



Université de Poitiers
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2023

Thèse N°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)

Présentée et soutenue publiquement

Le 3 Juillet 2023 à POITIERS

Par **Monsieur CHARTIER Aurélien**

Né le 01/10/1994

**Perturbateurs endocriniens dans les médicaments : État des lieux
en officine**

Composition du jury :

Président : Madame RABOUAN Sylvie, Professeur des Universités

Membre : Monsieur GUILLET Thibault, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur BINSON Guillaume, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier



Université de Poitiers
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2023

Thèse N°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)

Présentée et soutenue publiquement

Le 3 Juillet 2023 à POITIERS

Par **Monsieur CHARTIER Aurélien**

Né le 01/10/1994

**Perturbateurs endocriniens dans les médicaments : État des lieux
en officine**

Composition du jury :

Président : Madame RABOUAN Sylvie, Professeur des Universités

Membre : Monsieur GUILLET Thibault, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur BINSON Guillaume, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier



LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2022 – 2023

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapie
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Remerciements

Aux membres du Jury,

À **Madame la Professeur Sylvie Rabouan**, merci d'avoir accepté de présider mon jury. Je tenais également à vous remercier pour votre gentillesse et pour votre disponibilité tout au long de ces études, ainsi que pour la qualité de vos enseignements.

À **Monsieur le Docteur Guillaume Binson**, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Un grand merci pour les conseils que vous m'avez apportés tout au long de ce travail. Merci également pour la qualité de vos enseignements tout au long de ces études.

Un grand merci à **Monsieur le Docteur Thibault Guillet** d'avoir accepté d'être membre de mon jury. En plus d'être un excellent pharmacien, tu es aussi un excellent ami, et j'espère que nous vivrons encore de nombreux bons moments comme nous avons pu le faire durant ces longues études.

À ma famille,

À **mes parents**, je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi. Merci pour votre dévouement, vos sacrifices et votre soutien indéfectible dont vous avez fait preuve tout au long de ma vie pour que je réussisse. Merci de m'avoir poussé à donner le meilleur de moi-même durant ces longues études.

À **Mamie Jeanine**, un énorme merci pour tout ce que tu as fait. Tu as toujours été là et sans toi je ne serais jamais arrivé là où je suis aujourd'hui. Merci pour tout ce que tu fais pour ta famille au quotidien, je te dois beaucoup. Merci pour tout.

À **Mamie Jeannette**, merci beaucoup pour toutes ces discussions et ces conseils que tu m'as apportés. Merci de m'avoir autant soutenu pour écrire cette thèse et d'avoir toujours cru en mes capacités.

À **mon frère**, merci d'avoir toujours été là pour moi dans les bons moments comme les moins bons et d'avoir toujours cru en moi. Tu ne m'as jamais laissé tomber. Je suis fier de la relation que l'on a aujourd'hui.

À mes **oncles/tantes**, à **Amélie, Céline, Thomas**, merci pour votre soutien et pour tous les bons moments que l'on a passés et que l'on passera ensemble.

À **Léa Maupetit**, merci pour ton aide si importante, pour ton soutien sans faille et pour tout l'amour dont tu as fait preuve à mon égard durant la fin de mes études et dans la vie. Merci pour ta patience, ta force, ton courage et ta compréhension. Merci pour ton écoute. Je suis heureux de partager ma vie à tes côtés avec **Jojo** et je suis fier de tout ce que tu accomplis, ainsi que de la personne que tu es devenue aujourd'hui. Je t'aime.

À mes amis,

À **mes amis que j'ai rencontrés à la Fac et à Poitiers**, merci de m'avoir toujours soutenu durant ces études et de m'avoir réconforté dans les moments difficiles. Merci pour tous les moments que nous avons passés ensemble, et pour tous ceux que nous partageons encore aujourd'hui. Je ne vous oublierai jamais.

À **mes amis de La Rochelle**, qui malgré la distance sont toujours restés présents. Merci pour toutes ces soirées passées ensemble, ces fous rires, ces sorties ... Merci d'avoir contribué à rendre ces études plus agréables, et de m'avoir permis de me vider la tête quand il le fallait. Merci d'être présents dans ma vie.

À ceux qui ont contribué à cette thèse

À **l'Union Régionale des Professionnels de Santé de Nouvelle-Aquitaine**, merci d'avoir accepté de diffuser mon questionnaire.

À Mme **Isabelle Baffoux**, merci d'avoir pris le temps de lire ma thèse et pour vos conseils.

À ceux qui ont contribué à me faire aimer la pharmacie d'officine

À **toute l'équipe de la pharmacie de Rompsay**, merci pour votre accueil, pour la bonne humeur et pour tout le savoir que vous m'avez apporté.

Plan de la thèse

Liste des abréviations.....	8
Liste des figures	10
Liste des tableaux	11
I - Introduction.....	12
II - Perturbateurs endocriniens	13
A - Généralités sur les perturbateurs endocriniens	13
1 - Système endocrinien	13
2 - Les perturbateurs endocriniens.....	14
3 - Sources d'exposition aux perturbateurs endocriniens.....	16
4 - Voies d'exposition aux perturbateurs endocriniens.....	16
5 - Effets des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine	17
6 - Mécanisme d'action des PE	18
6.1 - Effets transgénérationnels et mécanismes épigénétiques.....	18
6.2 - L'effet cocktail.....	19
6.3 - Faible dose et relation dose-effets non monotone	20
6.4 - Fenêtre de vulnérabilité ou période critique d'exposition	21
7 - Cadre réglementaire des produits chimiques	22
7.1 - Règlement REACH	22
7.2 - Règlement CLP	23
8 - Actualités	23
8.1 - SNPE 1	23
8.2 - SNPE 2	23
B - Les parabènes	24
1 - Définition et caractéristiques physicochimiques.....	24
2 - Toxicocinétique : absorption, métabolisme et élimination.....	25
2.1 - Absorption et distribution dans l'organisme	25
2.2 - Métabolisation et élimination	26
3 - Parabènes et effets sur la santé humaine	26
3.1 - Effets perturbateurs endocriniens.....	26
3.2 - Effets allergisants	27
4 - Où peut-on les trouver ?.....	27
4.1 - Cosmétiques.....	28
4.2 - Alimentation	28
4.3 - Médicaments	29
5 - Réglementation.....	29
C - Les Phtalates	30
1 - Définition et structure chimique	30
2 - Toxicocinétique.....	31
2.1 - Toxicocinétique générale des phtalates	31
2.2 - DEP	32
2.3 - DBP	32
2.4 - CAP, HPMPC et PVAP	32
3 - Phtalates et effets sur la santé humaine	33
3.1 - DEP	33
3.2 - DBP	34
3.3 - PVAP	34
3.4 - CAP et HPMCP	34
D - Perturbateurs endocriniens dans les médicaments.....	35

