le développement économiques (OCDE), l'organisation mondiale de la santé et l'industrie chimique européenne le définissent comme: « **substance étrangère à l'organisme qui produit des effets délétères sur un organisme vivant ou sa descendance à la suite de changements d'une modification hormonale** ». [14]
- En 2002, le programme IPCS (Programme International sur la Sécurité Chimique) de l'OMS propose la définition suivante: « **une substance ou un mélange exogène altérant une ou plusieurs fonctions du système endocrinien et provoquant de ce fait des effets néfastes sur la santé de l'organisme intacte ou sur celle de sa descendance** ». Cette définition a engendré un consensus international. [15]
- Ensuite, s'est rajouté à la définition de l'OMS la notion de PEs: « **une substance ou un mélange exogène possédant des propriétés dont l'on peut attendre qu'elles conduisent à une perturbation endocrinienne sur un organisme intact ou sa descendance** ». [16]
- Enfin en 2009, à Berlin, le BFR précisa la notion d'effets néfastes en complétant la définition énoncée par l'OMS: « **changement dans la morphologie, la physiologie, la croissance, la reproduction, le développement ou la longévité d'un organisme, se traduisant par une perte de capacités fonctionnelles ou une perte de capacité à compenser un stress additionnel ou une sensibilité accrue aux effets nocifs découlant d'autres influences environnementales** ». [17]
- L'EFSA (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments) reprend en 2013 la définition de l'OMS en ajoutant la notion d'effet direct ou non pour palier au désaccord international de la version précédente: « **tous produits chimiques susceptibles d'interagir directement ou indirectement avec le système endocrinien, et par voie de conséquence de produire un effet sur ce dernier et d'impacter les organes et les tissus** ». [18]

Aujourd'hui, la définition qui fait le plus de consensus est celle proposée par l'OMS en 2002 :

« Un perturbateur endocrinien potentiel est une substance ou un mélange exogène, possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, chez ses descendants ou au sein de (sous)- populations. Cette catégorie est divisée en deux sous- catégories : la catégorie 2a pour les perturbateurs endocriniens suspectés et la catégorie 2b pour les substances possédant des indications de propriétés de perturbation endocrinienne. »[19]

En ce qui concerne les Etats-Unis, l'Agence de Protection Environnementale Américaine (US EPA) a sa propre définition d'un PE. En effet, un PE est « 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 ».[20]

1.2. Classification des perturbateurs endocriniens

Aucune classification n'est à ce jour admise par tous, mais en fonction de leurs origines et de leurs modes d'actions, on peut définir 3 classes de PEs : naturelle, synthétique et anthropique.[8]

- **Les substances naturelles** : sont des hormones synthétisées par le corps. Elles comprennent la progestérone, l'œstrogène, la testostérone, l'insuline... Cependant ce type d'hormones n'est pas uniquement présent chez l'Homme. En effet on en retrouve dans les gonades des animaux et dans les végétaux sous forme de phyto-œstrogène comme dans le soja. Ainsi, la question se pose de savoir, si la consommation de soja ou de viande animale ne pourrait pas faire augmenter le taux d'hormones sexuelles chez l'Homme et ainsi jouer le rôle de PEs. Il a été montré que ce type d'hormones ne s'accumule pas dans l'organisme, mais elles pourraient avoir un probable effet chez le nouveau-né notamment. Une étude montre d'ailleurs que l'exposition au Soja pendant les périodes critiques engendre des anomalies au niveau de l'appareil reproducteur. [6, 12, 21]
- **Les substances de synthèses** : sont la plupart du temps des hormones identiques aux hormones naturelles. Elles comprennent :
 - Les hormones utilisées dans les contraceptifs (progestérone et œstrogène) oraux
 - Les hormones de traitement de la ménopause
 - Les hormones pour pallier au déficit hormonal de certaines maladies (Exemple : le diabète)

Dans tous les cas, elles sont fabriquées et administrées à l'Homme pour accomplir 2 tâches :

- Pallier au manque ou déficit d'hormones du système endocrinien
- Réguler le système endocrinien

Il s'agit donc d'une utilisation à des fins médicales dans le cas de pathologies définies ou pour assurer une protection sexuelle.

- **Les substances anthropiques** : sont des substances chimiques utilisées par les industries cosmétiques, pour leurs propriétés physico-chimique. Elles contiennent des molécules comme : les phtalates, les filtres solaires, les parabènes... Ce sont en générale des molécules liposolubles qui vont avoir tendance à être stockées rapidement par l'organisme.

Une liste des principales sources de PE suspectées a pu être établie grâce à la liste SIN (Substitution immédiate nécessaire). Cette liste contient 46 substances, et elle est développée grâce à la collaboration de ChemSec avec les ONG, dont 14 sont utilisées dans le produit cosmétique : [\[22-24\]](#)

Alkyphenol	Utilisé dans les nettoyeurs, mousse à raser...
Benzophénone-1, 2 et 3	Utilisé dans les produits solaires en tant que Filtre UV
4,4-dihydrobenzophénone	
4-méthylbenzylidène camphor	
Éthylhexyle méthoxycinnamate	
3-Benzylidène camphor 3-BC	
Propylparabène	Utilisé comme conservateur
Butylparabène	
Tert-butylhydroxyanisole (BHA)	Utilisé comme antioxydant et conservateur
1,3-Dihydroxybenzene	Présent dans les teintures
Diéthyle phtalate (DEP)	Fixateur de parfum, solvant, durcissement des vernis
Dihexyle Phtalate (DHP)	
Triclosan	Utilisé comme conservateur
Triphenyl phosphate (TPHP)	Utilisé dans les vernis à ongles

Tableau 3 - Liste non exhaustive des perturbateurs endocriniens reconnus ou potentiels utilisés dans les produits cosmétique

1.3. Mécanismes d'actions

Une substance anthropique peut perturber le fonctionnement endocrinien de trois façons [8, 19]:

- **Effet agoniste** : qui imite l'action d'une hormone naturelle en se fixant sur son récepteur. Ce qui entraîne l'émission d'une réponse cellulaire normale.