1 - Généralités.....	35
2 - Phtalates et Parabènes : Quelles utilités dans les médicaments ?.....	36
2.1 - Parabènes.....	36
2.2 - Phtalates	36
3 - Actualités et recommandations de l'Académie nationale de Pharmacie et des autorités de santé	37
3.1 - Le Monde (2011)	37
3.2 - ANSM (2013)	37
3.3 - Académie nationale de Pharmacie (2013).....	38
3.4 - Agence européenne du médicament (2014-2015).....	39
3.5 - Décret n°2021-1110 (2022).....	40
III - Médicaments commercialisés contenant des parabènes et des phtalates à partir de la base de données Thériaque	41
A - Objectif.....	41
B - Matériel et méthode	41
1 - Médicaments contenant des parabènes (annexe 1)	41
1.1 - Voie orale	42
1.2 - Voie cutanée	43
1.3 - Voie nasale	43
1.4 - Voie ophtalmique.....	43
1.5 - Voie rectale	44
1.6 - Voie vaginale	44
1.7 - Voie injectable.....	44
1.8 - Voie buccale	44
1.9 - Voie urétrale	44
2 - Médicaments contenant des phtalates (annexe 2)	45
2.1 - Voie orale	45
2.2 - Voie cutanée	45
2.3 - Voie rectale	46
3 - Discussion	46
4 - Conclusion.....	46
IV - Alternatives possibles aux médicaments contenant des perturbateurs endocriniens à l'officine et rôle du pharmacien	47
A - Médicaments à prescription facultative	47
1 - Choisir le bon conditionnement	47
2 - Changer les habitudes.....	47
3 - Proposer des alternatives en conseil pour le traitement des pathologies bénignes	48
B - Médicaments à prescription obligatoire	49
1 - Forme galénique	49
2 - Changer de laboratoire	49
3 - Proposer des alternatives au prescripteur	50
C - Rôle du pharmacien.....	50
V - Enquête sur les perturbateurs endocriniens dans les médicaments auprès des personnes travaillant en officine.....	51
A - Objectif de l'enquête.....	51
B - Matériel et méthode	51
1 - Type d'enquête	51
2 - Questionnaire	51
3 - Population visée.....	52
4 - Moyens	52

C - Résultats	53
1 - Socio-démographique.....	53
1.1 - Sexe	53
1.2 - Âge	53
1.3 - Statut professionnel.....	54
1.4 - Ancienneté dans la pharmacie.....	54
1.5 - Localisation de la pharmacie.....	55
2 - Généralités sur les perturbateurs endocriniens.....	55
2.1 - Sensibilisation aux PE.....	55
2.2 - Cadres de la sensibilisation aux PE	56
2.3 - Connaissance de la définition des perturbateurs endocriniens	56
2.4 - Périodes d'expositions critiques aux PE.....	57
2.5 - Pathologies soupçonnées d'être causées par l'exposition aux PE	58
2.6 - Relation dose-effet.....	59
2.7 - Sources de perturbateurs endocriniens	60
2.8 - Évaluation de la connaissance de quelques perturbateurs endocriniens	60
3 - Les médicaments contenant des perturbateurs endocriniens.....	62
3.1 - Généralités	62
3.2 - Ordonnance facultative	67
3.3 - Ordonnance obligatoire	68
4 - Partie personnelle.....	71
4.1 - Opinion sur les alternatives aux médicaments contenant des perturbateurs endocriniens	71
4.2 - Référencement de médicaments sans PE.....	72
4.3 - Rôle concernant les PE en tant que professionnel de santé	73
4.4 - Formation de sensibilisation sur les perturbateurs endocriniens dans les médicaments	74
D - Discussion.....	75
1 - Avantages et limites de l'enquête	75
2 - Une forte sensibilisation de la population officinale aux PE en général	75
3 - Les perturbateurs endocriniens dans les médicaments : un sujet à approfondir	76
4 - Les alternatives aux médicaments contenant des perturbateurs endocriniens.....	76
4.1 - Ordonnance facultative	76
4.2 - Ordonnance obligatoire	77
4.3 - Opinion générale sur les alternatives aux médicaments contenant des PE.....	78
5 - Des rôles importants du pharmacien et de son équipe concernant les PE.....	79
6 - Un besoin de formation	79
E - Conclusion de l'enquête.....	80
VI - Conclusion générale	81
<i>Annexe 1 : Liste des médicaments contenant des parabènes d'après Thériaque et classement par voie d'administration.....</i>	82
<i>Annexe 2 : Liste de médicaments contenant des phtalates d'après Thériaque et classement par voie d'administration.....</i>	86
<i>Annexe 3 : Questionnaire</i>	88
<i>Résumé.....</i>	105

Liste des abréviations

2, 4-D : Acide 2,4-dichlorophénoxyacétique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARN : Acide ribonucléique

ARS : Agence régionale de santé

BBP : Benzylbutylphtalate

BPA : Bisphénol A

BuP : Butylparabène

CAP : Acétate phtalate de cellulose

CLP : Classification, Labelling, Packaging

CRAT : Centre de référence sur les agents tératogènes

DEP : Phtalate de diéthyle

DBP : Dibutylphtalate

DEHP : Diéthylhexylphtalate

DDE : Dichlorodiphényldichloroéthylène

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane

DiNP : Diisononyl phtalate

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

EMA : Agence européenne du médicament

EtP : Éthylparabène

FEN : Fenvalérate

HBCCD : Hexabromocyclododécane

HCB : Hexachlorobenzène

HPMCP : Phtalate d'hypromellose

LOAEL : Low Observed Adverse Effect Level

MeP : Méthylparabène

MOOC : Massive open online course

NHANES : National Health and Nutrition Survey

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level

OMS : Organisation mondiale de la santé

PBB : Polybromobiphényle

PBDE : Polybromodiphényléther

PCB : Polychlorobiphényle

PCDD : Polychlorodibenzodioxine

PCDF : Polychlorodibenzofurane

PE : Perturbateurs endocriniens

PFCA : Acide perfluorocarboxylique

PFOS : Acide perfluorooctanesulfonique

PHBA : Acide parahydroxybenzoïque

PrP : Propylparabène

PVAP : Phtalate de polyvinyle

PXR : Pregnane X receptor

REACH : Registration, Evaluation, Authorization and restriction of CHemicals

RGO : Reflux gastro-œsophagien

SCCP : Paraffine à courte chaîne chlorée

SNPE : Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

T3 : Triiodothyronine

T4 : Thyroxine

THM : Tiophanate-méthyle

TNC : Trans-nonachlore

URPS : Union régionale des professionnels de santé

Liste des figures

Figure 1 : Principales glandes et hormones du système endocrinien. Image traduite à partir de (3)	13
Figure 2 : Exemples de relations dose-effets non monotones avec dans l'ordre de gauche à droite une courbe en U inversée, une courbe en U, et une courbe avec plusieurs U (25)	20
Figure 3 : Formule générale des parabènes (R représente un groupe alkyle) (40)	24
Figure 4 : Formule générale d'un phtalate (60)	30
Figure 5 : Proportions des médicaments contenant du parabène en fonction de leur voie d'administration	42
Figure 6 : Proportions des médicaments contenant des phtalates en fonction de leur voie d'administration	45
Figure 7 : Catégories d'âge des répondants (N=42).....	53
Figure 8 : Statut professionnel des répondants (N=42)	54
Figure 9 : Ancienneté dans la pharmacie des répondants (N=42).....	54
Figure 10 : Localisation de la pharmacie des répondants (N=42).....	55
Figure 11 : Sensibilisation aux PE	55
Figure 12 : Cadre de la sensibilisation aux PE	56
Figure 13 : Connaissance de la définition des perturbateurs endocriniens	56
Figure 14 : Définition des perturbateurs endocriniens (N=42).....	57
Figure 15 : Périodes d'expositions critiques aux PE.....	57
Figure 16 : Pathologies soupçonnées d'être causées par les PE.....	58
Figure 17 : Existence d'une relation dose-effet concernant les PE.....	59
Figure 18 : Courbe décrivant l'évolution d'un perturbateur endocrinien en fonction de la dose (N=42)	59
Figure 19 : Sources d'exposition aux PE.....	60
Figure 20 : Confrontation à la présence des PE	61
Figure 21 : Perturbateurs endocriniens rencontrés.....	61
Figure 22 : Existence des perturbateurs endocriniens dans les médicaments.....	62
Figure 23 : Intérêt porté sur le sujet des perturbateurs endocriniens dans les médicaments	63
Figure 24 : Avis des répondants concernant la prise en compte des perturbateurs endocriniens dans les médicaments dans un arbre décisionnel de traitements d'une maladie (N=42).....	65
Figure 25 : Rapport bénéfice/risque de l'utilisation d'un médicament contenant des PE dans un traitement ponctuel	66
Figure 26 : Rapport bénéfice/risque de l'utilisation d'un médicament contenant des PE dans un traitement chronique	66
Figure 27 : Raisons du référencement des médicaments sans ordonnance obligatoire.....	68
Figure 28 : Raisons de substitutions des médicaments sur ordonnance contenant des PE, par des alternatives sans PE (N=41)	70
Figure 29 : Référencement de médicaments sans PE.....	72
Figure 30 : Changements effectués (N=13).....	73