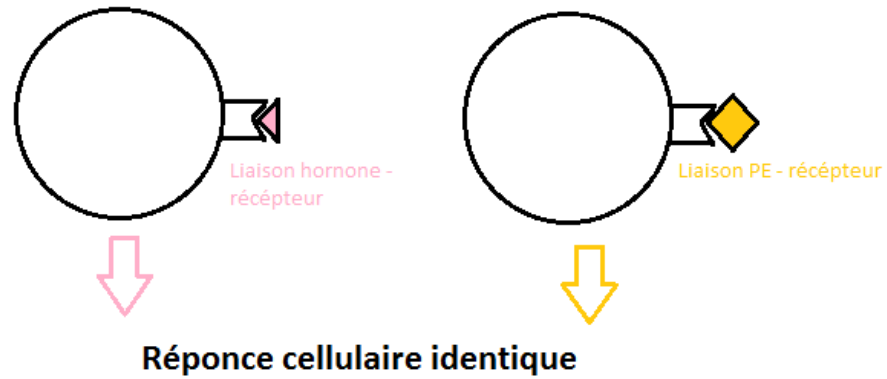


Figure 2 – Effet agoniste des perturbateurs endocriniens

- **Effet antagoniste** : en se liant au récepteur hormonal et en empêchant alors l'émission du signal de régulation.

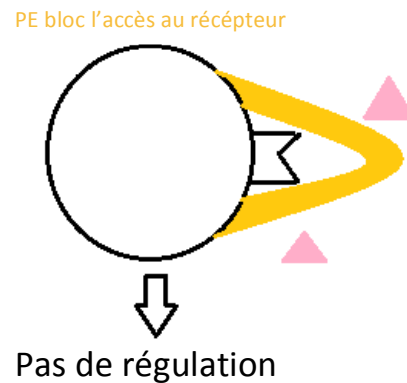


Figure 3 – Effet antagoniste des perturbateurs endocriniens

- **Effet de gêne ou blocage** : affecte la biodisponibilité des hormones, en jouant sur leurs mécanismes de synthèse, de dégradations ou de circulations.

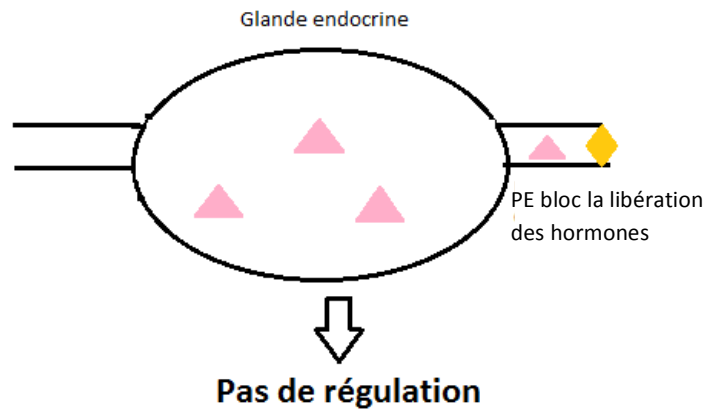


Figure 4 – Effet de blocage des perturbateurs endocriniens

Ainsi, les PE n'ont pas d'effet toxique, mais ils induisent une modification de la régulation du système hormonal. Et c'est cette modification qui peut engendrer un effet nocif sur l'organisme. Voilà pourquoi, un PE, est défini par son mécanisme d'action et non pas par la nature des effets potentiels qu'il induit ou par ses propriétés physico-chimiques.

1.4. Voies d'expositions et effets générales

Ainsi, les PE sont des substances naturelles, synthétiques ou chimiques et les voies d'expositions sont nombreuses car on les retrouve dans de nombreux objets du quotidien : plastiques, pesticides, aliments, cosmétiques, meubles, électroniques, vêtements...

Cependant, il y a aussi tous les perturbateurs en lien avec notre ressenti, nos peines, nos joies, notre environnement et nos activités. En effet, tous ces paramètres vont également avoir un impact sur notre système hormonal et à ce titre, on peut les considérer comme des PE.

L'Homme peut donc être exposé à ses PE par différentes voies [1, 6, 16, 25]:

- voies digestives : aliments et boissons, mais aussi les contenants alimentaires
- voies respiratoires : poussière ou vapeur pouvant contenir des PE
- voie cutané: cosmétique, eau
- voie naturelle et émotionnelle : sentiments, environnement, activité sportive,...

En général, les PEs peuvent être à l'origine de pathologies graves à effets immédiats ou à effets graves retardés (générations suivantes). Les principales conséquences sanitaires potentielles, suite à l'exposition aux PEs, dans l'espèce humaine et chez les animaux sont :

- la reproduction
- le métabolisme
- le système nerveux
- le système immunitaire
- le système cardiovasculaire
- la fonction thyroïdienne

2. Relation période d'exposition, dose, effets

2.1. La période d'exposition

Contrairement aux produits chimiques où on juge de l'effet toxique d'un produit ou d'une substance par rapport à la dose ingérée, les PEs sont quant à eux jugés par la période d'exposition de l'organisme.

En effet au cours de la vie et du développement de l'Homme, il est clair que certaines périodes seront beaucoup plus dangereuses que d'autres. La dangerosité étant liée à la vulnérabilité de l'organisme.

Ces périodes sont les suivantes [1, 19, 26, 27]:

Périodes	Raisons
Vie prénatale	<ol style="list-style-type: none"> 1) Le fœtus n'est pas capable de mettre en place un système de régulation hormonale. 2) La détermination du sexe et le développement des organes du fœtus se font grâce à de nombreuses hormones naturelles. Ces hormones pourraient alors être remplacées par des PEs.
Petite enfance	La période de croissance de tout l'organisme de l'enfant est contrôlée par des hormones. Les PEs pourraient alors modifier cette phase de croissance et induire différentes pathologies telles que des effets sur la reproduction, sur le métabolisme et pathologies cardiovasculaires. [28]
Puberté	La puberté est contrôlée par les hormones sexuelles, mais si des PEs, identiques aux hormones naturelles, interviennent, l'enfant se retrouve également confronté à différentes pathologies telle qu'une puberté précoce [29] ou une puberté retardé. [30]

Tableau 4 - Période de dangers d'exposition aux perturbateurs endocriniens

2.2. Latence entre exposition et effets

Il est important de comprendre que l'effet des PE n'est pas forcément immédiat. En effet dans certains cas, les symptômes et/ou les pathologies ne se manifestent qu'à l'âge adulte et dans d'autre cas ce n'est qu'après une ou plusieurs générations. L'un des exemples qui illustre le mieux ce phénomène est le cas du Distilbène®.

En effet, on a observé chez les femmes dont les mères avaient été sous traitement Distilbène® durant leur grossesse, étaient particulièrement touchées par :

- le cancer du vagin
- diverses malformations de l'appareil reproducteur
- des grossesses anormales
- des modifications de la réponse immunitaire
- des baisses de la fertilité

Les hommes exposés pendant leur vie prénatale présentaient également des anomalies de l'appareil reproducteur et une baisse de fertilité.[\[31\]](#)

2.3. Les effets

En général, sauf cas exceptionnel, l'exposition aux PE se fait à faibles doses. L'estimation est donc compliquée. Mais avec les phénomènes de bioaccumulation on finit par retrouver des quantités importantes de PE dans l'organisme humain.

Par ailleurs, les effets cumulatifs et les effets cocktails sont deux facteurs qui vont multiplier les risques de nocivité des perturbateurs. [\[9\]](#)

2.3.1. Effet cumulatif

L'effet cumulatif est défini comme l'exposition d'une personne à une molécule dite perturbatrice à de multiples reprises. Ainsi, la probabilité qu'elle subisse la nocivité de ce PE est d'autant plus importante. La fréquence d'exposition va donc rendre la personne plus vulnérable aux effets engendrés par les PE.

Dans le cas des cosmétiques, le triclosan est reconnu comme faisant partie des matières premières qui perturbe le système endocrinien. Cette matière est utilisée dans de nombreux produits cosmétiques en temps que conservateur mais aussi comme agent déodorant. De ce fait, on le retrouve dans, des mousses et crèmes à raser, des gels de toilettes intimes et même des dentifrices.

2.3.2. Effet cocktail

L'effet cocktail est quand à lui défini comme différentes substances reconnues comme PE, et contenues dans un ou plusieurs produits, ayant des propriétés biologiques qui peuvent interagir ensemble.

Plus leurs interactions seront additives et synergiques, plus le risque d'effet néfaste sera grand.

Cet effet est donc important dans les produits cosmétiques étant donné que plusieurs matières

premières sont suspectées d'être des perturbateurs.

Dans la suite de cette monographie, nous ne traiterons que des pathologies induites par une exposition par voie cutanée car les produits cosmétiques s'appliquent sur la peau.

2.4. Exemples de substances classées perturbateurs endocriniens et effets observés dans le cas d'une application cutanée.

Depuis quelques années les produits cosmétiques sont pointés du doigt de part leurs compositions. En effet, de nombreux produits de soins personnels (PCP) contiennent des PEs. Le but de cette partie est de savoir si oui ou non des modifications hormonales sont observées lors de leur utilisation. Pour ça, nous exposerons le cas de 3 familles de molécules qu'on retrouve dans les produits cosmétiques : les phtalates, les filtres solaires et les parabènes.

2.4.1 Cas de di-2-éthylhexyle phtalate et de diéthyle phtalate

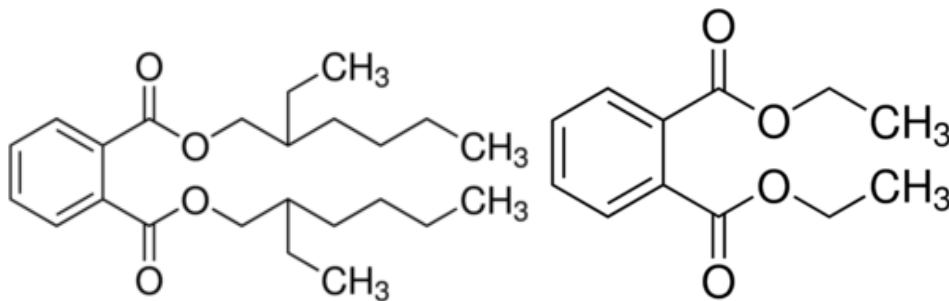


Figure 5 - Structure du di-2-éthylhexyle phtalate et du diéthyle phtalate

Les phtalates ou les esters de phtalates sont des esters d'alkyle aryle ou de dialkyle d'acide 1,2 benzènedicarboxylique. Ces substances entrent dans la composition des produits cosmétiques. Ils sont utilisés comme :