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classement de perturbateurs endocriniens en fonction de leur persistance dans l'environnement et de leur bioaccumulation (non exhaustif) (3)	15
Tableau 2 : Description des principaux parabènes	25
Tableau 3 : Description des phtalates entrant dans la composition des médicaments selon l'ANSM.....	31
Tableau 4 : Connaissance des perturbateurs endocriniens	60
Tableau 5 : Présence de perturbateurs endocriniens dans les médicaments	63
Tableau 6 : Référencement et existence d'alternative des médicaments à ordonnance facultative (N=42).....	67
Tableau 7 : Référencement et existence d'alternative des médicaments à ordonnance obligatoire (N=42)	69

I - Introduction

Les perturbateurs endocriniens (PE) ont une histoire assez récente. En effet, c'est à partir des années 1950 que les PE ont commencé à susciter l'intérêt des chercheurs.

En 1962, une biologiste américaine nommée Rachel Carson fut une des premières à lancer l'alerte concernant des substances nocives pour l'environnement, à travers la publication de son livre *Printemps Silencieux*. Elle va relier la diminution de la résistance des coquilles des oiseaux à l'utilisation d'un pesticide, le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), beaucoup utilisé à l'époque dans l'agriculture. Cela conduira par la suite à l'interdiction de ce pesticide aux États-Unis.

Le terme de perturbateurs endocriniens fut quant à lui utilisé pour la première fois en juillet 1991 pendant la conférence de Wingspread aux USA, grâce à l'initiative de Theo Colborn, une zoologiste américaine. (1)

Concernant les médicaments, l'utilisation d'excipients pouvant perturber la fonction endocrinienne chez l'Homme est assez ancienne. En effet, les parabènes utilisés pour leurs propriétés antibactériennes et antifongiques, et les phtalates utilisés pour leurs propriétés plastifiantes, sont employés dans la formulation des médicaments depuis des décennies. Au-delà de leur utilisation dans l'industrie pharmaceutique, les molécules appartenant à ces deux familles chimiques peuvent également être retrouvées dans les cosmétiques ou l'alimentation. Ceci a donc pour effet d'entraîner une très forte exposition de la population à ces substances.

En conséquence, de nombreuses études sur les animaux et dans une moindre mesure sur l'Homme sont réalisées depuis les années 1990. Elles montrent des effets nocifs pour la santé, principalement sur le développement et la fertilité. Les parabènes et les phtalates sont donc classés parmi les perturbateurs endocriniens, au même titre que le bisphénol A ou le plomb par exemple.

Nous allons donc voir dans un premier temps quelques généralités sur les perturbateurs endocriniens. Nous étudierons ensuite plus particulièrement les phtalates et les parabènes, deux perturbateurs endocriniens que l'on peut retrouver dans les médicaments. Dans un troisième temps, nous identifierons les médicaments commercialisés en France contenant des parabènes et des phtalates et nous développerons quelques idées d'alternatives envisageables à ces médicaments applicables à l'officine. Nous terminerons enfin par une enquête destinée aux personnes travaillant en pharmacie d'officine et portant sur les perturbateurs endocriniens dans les médicaments.

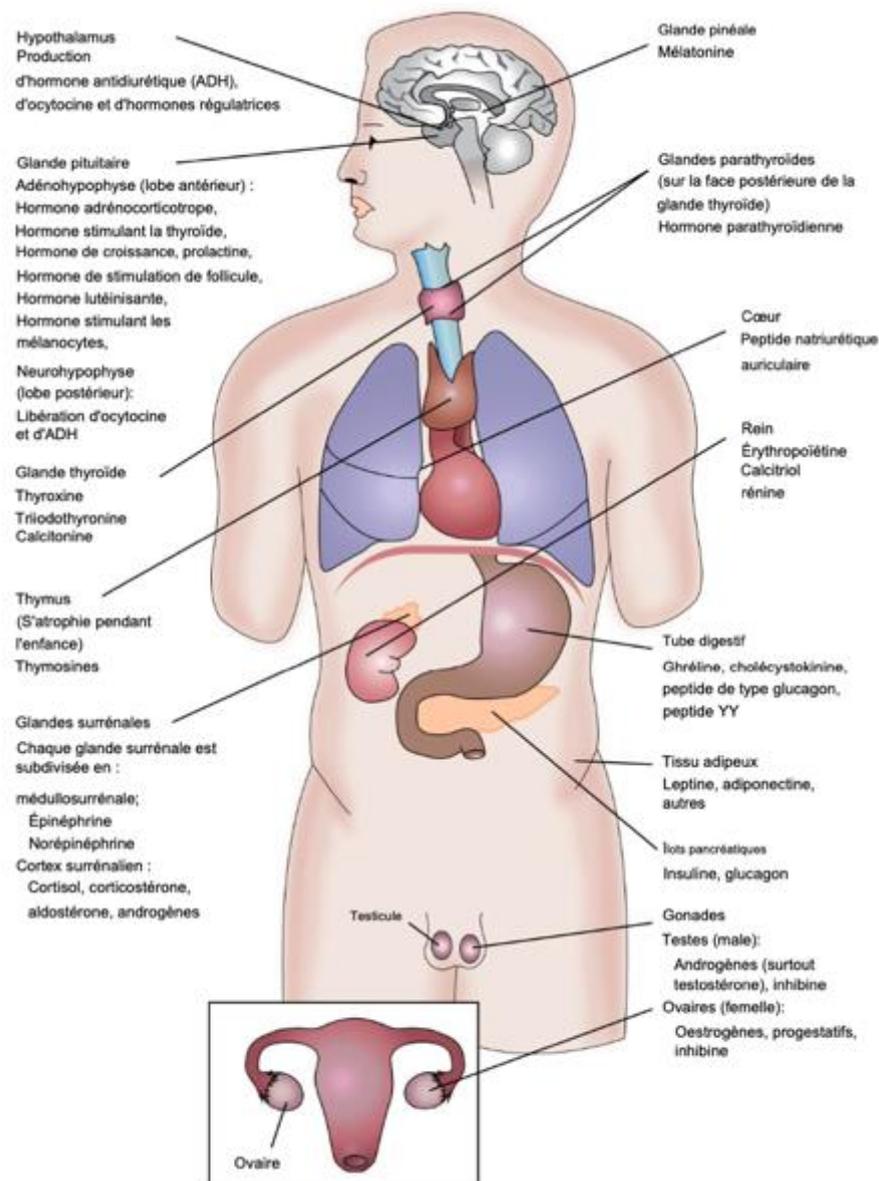
II - Perturbateurs endocriniens

A - Généralités sur les perturbateurs endocriniens

1 - Système endocrinien

Le système endocrinien est un des deux grands systèmes de communication de l'organisme avec le système nerveux. Il joue un rôle indispensable dans le développement, la réalisation de grandes fonctions physiologiques ainsi que dans le maintien du milieu intérieur relativement constant. Il est composé d'organes sécréteurs (Figure 1). Ce sont des glandes endocrines qui vont synthétiser et libérer des hormones directement dans le sang, pour ensuite se distribuer dans l'organisme.

Figure 1 : Principales glandes et hormones du système endocrinien. Image traduite à partir de (2)



Ces hormones peuvent être de différentes natures :

- Des peptides de tailles différentes (Insuline, glucagon, hormone de croissance, ...)
- Des stéroïdes (Testostérone, œstrogène ...)
- Des dérivés d'acides aminés (3)

Le système endocrinien est indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. Ces hormones se comportent comme des « messagers chimiques » et se distribuent via l'appareil circulatoire dans toutes les zones du corps. Elles ont plusieurs fonctions :

- Permettre une bonne croissance et un bon développement
- Réguler le métabolisme
- Réguler les pulsions et les humeurs
- Produire le lait maternel après la naissance
- Etc. (4)

Le système endocrinien est donc fragile et, s'il est altéré, cela peut entraîner des problèmes de santé.