- solvants pour les parfums
- agents de suspension pour les aérosols
- agents pour prévenir la fragilité et le durcissement des ongles

Certains phtalates à longues chaînes possèdent une activité de PE, et vont ainsi entraîner différentes pathologies au sein de l'organisme.[\[32\]](#)

En effet, des phtalates tels que le di-2-éthylhexyle qui font partie de la catégorie 2 des substances CMR, lorsqu'ils sont administrés par voie orale à des doses élevées (plus de 100 mg / kg / jour), on observe des effets de démasculinisation chez le rat. Mais pour observer un tel résultat chez l'homme, il faudrait que les quantités orales administrées soient encore plus importantes. De plus ce type de phtalates est rarement utilisé dans les produits cosmétiques et n'est présent qu'à l'état de trace.

En revanche, le diéthyle phtalate (DEP), est très utilisé dans la formulation des produits cosmétique, mais il ne possède pas d'activité hormonale ou d'autres effets toxiques d'après une étude menée par la SCCS (Scientific committee on consumer safety) de l'UE et la Cosmetic Ingredient Review US. [\[33-35\]](#).

2.4.2 Cas du 4-méthylbenzylidène camphor

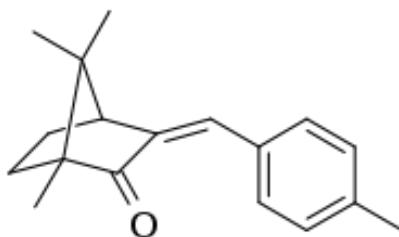


Figure 6- Structure du 4-méthylbenzylidène camphor

Le 4-méthylbenzylidène camphor (4-MBC) est un filtre solaire qui a été signalé en 2001 comme PE. Une étude[36] a montré son action in vitro sur la perturbation du système reproducteur des rats femelles. Cependant en 2004 une seconde étude basée sur le même protocole, mais avec des règles plus strictes, vient démentir ces résultats. Elle prouve que le 4-MBC a certes des effets sur l'appareil reproducteur des rats femelles, mais ils restent très modérés. [33]. En effet, 4-MBC a une activité oestrogénique in vivo et in vitro, très faible, et pour observer ces effets, il faut injecter des doses très élevées pour voir l'effet in vivo.

Afin de savoir si ce filtre pouvait avoir ou non des réactions néfastes sur l'homme, une étude sur le rat puis sur l'homme a été mise en place. Ils ont regardé si une application cutanée du 4-MBC pouvait induire des effets toxiques ou nuisibles à la santé. Mais cette étude révèle que ce filtre n'induit aucune conséquence et ne fait donc pas partie des PEs. [37].

Il peut d'ailleurs être utilisé dans les produits cosmétiques à hauteurs de 4%. La SCCS émet un avis positif concernant son utilisation, [38] mais l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament) n'est pas du même avis. En effet, l'ANSM pense que le choix d'une NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) de 25 mg/kg pc./j ne respecte pas une marge de sécurité suffisante pour garantir la sécurité de l'homme. [39]

2.4.3 Cas du butylparabène

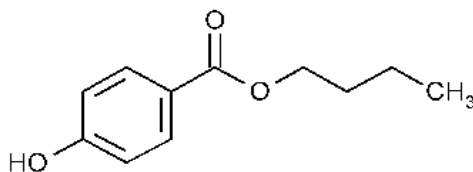


Figure 7- Structure du butylparabène

Les parabènes ou parahydroxybenzoate d'alkyle, sont des esters qui résultent d'une réaction de condensation entre l'acide parahydroxybenzoïque et un alcool (ici le butynol). Grâce à ses propriétés antibactériennes et antifongiques à large spectre, il est très utilisé pour conserver les produits cosmétiques.

C'est en 1998 que l'une des premières études sur les parabènes est faite, et on constate que ceux à chaîne longue (butylparabène par exemple) ont une activité oestrogénique chez les rats. Mais l'effet est

observé uniquement par injection sous cutanée et à des doses élevées. Une autre étude [40] avec des injections orales répétées de butylparabène chez le rat permet de mettre en avant que ce dernier induit également des effets sur la fertilité des rats. Cependant, comme dans le cas du 4-MBC, une étude basée sur le même protocole que la précédente, mais plus stricte et avec un échantillonnage plus grand, sort en 2008 et discrédite toutes les observations faites. Aucun effet ou aucune modification hormonale n'ont été observés par injection orale de dose allant jusqu'à 1000 mg / kg / jour de butyl parabènes. Cette étude dément toutes réactions au PEs du butylparabène. [41]

Afin de savoir si les butylparabènes présentent un risque pour le consommateur, une observation pour évaluer son effet en application cutanée a été menée. Aucune réaction sur l'appareil reproducteur ou sur l'hormone thyroïde n'a été observée chez l'homme suite à l'application de 2mg/cm² sur le corps pendant deux semaines d'une crème contenant 2,0% butylparabène (10 fois la concentration maximale autorisée en Europe). [42]

La CIR (Cosmetic Ingredient Review américain) a rendu son rapport concernant la sécurité du butylparabène et son utilisation dans les produits cosmétiques. [43] Cette étude mentionne que le butylparabène peut être utilisé dans les produits cosmétiques sans risque pour le consommateur et sans concentration limitée

Cependant, en Europe, la SCCS ne rend pas les mêmes conclusions dans son rapport. En effet par principe de précaution et en attendant des études plus approfondies, elle déclare que le butylparabène peut être utilisé dans les cosmétiques mais à une concentration strictement inférieure à 0,20%. [44].