2 - Les perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens ont connu de nombreuses définitions diverses et variées.

La plus simple est donnée par l'OMS en 2002, puis mise à jour en 2012 : « Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances qui altère les fonctions du système endocrinien, et de ce fait, induit des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou de (sous-)populations. » (5)

L'UE s'est intéressée aux PE car ils sont reconnus comme dangereux pour la santé par l'OMS. Elle a donc défini des critères pour identifier et classer les perturbateurs endocriniens. Il faut démontrer que :

- La molécule produit un effet négatif sur la santé
- Cet effet négatif provient de son mode d'action
- Ce mode d'action altère la régulation du système hormonal (6)

Il existe différentes manières de classer les perturbateurs endocriniens. Ici, on les différenciera en fonction de leur persistance dans l'environnement et leur capacité à s'accumuler dans un organisme vivant (bioaccumulation). (Tableau 1)

Tableau 1 : Classement de perturbateurs endocriniens en fonction de leur persistance dans l'environnement et de leur bioaccumulation (non exhaustif) (2)

Classification	Exemples de perturbateurs endocriniens
Substances chimiques halogénées persistantes dans l'environnement et bioaccumulables	
Polluants organiques persistants	PCDD/PCDF, PCB, HCB, PFOS, PBDE, PBB, Chlordane, Mirex, Toxaphène, DDT/DDE, Lindane, Endosulfan
Autres substances	HBCDD, SCCP, PFCA, Octachlorostyrène, PCB méthylsulfones
Substances chimiques avec une plus faible persistance dans l'environnement et avec une plus faible bioaccumulation	
Plastifiants et autres additifs des matériaux et des marchandises	Esters de phtalate (DEHP, BBP, DBP, DiNP), Phosphate de triphényle, Adipate de bis(2-éthylhexyle), n-Butylbenzène, Triclocarban, Hydroxyanisole butylé
Substances chimiques aromatiques polycycliques	Benzo(a)pyrène, Benzo(a)anthracène, Pyrène, Anthracène
Substances chimiques phénoliques halogénées	2,4-Dichlorophénol, Pentachlorophénol, Hydroxy-PCB, Hydroxy-PBDE, Tétrabromobisphénol A, 2,4,6-Tribromophénol, Triclosan
Substances chimiques phénoliques non halogénées	Bisphénol A, Bisphénol F, Bisphénol S, Nonylphénol, Octylphénol, Résorcinol
Produits phytosanitaires, médicaments et produits cosmétiques	
Produits phytosanitaires courants	2,4-D, Atrazine, Carbaryl, Malathion, Mancozeb, Vinclozolin, Prochloraz, Procymidone, Chlorpyrifos, Fénitrothion, Linuron
Médicaments, facteurs de croissance et produits cosmétiques	Actifs endocriniens (diéthylstilbestrol, éthinylestradiol, fen tamoxi, lévonorgestrel), inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS ; par exemple, fluoxétine), flutamide, 4-méthylbenzylidène camphre, octyl-methoxycinnamate, parabènes, méthylsiloxanes cycliques (D4, D5, D6), galaxolide, camphre de 3-benzylidène
Autres substances	
Métaux et substances chimiques organométalliques	Arsenic, Cadmium, Plomb, Mercure, Méthylmercure, Tributylétain, Triphénylétain
Hormones	17 β -Estradiol, Estrone, Testostérone

3 - Sources d'exposition aux perturbateurs endocriniens

Il existe de multiples substances considérées comme des perturbateurs endocriniens qui sont d'origines diverses. (Cf. Tableau 1) Elles peuvent être d'origine synthétique ou naturelle. (7)

Les sources les plus importantes de perturbateurs endocriniens sont les produits chimiques et les sous-produits industriels. On peut considérer qu'il existe à l'heure actuelle plus d'un millier de produits chimiques de différentes natures. La population est donc en permanence exposée à de faibles doses de PE qui varient en fonction de la source d'exposition, des propriétés physico-chimiques des PE ainsi que de leur pharmacocinétique. (7)

La population la plus à risque d'exposition aux PE est celle exposée dans son milieu professionnel. En effet, cette population cumule à la fois les risques d'exposition aux PE dans leur vie quotidienne, mais aussi sur leur lieu de travail. Cela concerne de nombreux secteurs professionnels, avec par exemple les agriculteurs utilisant des pesticides ou les ouvriers de l'industrie pharmaceutique travaillant sur certaines chaînes de fabrication. (8)

4 - Voies d'exposition aux perturbateurs endocriniens

Les PE peuvent pénétrer dans l'organisme par l'intermédiaire de cinq voies principales (9) :

- Par voie inhalée : Il s'agit de l'absorption d'un gaz, d'une particule, ou d'une microgouttelette contenant des PE par la respiration. Cela peut concerner les émanations de peinture, les vapeurs de produits d'entretien, les cosmétiques, les pesticides, etc.
- Par ingestion : Avaler un PE qui agira par voie digestive, en buvant de l'eau contaminée, à travers l'alimentation contenant des pesticides, les médicaments, etc.
- Pénétration cutanée : L'absorption des PE se fait par la peau. Elle est due à l'utilisation des produits cosmétiques, des médicaments, aux produits chimiques contenus dans les vêtements, etc.
- Voie parentérale : Elle se définit par l'injection de substance dans l'organisme contenant des PE par une autre voie que la voie digestive. Il s'agit généralement d'injection intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée. L'exposition se fait principalement par l'intermédiaire des dispositifs médicaux ou des médicaments.
- Voie fœto-placentaire et allaitement.

5 - Effets des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine

Il existe peu d'études permettant d'établir un lien causal clair entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et la survenue de maladie(s) chez l'Homme. Les effets ont en réalité été majoritairement observés chez les animaux. Il est néanmoins important de rester prudent à leur égard. (10)

Voici une liste d'affections dont l'origine serait l'exposition aux perturbateurs endocriniens (9) (10):

- Anomalies du système reproducteur masculin :
 - Baisse de la qualité du sperme (diminution de la quantité de spermatozoïdes, altération de leur qualité, ...)
 - Malformations de l'appareil urogénital (cryptorchidies, hypospadias)
 - Baisse de la fertilité (Diminution de la production de testostérone et de la qualité du sperme)

- Anomalies du système reproducteur féminin :
 - Endométriose
 - Puberté précoce
 - Anomalie ovarienne (Syndrome des ovaires polykystiques)
 - Baisse de la fertilité

- Cancers hormono-dépendants :
 - Tumeurs et cancers du sein
 - Cancer de l'utérus
 - Cancer des ovaires
 - Cancer des testicules
 - Cancer de la prostate

- Anomalie du métabolisme et du développement
 - Faible poids de naissance
 - Prématurité
 - Maladies cardiovasculaires (Pathologies coronariennes, Hypertension artérielle)
 - Altérations du développement nerveux (hyperactivité, autisme, réduction du QI chez l'enfant)
 - Atteinte du système nerveux (Alzheimer, Parkinson)
 - Troubles métaboliques et maladies de la nutrition (obésité, diabète)

- Autres effets
 - Asthme
 - Déficit immunitaire
 - Perturbation du système immunitaire

6 - Mécanismes d'action des PE

Les perturbateurs endocriniens vont agir en perturbant le système hormonal, empêchant ainsi son rôle de régulation. (11)

Plusieurs mécanismes d'action peuvent être utilisés par les PE :