Les résultats de ces 3 matières premières utilisées dans les produits cosmétiques reflètent le problème majeur et actuel des PEs : la réglementation. En effet, il n'existe pas de protocole clair et défini pour les identifier, entre l'Europe et les Etats-Unis les conclusions sont divergentes et même au sein de l'Europe les différentes agences de sécurité ne sont pas d'accord entre elles.

Je vais donc tenter dans la partie suivante de faire le point sur l'état de la réglementation concernant les perturbateurs endocriniens.

Chapitre 3

Une réglementation en construction ?

1. L'Europe

Stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens [45]

En 1999, la commission européenne met en place une stratégie concernant les perturbateurs endocriniens : les problèmes associés, les effets nocifs sur la santé et l'environnement.

Contexte : L'Europe a conscience du problème des PEs, et les résultats des recherches menées par différentes entreprises le confirment. La législation de l'époque ne prend pas en compte les effets des perturbateurs endocriniens et les recherches pour y voir plus clair sont considérables. Au vue de l'inquiétude grandissante de la population, la communauté européenne lance un plan d'urgence pour faire face à ce phénomène.

Objectifs : Mettre en place une stratégie à action courte, moyenne et prolongée.

➤ Mesures à court terme, résultats sous 1 à 2 ans :

- Établir une liste des substances à évaluer en priorité : **liste prioritaire PE**
- Renforcer le règlement relatif à l'évaluation des risques et la directive relative à la classification des substances dangereuses
- Établir des programmes de surveillance pour estimer l'exposition et l'impact aux substances de la liste prioritaire PE
- Identifier les groupes vulnérables à l'exposition de certaines substances

Au cours de l'année 2000, la liste prioritaire PE comportait 553 substances artificielles et 9 hormones de synthèse ou naturelles.

➤ Mesures à moyen terme, résultats sous 2 à 4 ans

- Identifier et évaluer les perturbateurs endocriniens via des méthodes valides
- Encourager la recherche de produits de substitution

L'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques) estimait que des méthodes d'essais valides devaient être disponibles en 2002 pour la santé humaine.

➤ Mesures à long terme, résultats sous 4 ans et plus

- Adapter/modifier le règlement (CEE) numéro 793/93 [46] concernant l'évaluation des risques et la directive 67/548/CEE [47] concernant la classification des substances dangereuses.

De cette stratégie a découlé 3 autres rapports (2004, 2007 et 2011) qui ont permis d'affiner les objectifs et notamment la création de REACH.

REACH (enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des produits chimiques)

REACH est entré en vigueur le 1er juin 2007, il a pour but d'améliorer l'ancien cadre réglementaire de l'Union européenne sur les produits chimiques.

➤ **Objectifs :**

- assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine et l'environnement contre les risques que peuvent poser les produits chimiques
- assurer promotion de méthodes d'essais alternatives

REACH permet d'assurer et de fournir aux consommateurs les informations de sécurité sur leur produit. Pour ça, REACH oblige les industries à évaluer et à gérer les risques posés par les produits chimiques utilisés.

L'Union européenne peut, pour des matières très dangereuses, prendre des mesures supplémentaires comme l'interdiction de mise sur le marché.

➤ **Limites de REACH :**

Selon sa définition, REACH prévoit des mécanismes pour établir la sécurité chimique des produits et encourage la substitution de produits innovants inoffensifs. Cependant, son efficacité dépend de ce que fournit l'industrie comme données scientifiques. Celles-ci sont censées être conformes à la législation. Mais en 2013, une étude menée par une ONG (organisation non gouvernementale) démontre que ce n'est pas toujours le cas. En effet, le rapport indique que l'industrie n'utilise pas forcément les données scientifiques sur des substances chimiques présentes dans leurs produits commercialisés.

Ainsi, la protection de la santé humaine est insuffisante. [48]

Une nouvelle stratégie Européenne ?

En 2013, les critères de définition d'un perturbateur endocrinien, ne sont pas établis. La stratégie réglementaire européenne est clairement insuffisante, et ne permet pas de résoudre les problèmes des PE.

Une nouvelle stratégie européenne s'avère donc nécessaire. [16]

En mars 2013, le Parlement européen vote une résolution offensive destinée à la Commission européenne. Ce texte contient la nouvelle stratégie que veut mettre en place l'Europe, ainsi que les dates de mise en vigueur [49]. Cette stratégie est très solide et complète. Voici quelques-unes des demandes du parlement à la commission européenne :

- « invité dès lors la Commission à présenter, dans les meilleurs délais, des propositions de critères généraux fondés sur la définition de perturbateurs endocriniens chimiques élaborée par le programme international sur la sécurité chimique de l'Organisation mondiale de la santé, assortie de normes d'essai et d'informations applicables aux substances chimiques commerciales, ainsi qu'à introduire dans la législation de l'UE une définition claire des substances ayant des propriétés de perturbateur endocrinien ; estime qu'il convient de réfléchir à l'introduction dans la réglementation d'une classe de danger « perturbateur endocrinien », avec différentes catégories fondées sur le poids des éléments probants »
- « à réviser sa stratégie européenne en matière de perturbateurs endocriniens, afin de protéger efficacement la santé humaine en insistant davantage sur le principe de précaution sans pour autant méconnaître le principe de proportionnalité, et à œuvrer, le cas échéant, pour une réduction de l'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens »
- « la publication d'une liste régulièrement mise à jour des perturbateurs endocriniens prioritaires, dont la première version devra être publiée avant le 20 décembre 2014 »
- « à procéder à un examen systématique de l'ensemble des textes législatifs pertinents applicables et, si nécessaire, à modifier d'ici au **1^{er} juin 2015** la législation en vigueur ou à présenter de nouvelles propositions législatives prévoyant notamment une évaluation des risques et des dangers, et ce afin de réduire, le cas échéant, l'exposition humaine, en particulier des groupes vulnérables que sont les femmes enceintes, les bébés, les enfants et les adolescents, aux perturbateurs endocriniens ».