- En se fixant sur le récepteur des hormones naturelles pour empêcher la transmission du signal hormonal
- En imitant l'action d'une hormone naturelle
- En modifiant le mécanisme de production, de dégradation ou de régulation des hormones ou des récepteurs
- En perturbant le transport d'une hormone dans l'organisme (12)

Les PE peuvent exercer une action par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes simultanés, à travers les voies de signalisations génomiques (récepteurs nucléaires) ou membranaires (récepteurs membranaires). (9)

La majorité des effets nocifs des PE décrits dans la littérature scientifique sont attribués aux récepteurs nucléaires. On pourra citer :

- Les récepteurs aux œstrogènes (ER α et ER β)
- Le récepteur aux androgènes (AR)
- Le récepteur orphelin *Pregnan X Receptor* (PXR)
- Le récepteur orphelin *Estrogen Related Receptor γ* (ERR γ)
- Les récepteurs aux hormones thyroïdiennes (TR α et TR β)
- Les récepteurs X des rétinoïdes (RXR α , RXR β et RXR γ)
- Les récepteurs activés par les proliférateurs des peroxysomes α et γ (PPAR α et PPAR γ) (13)

Enfin, les PE vont présenter certaines caractéristiques, qui vont rendre difficile leur étude ainsi que l'évaluation de leurs effets nocifs. Ces caractéristiques sont :

- Les effets transgénérationnels et les mécanismes épigénétiques
- L'effet cocktail
- Faible dose et relation dose-effets non monotone
- Fenêtre de vulnérabilité ou période critique d'exposition

6.1 - Effets transgénérationnels et mécanismes épigénétiques

Les PE peuvent entraîner des effets épigénétiques et une transmission des maladies de manière transgénérationnelle.

C'est ce que l'on a pu observer dans les années 1970 avec le Distilbène® (diéthylstilbestrol). Il s'agit d'une hormone oestrogénique de synthèse, prescrite pour prévenir les fausses couches chez les femmes enceintes. (1) Il a fallu attendre 1971 aux États-Unis et 1977 en France pour qu'il soit contre-indiqué chez la femme enceinte. (14) Des années après la grossesse, les filles des femmes traitées par le Distilbène® présentaient un risque accru d'adénocarcinome du vagin à cellules claires et d'infertilité. Les effets nocifs se sont même transmis à la 3^e génération, également chez les garçons où on a pu observer un nombre plus élevé que la normale d'hypospadias. (16)

On a pu également observer cette transmission transgénérationnelle avec d'autres molécules comme le BPA. L'exposition aux BPA chez des souris in utero a réduit leur capacité à obtenir une grossesse, augmenté l'âge de la puberté et diminué la capacité de celle-ci à amener une grossesse à terme, tout cela de manière transgénérationnelle. (16)

Cette transmission des effets nocifs sur plusieurs générations s'explique par des modifications au niveau de l'épigénome. Il s'agit de la modification de l'expression des gènes, sans en affecter la séquence. Les effets nocifs sont donc à long terme.

Une étude a montré que l'exposition au méthoxychlore (un estrogène-like) ou à la vinclozoline (un anti-androgène) in utero chez des rats a entraîné chez leurs descendants mâles un sperme de qualité diminué et une augmentation de l'apoptose de cellules germinales post-méiose. Ces effets sont dus à des modifications épigénétiques de la région promotrice de gènes qui sont exprimés par les spermatozoïdes. Ces modifications se sont transmises jusqu'à la cinquième génération uniquement par les mâles qui n'ont donc jamais été exposés aux PE hormis les mâles de 2^e génération. (17)

Une autre étude s'est intéressée à l'exposition néonatale aux perturbateurs endocriniens oestrogéniques, qui pourraient entraîner l'infertilité masculine en modifiant l'expression d'ARN non codants impliqués dans l'épigénétique. Des rats mâles ont été exposés à l'estradiol benzoate les 5 premiers jours de leur vie et ont développé une hypospermatogénèse/infertilité liée à une augmentation de l'apoptose des cellules germinales post-méiotiques. Cette altération de l'expression des ARN non codants était liée à une diminution de l'expression de protéines anti-apoptotiques. Ces résultats suggèrent que l'exposition périnatale à un perturbateur endocrinien oestrogénique peut entraîner une infertilité chez l'adulte par le biais de l'altération des voies de signalisation épigénétiques. (18)

Les microARNs pourraient jouer un rôle important dans ces mécanismes, mais il reste à faire la lumière sur leurs modes d'action qui restent pour le moment incompris. (19)

6.2 - L'effet cocktail

L'être humain est exposé au quotidien à un grand nombre de perturbateurs endocriniens. Ce mélange pourrait donc voir les effets des PE qui les composent agir de manière synergique, et donc augmenter leurs conséquences nocives sur la santé. (20)

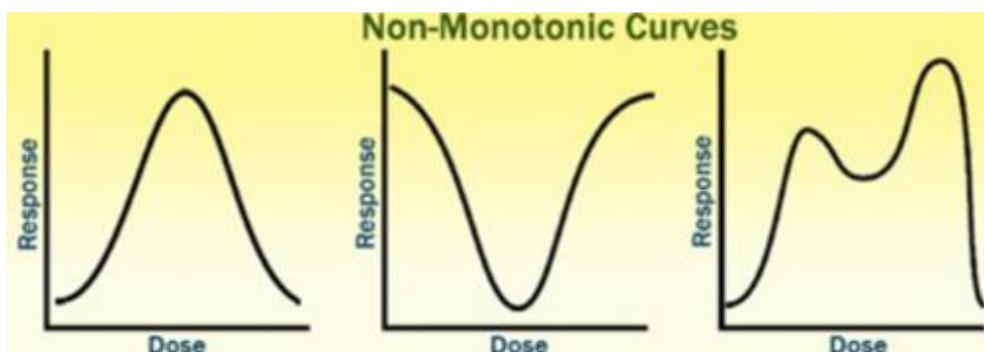
Une étude publiée en 2015 a testé une quarantaine de molécules et effectué plusieurs centaines de combinaisons. Elle a montré que 2 molécules, le 17 α -éthynilestradiol et le TNC, peuvent agir simultanément sur le même récepteur cellulaire, le récepteur PXR. Ces 2 molécules sont faiblement actives si on les prend individuellement, mais peuvent induire une toxicité en agissant simultanément de cette manière. (21)

Une autre étude a montré que l'exposition à 2 pesticides, du THM et du FEN, peuvent avoir un effet synergique sur l'augmentation de la concentration de T3 et de T4 chez le poisson-zèbre. En effet, la concentration de ces 2 hormones s'est révélée significativement plus importante en associant les deux perturbateurs endocriniens par rapport à une exposition individuelle. (22)

6.3 - Faible dose et relation dose-effets non monotone

Les perturbateurs endocriniens ne fonctionnent pas comme les connaissances en toxicologie nous l'apprennent habituellement. En effet, d'après Paracelse : « Tout est poison, rien n'est poison : c'est la dose qui fait le poison ». Or les PE peuvent induire des effets à très faible dose. Une étude a en effet montré que le BPA, qui a la capacité d'imiter les effets des œstrogènes, provoque chez les femelles nées d'une ratte exposée au BPA pendant sa gestation, une puberté précoce à une dose de 5 mg/kg/j. À une dose bien moindre de 15 ng/kg/j, l'effet induit était à l'inverse un retard de la puberté. Cela signifie que le BPA provoque des effets à des doses très faibles, avec des effets inverses à de fortes doses. Les PE suivent donc également une relation dose-effets non monotone. (1,23) (Figure 2)

Figure 2 : Exemples de relations dose-effets non monotones avec dans l'ordre de gauche à droite une courbe en U inversée, une courbe en U, et une courbe avec plusieurs U (24)



La définition d'une relation dose-effets non monotone est d'après l'EFSA : « Une projection d'une relation complexe qui existe entre la dose d'une substance et son effet où, au lieu d'une réponse simplement croissante ou décroissante en fonction de la dose, la courbe peut par exemple prendre la forme d'un U. » (25)