La date butoir du 1^{er} juin 2015 est maintenant largement dépassée et la Commission européenne n'est pas parvenue à élaborer une définition claire et précise d'un perturbateur endocrinien. Mais LA question est : **pourquoi ?**

Une des réponses à cette question est l'influence des lobbies industriels.

L'influence des lobbies industriels

Les lobbies industriels n'ont aucun intérêt à voir la réglementation sur les PEs se durcir. Ils cherchent par tous les moyens à limiter la portée de la réglementation tout en retardant sa mise en application le plus possible.

L'un des arguments fort est que les PEs ne s'accumulent pas dans l'organisme puisqu'ils sont éliminés par les urines. Mais ils négligent complètement l'exposition constante du corps à de multiples substances plus ou moins dangereuses. Et comme nous l'avons vu dans une partie précédente, les effets des PEs sont augmentés à cause de l'effet cumulé et l'effet cocktail. La quantité de perturbateurs endocriniens dans le corps est donc constamment renouvelée.[16]

2. Les Etats-Unis

L'Agence de Protection Environnementale Américaine (US EPA) définit les perturbateurs endocriniens comme : « un agent exogène qui interfère avec la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des ligands naturels responsables du maintien de l'homéostasie et de la régulation du développement de l'organisme ».[20]

Dans les années 1990, des scientifiques ont exposés le problème de certaines substances qui jouaient le rôle de PEs sur l'homme mais aussi sur la faune.

Programme de dépistage des perturbateurs endocriniens (EDSP):

En 1996, le Congrès a suffisamment de preuves sur la nocivité des PEs. Il adopte le FQPA (Food Quality Protection Act). Ce programme permet à l'EPA (United States Environmental Protection Agency) de lancer le programme de dépistage des perturbateurs endocriniens (EDSP).

L'EDSP a pour but de lister et d'examiner les pesticides, les produits chimiques et autres substances qui peuvent avoir des effets potentiels sur les systèmes endocriniens des Hommes et des animaux.

L'EDSP est un processus de sélection à deux niveaux :

- Niveau 1 : les données de criblage sont utilisées pour identifier les substances qui peuvent perturber le système endocrinien.
Les substances qui révèlent une potentielle interaction avec les hormones humaines seront soumises au niveau 2 pour des tests.
- Niveau 2 : Tests qui permettent l'identification des effets liés aux PEs. Ces tests permettent aussi d'établir une relation entre dose et effet.
Les résultats des tests sont combinés avec d'autres renseignements sur les risques et l'évaluation de l'exposition sur un produit chimique donné, . Les évaluations de ces risques sont utilisées pour informer des mesures d'atténuation , si nécessaire, et les décisions réglementaires concernant les produits chimiques.

Tox21 : Programme de toxicologie du 21^{ème} siècle

Ce programme est crée en 2008, et il est basé sur une collaboration fédérale entre :

- NIH (National Institutes of Health)
- NTP (National Toxicology Program)
- EPA (Environmental Protection Agency)
- FDA (Food and Drug Administration)
- les dirigeants de RNTAC

Tox 21 a été créée dans le but de développer de meilleures méthodes d'évaluation de la toxicité des molécules. L'objectif étant de tester rapidement et efficacement des composés chimiques pour visualiser leurs effets perturbateurs.

Chaque organisme qui fait partie du programme apporte une expertise :

- Toxicologie animale : NTP
- Toxicologie computationnelle : EPA
- Données de toxicité pour l'homme : FDA
- Test cellulaire In vitro, criblage quantitatif à haut débit et informatique : RNTAC

Le but de la FDA et de l'EPA étant d'appliquer les observations de tox21 pour leur propre réglementation.[\[50\]](#)

En 2015, l'EPA annonce que grâce au programme tox21, une méthode d'analyse des œstrogènes a été validée. Elle est décrite comme étant révolutionnaire car l'utilisation des tests à haut débit permet d'accélérer le dépistage mais aussi de diminuer les coûts ainsi que les essais sur animaux. [\[51\]](#)

Base de données des Perturbateurs Endocriniens (EDKB):

La FDA a mis au point une base de données qui regroupe 2 bases :

- La base de donnée sur les récepteurs à androgènes. La première version est sortie en 2003.
- La base de donnée sur les récepteurs à oestrogènes. Celle-ci est sortie en 2000.

Cette base de données permet de réaliser des modèles prédictifs de toxicologie informatiquement. EDKB permet de prédire l'affinité de liaison pour des composés oestrogéniques ainsi que des composés androgéniques aux récepteurs nucléaires.

Cette base contient plus de 3200 produits chimiques et plus de 2000 citations pertinentes, mais aussi les ressources suivantes :

- Base de données d'activité biologique
- Modèle informatique pour prédire l'activité oestrogénique et androgénique
- Données expérimentale in vivo et in vitro de plus de 3000 produits chimiques

La FDA prévoit de développer d'autres méthodes et modèles qui permettront de prédire l'activité en regardant uniquement la structure chimique de la molécule en ligne. [\[52\]](#)

CONCLUSION

Les produits cosmétiques sont souvent critiqués à cause de leur composition et notamment parce qu'ils contiennent des substances soupçonnées d'être perturbateurs pour le système endocrinien.