L'évaluation de la nocivité d'un PE est difficile. En effet la majorité des effets sont mesurés en administrant de fortes doses de produits chimiques. Il est donc nécessaire d'utiliser une gamme de doses élargie en prenant en compte de faibles doses, et d'observer les variations des relations dose-effets qu'elles soient monotones ou non. (26)

6.4 - Fenêtre de vulnérabilité ou période critique d'exposition

Les effets nocifs des PE sont particulièrement importants au cours d'une période que l'on appelle « période critique d'exposition » ou « fenêtre particulière de vulnérabilité ». Deux principaux critères permettent de définir ces périodes. Elles dépendent de l'âge de l'individu et de son état physiologique. (27)

Cette période s'étend du début de la grossesse jusqu'à la fin de la puberté et plus particulièrement pendant les 1000 premiers jours de la vie, c'est-à-dire du début de la grossesse jusqu'aux 2 ans de l'enfant. (28)

Plusieurs études ont pu montrer l'importance de cette exposition dans le développement génital et sexuel. Voici quelques exemples :

- Tout d'abord sur la fertilité masculine, une équipe de recherche française a montré en 2011 que le nombre de nouveau cas sur une période donnée de syndrome de dysgénésie testiculaire (DSD) chez un bébé était plus important chez les enfants d'agriculteurs, car potentiellement plus exposés pendant la période *in utero*. (29) Une autre étude a montré que l'incidence de micropénis chez des bébés du Nord-Ouest du Brésil, dont les parents utilisaient massivement du DDT, était bien supérieure à la moyenne. (30)
- Chez la femme, il a été montré que chez des adolescentes atteintes de SOPK, les concentrations urinaire et sérique en Bisphénol A était plus élevée que chez les adolescentes du groupe contrôle. (31,32)

L'exposition des femmes enceintes aux PE pouvant être à l'origine de conséquences négatives sur la santé du nouveau-né, il est important de les informer en amont sur l'utilisation des produits de soin du corps, leurs utilisations pouvant être augmentées durant cette période. Une étude réalisée par l'équipe du centre d'investigation clinique de Poitiers, INSERM 1402, a consisté en la mesure de concentrations urinaires de parabènes chez une cohorte de 164 femmes enceintes « Endocrine Disruptors Deux-Sèvres (EDDS) ». Les PE recherchés étaient le méthylparabène, l'éthylparabène, le propylparabène, et le butylparabène. Les résultats ont montré que le méthylparabène était 12 à 33 fois plus quantifié que les 3 autres parabènes réunis. Les résultats sont logiques, car le méthylparabène est très utilisé dans les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle. (33)

D'autres périodes sont également à risque pour l'exposition aux PE. On doit donc également limiter l'exposition pour :

- Les adolescents lors de la puberté

En effet, le corps fait face pendant cette période à de nombreuses modifications hormonales, celles-ci pouvant être altérées par une exposition aux PE.

- Les personnes polymédiqués

Le métabolisme peut être modifié par les perturbateurs endocriniens. Les médicaments pourront voir leur pharmacocinétique modifiée et donc entraîner une toxicité ou une diminution de leur efficacité. (9)

7 - Cadre réglementaire des produits chimiques

7.1 - Règlement REACH

Les produits chimiques, hors usage particulier, sont encadrés dans tous les pays membres de l'UE par le règlement REACH (Enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques).

Ses objectifs sont :

- La protection de la santé humaine et celle de l'environnement quant aux potentiels risques des produits chimiques.
- Permettre la même qualité d'information de manière transparente sur les risques des produits chimiques utilisés, leurs natures, que ce soit dans un mélange ou utilisé seul, entre tous les acteurs. C'est-à-dire de la fabrication à la consommation du produit final contenant ces produits chimiques.
- Rendre la manipulation de ces produits chimiques plus sûre pour les salariés.
- Améliorer la compétitivité de l'industrie européenne.

Les substances préoccupantes, qui sont plus particulièrement concernées par la réglementation REACH, sont :

- Les produits Cancérogènes 1A et 1B
- Les produits Mutagènes 1A et 1B
- Les produits Toxiques pour la Reproduction 1A et 1B
- Les produits Persistantes, Bioaccumulable et Toxiques (PBT)
- Les produits très Persistants et très Bioaccumulables (VPvB)
- Les produits de niveau de préoccupation équivalent, comme les **perturbateurs endocriniens (34)**

Ce règlement REACH prévoit donc que les produits ayant des propriétés qui perturbent le système endocrinien dont le niveau de préoccupation est à peu près égal à celui des produits CMR, c'est-à-dire les produits Cancérogènes, Mutagènes et toxiques pour la Reproduction, puissent être considérés comme des substances préoccupantes. Ces produits devront donc être inscrits sur une liste où leur utilisation est soumise à autorisation. (35)

7.2 - Règlement CLP

Le règlement CLP (Classification, Labelling, Packaging) concerne la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges, et est applicable dans toute l'UE.

Son objectif est d'harmoniser les règles d'étiquetage et de classification dans l'UE en imposant un étiquetage spécifique aux produits chimiques. (35,36)

En décembre 2022, via un communiqué de presse, la Commission européenne a adopté une loi permettant d'introduire de nouvelles classes dans le cadre CLP, dont une classe spécifique aux perturbateurs endocriniens. (37) Il s'agit d'une avancée majeure dans la stratégie pour la protection de la santé humaine et de l'environnement.

8 - Actualités

8.1 - SNPE 1

En 2014, La France a adopté une stratégie sur les PE qui se nomme SNPE pour « Stratégie Nationale des Perturbateurs Endocriniens ». La stratégie adoptée permet de définir un objectif qui est d'abaisser l'exposition de la population et de l'environnement aux PE.

Elle se compose de 4 principaux axes :

- Recherche, valorisation, surveillance
- Expertise sur les substances
- Réglementation et substitution des PE
- Formation et information

8.2 - SNPE 2

En 2018, la Commission européenne communique sur sa stratégie pour diminuer l'exposition des PE au niveau de l'Europe. La France, elle, entamera la 2^e Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE 2). Ses objectifs seront davantage portés sur la communication.

On pourra citer plusieurs objectifs de la SNPE 2 :

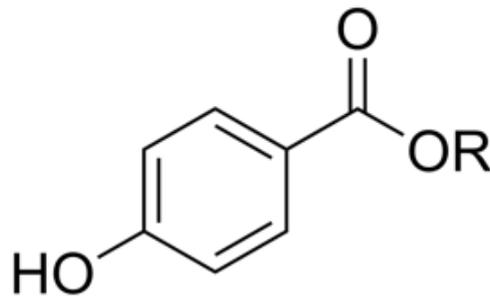
- Informer les personnes à risque les plus sensibles et les plus à risque face aux PE à travers des campagnes de communication grand public et l'élaboration d'une liste des perturbateurs endocriniens. Les personnes visées par cette communication étant par exemple les femmes enceintes, les enfants en bas âge jusqu'à 2-3 ans, les adolescents, les travailleurs exposés sur leur lieu de travail, etc.
- Former les professionnels, et plus particulièrement les professionnels de santé.
- Améliorer les connaissances pour mieux appréhender les risques et adapter la réglementation.
- Protéger davantage la santé humaine, animale et environnementale. (38)

B - Les parabènes

1 - Définition et caractéristiques physicochimiques

Les parabènes, aussi appelés parahydroxybenzoates sur les boîtes de médicaments par exemple, sont une famille qui regroupe les esters de l'acide parahydroxybenzoïque.

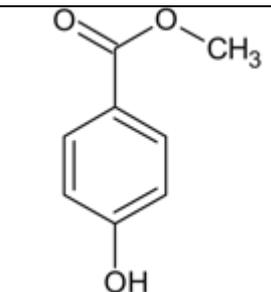
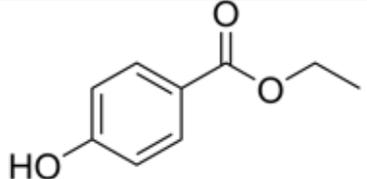
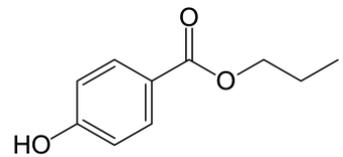
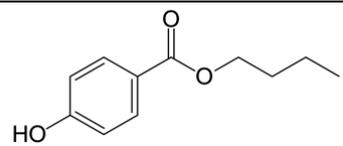
Figure 3 : Formule générale des parabènes (R représente un groupe alkyle) (39)



Ces molécules sont utilisées particulièrement dans l'industrie, notamment dans les cosmétiques, dans l'alimentaire et dans l'industrie pharmaceutique. Elles présentent en effet des propriétés antibactériennes et antifongiques.

Il existe plusieurs types de parabènes, les parabènes dits à « chaîne longue » comme le propylparabène et le butylparabène, et les parabènes dits à « chaîne courte » comme l'éthylparabène et le méthylparabène.

Tableau 2 : Description des principaux parabènes

Nom	Numéro CAS	Autres noms	Où on peut le trouver	Structure chimique
Méthylparabène (40)	99-76-3	4-hydroxybenzoate de méthyle ; Parahydroxybenzoate de méthyle	Cosmétiques, médicaments, alimentation	
Éthylparabène (41)	120-47-8	4-hydroxybenzoate d'éthyle ; Parahydroxybenzoate d'éthyle	Cosmétiques, médicaments, alimentation	
Propylparabène (42)	94-13-3	4-hydroxybenzoate de propyle ; Parahydroxybenzoate de propyle	Cosmétiques, médicaments, alimentation	
Butylparabène (43)	94-26-8	4-hydroxybenzoate de butyle ; Parahydroxybenzoate de butyle	Cosmétiques, médicaments, alimentation	

Il existe d'autres parabènes qui ne seront pas décrits ici, car interdits dans les cosmétiques par la Commission européenne depuis 2014. (44)

2 - Toxicocinétique : absorption, métabolisme et élimination

En utilisant des médicaments, il existe 2 voies principales d'exposition aux parabènes qui sont la voie cutanée et la voie orale.

2.1 - Absorption et distribution dans l'organisme

L'absorption des parabènes par voie orale est très rapide par l'intermédiaire du tube digestif, aussi bien chez l'animal que chez l'homme. (45)

Une étude sur les rats a montré que l'absorption des parabènes était liée à la taille de leur chaîne alkyle. Plus la chaîne est longue, moins la biodisponibilité est importante et inversement. On pourra donc classer les biodisponibilités des parabènes après absorption orale dans l'ordre suivant : Méthylparabène > Ethylparabène > Propylparabène > Butylparabène. (46)

Pour la voie cutanée, l'absorption est plus importante chez l'homme que chez l'animal. (45) Une étude a en effet montré que les taux d'hydrolyse du parabène dans le foie et la peau du rat étaient plus élevés que ceux du foie et de la peau humaine. Cela montre que l'étude de la toxicité des parabènes par voie cutanée ne peut pas être effectuée sur une peau de rat. (47)

2.2 - Métabolisation et élimination

Après absorption cutanée ou orale, les parabènes se distribuent dans tout l'organisme.

Ils sont principalement hydrolysés par des estérases qui sont présentes dans la peau, les muqueuses du tube digestif, les voies respiratoires et dans le foie. Le métabolite commun aux différents parabènes ainsi obtenu est l'acide parahydroxybenzoïque (PHBA) qui est considéré comme dépourvu d'une activité oestrogénique significative. (46)

Tous les parabènes absorbés par voie cutanée ne sont pas éliminés par les estérases de la peau. Ils pourraient en effet être absorbés par l'organisme et se retrouver dans divers fluides corporels. Une étude a montré que chez 332 femmes ménopausées, certaines avaient des traces de MeP, d'EtP et de PrP dans leur plasma. Les concentrations de ces molécules étaient également plus importantes chez les femmes qui utilisaient une crème hydratante contenant ces conservateurs. (48)

Après l'hydrolyse en PHBA, celui-ci pourra être excrété dans les urines sous forme conjugué ou non. L'excrétion du parabène sous forme inchangée est également possible. (45)

3 - Parabènes et effets sur la santé humaine

Les études concernant les effets des parabènes sur la santé humaine sont encore peu nombreuses aujourd'hui, mais les recherches tendent à montrer une certaine toxicité de ces substances chimiques.

3.1 - Effets perturbateurs endocriniens

Les parabènes vont présenter une activité œstrogénique qui pourra entraîner des conséquences nocives chez l'Homme.

Tout d'abord, on pourra citer le cancer du sein. Une étude en 2022 a montré que les concentrations moyennes en propylparabène et en butylparabène étaient plus élevées chez des patients diagnostiqués d'une tumeur cancéreuse que chez les patients dont les tumeurs n'étaient pas cancéreuses. (49) Une autre étude a montré que l'administration concomitante de ligands des récepteurs HER et de butylparabène (BuP) augmente la capacité du BP à entraîner une prolifération des cellules cancéreuses du sein. (50)

Les parabènes pourraient également prédisposer les enfants à l'obésité. L'exposition prénatale aux parabènes pourrait augmenter la probabilité d'être en surpoids à l'âge adulte. (51)

Enfin, leur activité oestrogénique est plutôt faible. On estime que plus la chaîne alkyle des parabènes est longue, plus l'activité oestrogénique est forte. Dans l'ordre, l'activité oestrogénique du MeP < EtP < PrP < BuP. Si on la compare à celle de l'œstradiol, l'activité oestrogénique des parabènes serait 10 000 à 100 000 fois inférieure. (52)

3.2 - Effets allergisants

L'exposition aux parabènes pourrait également exposer à des risques d'allergies. C'est ce que montre une étude de la NHANES en 2012 où les concentrations de Butylparabène, méthylparabène et propylparabène ont été positivement associées à la sensibilisation aux allergènes inhalés. Une étude plus récente ne montrera quant à elle aucune association positive entre l'exposition aux parabènes et l'allergie. (53)

L'ANSM reconnaît qu'un risque d'allergie aux parabènes est possible. (54) Ce risque d'allergie peut survenir lors de son application sur la peau ou lors de son ingestion.

4 - Où peut-on les trouver ?

L'utilisation de parabènes comme agents antibactériens et antifongiques remonte aux années 1920. On les retrouve principalement dans les cosmétiques, l'alimentation et les produits pharmaceutiques. On estime que l'exposition aux parabènes est principalement due aux cosmétiques et aux médicaments, l'exposition alimentaire ne représenterait qu'environ 1% de l'exposition totale. (45)

4.1 - Cosmétiques

Les parabènes sont utilisés dans un très grand nombre de produits cosmétiques comme :

- Les déodorants
- Les produits de soin pour bébé
- Le maquillage
- Le vernis à ongles
- Les produits d'hygiène corporelle (savons, shampoings)
- Etc.

Plusieurs métiers peuvent être exposés, dont les plus importants sont les coiffeurs/coiffeuses, les esthéticiens/esthéticiennes et les professions de santé manipulant ces produits. Les personnels de l'industrie cosmétiques travaillant dans la chaîne de distribution sont aussi très exposés. (51)

Ils constituent la principale source d'exposition aux parabènes. Selon une étude, sur un panel de 15 000 produits cosmétiques, 23% d'entre eux contenaient au moins 1 parabène. (55) L'exposition est d'autant plus grande que la fréquence d'utilisation des produits est grande. L'utilisation d'un savon ou d'un dentifrice étant quotidienne pour la plus grande partie de la population, la présence de parabènes dans les cosmétiques est un vrai problème.