Or la question se pose de savoir si une application cutanée d'un produit contenant ces substances potentiellement perturbatrices, à faible dose, peut réellement avoir des effets sur le système endocrinien de l'Homme.

Des études ont montré que pour observer des effets, les molécules devaient être injectées ou ingérées et la plupart du temps à forte dose, ce qui est loin d'être le cas en Cosmétologie. La peau semble être une barrière plutôt très efficace pour protéger le corps des perturbateurs endocriniens puisqu'aucun effet délétère n'a été observé pour des applications locales.

Un problème des perturbateurs endocriniens pourrait venir de l'effet cumulatif et de l'effet cocktail, puisque ces substances sont retrouvées dans de très nombreux objets du quotidien : cosmétique, jouets pour enfant, tickets de caisse, peintures, pesticides... ainsi cette exposition continue pourrait être délétère. Or la plupart des études actuelles ne prennent pas en compte l'ensemble des paramètres pour juger de l'effet réel des perturbateurs endocriniens. Il est donc très compliqué, voir même impossible, d'attribuer les effets de ses substances à un seul produit qui en contiendrait, puisqu'on y est exposé de façon continue.

Cependant, le plus gros soucis reste l'absence de réglementation. En effet, aucune définition officielle n'existe et les méthodes pour quantifier les PEs sont indéterminées. La Commission Européenne devait, suite au communiqué du Parlement Européen, rendre ses conclusions en juin 2015, mais à l'heure actuelle ce rapport n'a toujours pas été communiqué.

Par ailleurs, il faut garder à l'esprit que les perturbateurs endocriniens n'ont pas toujours une connotation négative puisque le soleil, nos émotions, et même lorsqu'on pratique une activité sportive, notre corps libère des hormones qui perturbent notre métabolisme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bergman, A., et al., *Etat de l'art sur les perturbateurs endocriniens* State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals
2. Anses, *Effets sanitaires du bisphénol A*. 2011.
3. Le Monde. *Les perturbateurs endocriniens présents dans deux produits de beauté sur cinq*. 2013; Available from: http://www.lemonde.fr/planete/article/2013/09/13/les-perturbateurs-endocriniens-presents-dans-deux-produits-de-beaute-sur-cinq_3477286_3244.html.
4. Carson, R., L. Lear, and J. Huxley, *Silent spring*, ed. Harmondsworth. 1999.
5. Prescrire-Rédactions, *Les perturbateurs endocriniens. Première partie : l'hypothèse d'un danger commun à la faune et à l'espèce humaine*. Revue Prescrire, 2011: p. 222- 228.
6. Barbier, G., *Rapport sur les perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution*. 2011.
7. Fintz, M., *Article de synthèse Éléments historique sur l'arrivée du chlordécone en France entre 1968 et 1981*. 2009.
8. Zee, E.C., *Les perturbateurs endocriniens de notre environnement quotidien et leurs conséquences sur les principaux marqueurs de la périnatalité : revue de la littérature sur l'état actuel des connaissances* 2012.
9. Planchon, P., *Les perturbateurs endocriniens dans les produits de santé*. 2014.
10. infirmiers, *Endocrinologie*. 2012.
11. Huhtaniemi, I. and L. Martini, *Endocrinology – Study of the Hormonal Regulation of the Body*. Elsevier Inc.
12. WWF, *Perturbateurs endocriniens et biodiversité, la diversité biologique face au risque chimique : nécessité d'un changement de paradigme*. 2011.
13. Norman, A.W. and G. Litwack, *Hormones*. Chapter 1 - General considerations of hormones. Vol. 2. 1997.
14. European Environment Agency, *The impacts of endocrine disrupters on wildlife, people and their environments*. 1996-2011.
15. International Programme on Chemical Safety, *Chapter 1: Executive Summary*. 2002.
16. Roumegas, J.L., *Rapport d'information déposé par la commission des affaires européennes sur la stratégie européenne en matière de perturbateurs endocriniens*. 2014.

17. BfR, *BfR evaluates study results for mineral water samples with hormone-like activity*. *BfR Opinion No. 008/2009, 25 March 2009* 2009.
18. EFSA, *L'EFSA apporte son assistance à la Commission européenne dans la définition de critères scientifiques pour les perturbateurs endocriniens*. 2013.
19. ANSES. *Perturbateurs endocriniens*. 2014; Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/perturbateurs-endocriniens-1>.
20. EPA, *What is the Endocrine disruptor ?*
21. Dadon, s.B.-E. and R. Reifen, *Soy as an Endocrine Disruptor: Cause for Caution?* 2010.
22. Loumé, L. *Un perturbateur endocrinien dans les vernis à ongles?* 2015; Available from: <http://www.sciencesetavenir.fr/sante/dermato/20151026.OBS8300/un-perturbateur-endocrinien-dans-les-verniss-a-ongles.html>.
23. RES Réseau environnement santé. *Liste SIN: substitution immédiate nécessaire*. 2011; Available from: http://reseau-environnement-sante.fr/wp-content/uploads/2011/05/DP_Liste_SIN.pdf.
24. ChemSec, *The 32 to leave behind*. 2015.
25. Verier-Mine, O., *Perturbateurs endocriniens, états des lieux des connaissances*.
26. Bouc, Y.L. *Croissance et ses troubles*. 2013; Available from: <http://www.inserm.fr/thematiques/biologie-cellulaire-developpement-et-evolution/dossiers-d-information/croissance-et-ses-troubles>.
27. Bourgeois, M.-L., *La différenciation des sexes et des genres, aspects biologiques*. 2008.
28. ANSES, *Bisphénol A*. 2015.
29. López-Carrillo, L., et al., *Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico*. *Environ Health Perspect*. 2010.
30. Özen, S. and F. Darcan, *Effects of Environmental Endocrine Disruptors on Pubertal Development*. 2011.
31. Fénichel, P., F. Brucker-Davis, and N. Chevalier, *The history of Distilbène (diethylstilbestrol) told to grandchildren - the transgenerational effect*. 2015.
32. Saillenfait, A.M. and A. Laudet-Hesbert, *Phthalates (II)*. EMC-Toxicologie Pathologie ELSEVIER.
33. Nohynek, G.J., et al., *Endocrine disruption: Fact or urban legend?* . Science direct 2013.
34. Commission Européenne, *Opinion on Phthalates in cosmetic products*. 2007.

35. Witorsch, R.J. and J.A. Thomas, *Personal care products and endocrine disruption: A critical review of the literature*. Critical Reviews in Toxicology, 2010.
36. Schlumpf, M., et al., *In Vitro and in Vivo Estrogenicity of UV Screens*. 2001.
37. Schauer, M.D., et al., *Kinetics of 3-(4-methylbenzylidene)camphor in rats and humans after dermal application*. Science direct, 2006.
38. Commission Européenne, *OPINION ON 4-Methylbenzylidene camphor (4-MBC)* 2008.
39. ANSM, *Evaluation du risque lié à l'utilisation du 4-méthylbenzylidene camphor dans les produits cosmétiques* 2012.
40. OISHI, S., *Effects of butylparaben on the male reproductive system in rats*. 2001.
41. Hoberman, A.M., et al., *Lack of Effect of Butylparaben and Methylparaben on the Reproductive System in Male Rats*. 2008.
42. JANJUA, N.R., et al., *Systemic Uptake of Diethyl Phthalate, Dibutyl Phthalate, and Butyl Paraben Following Whole-Body Topical Application and Reproductive and Thyroid Hormone Levels in Humans*. 2007.
43. CIR, *Final amended report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, isopropylparaben, butyl paraben, isobutylparaben and benzylparaben as used in cosmetic products*. International journal of toxicology, 2008.
44. Commission Européenne, *OPINION ON Parabens* 2010.
45. Commission Européenne, *Stratégie communautaire concernant les perturbateurs endocriniens*. 1999.
46. Ministère de l'écologie, d.d.d.e.d.l.é., *Règlement n° 793/93/CEE du 23/03/93 concernant l'évaluation et le contrôle des risques présentés par les substances existantes*. 1993.
47. Communauté Économique Européenne, *DIRECTIVE DU CONSEIL du 27 juin 1967 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses (67/548/CEE)*. 1967.
48. Client Earth, *REACH registration and endocrine disrupting chemicals*. 2013.
49. Parlement Européen, *Résolution du Parlement européen du 14 Mars 2013 sur la protection de la santé publique de perturbateurs endocriniens*. 2013.
50. NIH, *TOX 21 Operational Model*.
51. Browne, P., et al., *Screening Chemicals for Estrogen Receptor Bioactivity Using a Computational Model*. 2015.
52. FDA, *Endocrine Disruptor Knowledge Base*. 2015.

Résumé

Les perturbateurs endocriniens sont des substances qui engendrent des effets délétères sur le système endocrinien. On les retrouve dans de très nombreux objets du quotidien : cosmétiques, pesticides, peintures, automobiles...

Ces substances ne sont pas définies officiellement, et aucune méthode pour les quantifier n'a été donnée. La plupart des études qui définissent des substances comme perturbateurs pour le système endocrinien se base sur des analyses par injections ou ingestions à fortes doses chez la souris. Cependant chez l'Homme et en applications cutanées, les résultats ne semblent pas si alarmants ou inquiétants.

Étant donné que les perturbateurs endocriniens suspectés sont présents dans beaucoup d'objets, il existe des risques d'effets cumulatifs et d'effets cocktail sur le système endocrinien. Or, la plupart des études ne prennent pas en compte l'exposition globale de l'homme à ces substances. Il est donc très compliqué, voir même impossible d'accuser un produit qui contiendrait des perturbateurs endocriniens d'être responsable de la totalité des effets qu'on pourrait observer.

Enfin il faut être conscient que ces perturbateurs n'ont pas toujours une connotation négative puisque le soleil, nos émotions, et même lorsqu'on pratique une activité sportive, notre corps libère des hormones qui perturbent notre métabolisme.

Abstract

Endocrine disruptors are substances which cause deleterious effects on the endocrine system. They are found in many everyday items: cosmetics, pesticides, paint, automotive ...

These substances are not officially defined, and no method to quantify was given. Most of the studies that defines substances such as endocrine disruptors for the system is based on analyzes by injection or ingestion of high dose in mice. However in humans and on skin applications, the results do not seem so alarming or disturbing.

Since the suspected endocrine disruptors are present in many object, there are risks of cumulative effects and effects on the cocktail endocrine system. However, most studies do not take into account the overall exposure of humans to these substances. So it is very complicated, even impossible to accuse a product that would contain endocrine disruptors to be responsible for all effects one might observe.

Finally, we must be aware that endocrine disruptors do not always have a negative connotation since the sun, our emotions, and even when practicing a sport, our body releases hormones that disturbed our metabolism.