En 2014 et 2016, une étude transversale nommée Esteban pour « Etude de Santé sur l'Environnement, la biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition » a permis d'établir pour la 1^{ère} fois l'imprégnation par les parabènes d'un échantillon d'adultes et d'enfants français. On a pu en déduire parmi les parabènes quantifiés que plusieurs étaient détectés. Le plus important d'entre eux était le méthylparabène qui était retrouvé chez 90% des individus de l'échantillon, suivi du propylparabène et de l'éthylparabène. Chez les adultes, on s'est aperçu que la quantité de parabènes quantifiés augmentait avec l'utilisation de crèmes, de soins pour le corps, de vernis à ongles et avec l'âge. (45)

4.2 - Alimentation

On retrouve des parabènes dans de multiples produits de l'industrie alimentaire car peu cher et efficace comme conservateur. On pourra citer : les sauces, les conserves (thon, maquereaux, sardines, ...), jus de fruits, viandes, charcuteries, etc.

Certains parabènes comme le méthylparabène sont aussi retrouvés de manière totalement naturelle dans certains aliments. Ces aliments sont : les fraises, l'orge, les carottes, les oignons, les mûres, etc. L'exposition à ces parabènes naturels est négligeable. (51)

4.3 - Médicaments

Les parabènes sont régulièrement utilisés dans les médicaments à de faibles concentrations pour leur conservation. Nous détaillerons ce point dans le sous-chapitre D de la partie II.

5 - Réglementation

L'utilisation des parabènes en France n'est pas interdite, mais réglementée. Certains parabènes ont été interdits d'utilisation dans les cosmétiques en 2014, cela concerne l'isopropylparabène et ses sels, l'isobutylparabène et ses sels, le phénylparabène, le benzylparabène, et le pentylparabène. (44)

Les lois européennes estiment que les parabènes sont sans danger tant qu'ils sont en dessous d'une certaine limite. Pour leur utilisation dans les cosmétiques, les limites sont :

- Une concentration maximale de 0,4 % si un seul parabène est utilisé
- Une concentration maximale de 0,8 % si plusieurs parabènes sont utilisés
- Les concentrations du butylparabène et du propylparabène sont limitées à 0,14% (56)

Le propylparabène et le butylparabène ne doivent pas être utilisés dans les produits destinés à être appliqués sur la zone du siège des enfants de moins de 3 ans et qui ne sont pas rincés. (57)

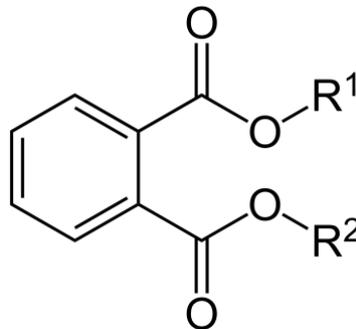
C - Les Phtalates

Les phtalates étant présents dans de très nombreux produits, nous étudierons uniquement les phtalates les plus utilisés dans les médicaments d'après l'ANSM. (58)

1 - Définition et structure chimique

Les phtalates sont un groupe de produits chimiques dont la structure correspond à l'estérification d'un acide phtalique avec un ou plusieurs alcools. Les fonctions acides peuvent être estérifiées par le même alcool ou des alcools différents.

Figure 4 : Formule générale d'un phtalate (59)



Ils sont principalement retrouvés dans certains matériaux comme le polychlorure de vinyle (PVC), les câbles électriques, les matériaux de construction, les emballages alimentaires, les dispositifs médicaux, les cosmétiques, les médicaments, etc. On estime la consommation de phtalate en Europe à 1 million de tonnes par an. (60)

En 2013, l'ANSM avait identifié 5 phtalates (voir tableau 3) qui appartenaient à la liste des composants d'environ 150 médicaments. (58) D'autres phtalates existent, mais leur utilisation étant faible voire inexistante dans la formulation des médicaments, nous évoquerons uniquement ceux présentés dans le tableau ci-dessous. (Tableau 3)

Tableau 3 : Description des phtalates entrant dans la composition des médicaments selon l'ANSM

Nom	N° CAS	Abréviation	Classement CLP
Phtalate de diéthyle	84-66-2	DEP	Non classé
Phtalate de dibutyle (61)	84-74-2	DBP	Toxicité pour la reproduction catégorie 1B Toxicité aiguë pour les organismes aquatiques catégorie 1
Phtalate de polyvinyle	34481-48-6	PVAP	Non classé
Phtalate d'hypermellose	9050-31-1	HPMCP	Non classé
Acétate phtalate de cellulose	9004-38-0	CAP	Non classé

2 - Toxicocinétique

2.1 - Toxicocinétique générale des phtalates

Les phtalates sont des substances particulièrement stables et très liposolubles.

Peu d'études sont disponibles pour l'Homme concernant la toxicocinétique de ces substances chimiques, les études étant réalisées principalement sur des animaux ou in vitro.

On sait que les voies d'expositions aux phtalates sont principalement l'ingestion de produits contenant ou ayant été en contact avec ceux-ci, l'inhalation en milieu domestique ou professionnel, et l'absorption cutanée qui est quant à elle moins importante du fait de la barrière cutanée. Son accumulation est inexistante dans l'organisme, sa demi-vie d'élimination étant relativement courte et dépend des espèces exposées. Sa phase d'élimination suit un modèle bi-compartmental. (62)

2.2 - DEP

Concernant le DEP, après absorption orale chez des rats et des souris, 82% de la dose administrée est éliminée dans les urines au bout de 24h. La substance principalement retrouvée issue du métabolisme de celui-ci est le phtalate de monéthyle (MEP). On retrouvera également de l'acide phtalique en plus faible proportion. (63)

D'autres études également chez le rat montrent que 24% d'une dose de DEP appliquée sur la peau sont éliminées dans les urines 24h après l'application, et une part minime est éliminée dans les selles (1%). Au bout de 7 jours, moins de la moitié de la dose était éliminée, quand environ 34% de la dose était toujours au niveau cutané. Le DEP ne s'accumule pas dans l'organisme. (64)

L'Homme semble métaboliser le DEP de la même manière que le rat. (63)

2.3 - DBP

Pour le DBP, 48h après absorption orale, plus de 90% du DBP est éliminé dans les urines chez le rat. Chez l'Homme, environ 90% de la dose administrée est également éliminée dans les 24h après l'ingestion, principalement sous forme de métabolites dont le principal est le phtalate de monobutyle (MBP). On retrouve également sa forme conjuguée le glucuronide-phtalate de monobutyle (glucuronide-MBP). (63)

2.4 - CAP, HPMPC et PVAP

Aucune étude toxicocinétique n'est disponible concernant ces substances. (63)

3 - Phtalates et effets sur la santé humaine

3.1 - DEP

Plusieurs études ont montré une éventuelle toxicité du phtalate de diéthyle.

- **Toxicité sur la reproduction**

L'ingestion de DEP par voie digestive chez le rat a été étudiée sur deux générations F0 à F2. Les résultats ont montré que chez la génération mâle F1, l'incidence du nombre de spermatozoïdes anormaux a augmenté à des doses d'exposition de 3000 ppm et à 15000 ppm. Cette étude ne montre pas une toxicité de manière significative, mais a permis de déterminer une NOAEL (No Observed Adverse Effect Level), c'est-à-dire la dose maximale pour laquelle aucun effet toxique n'est observé, à 15000 ppm pour la fertilité mâle et femelle des rats parents F0 et F1. (65)

- **Toxicité sur le développement**

La même étude a montré un retard sur le développement des oreilles et sur l'ouverture des yeux chez les jeunes rats F1. Cela pourrait être dû à la diminution du poids chez les ratons F1 et F2, qui pourrait elle-même provenir de l'exposition au DEP pendant la lactation. L'ouverture vaginale a également été légèrement retardée chez les femelles F1 à 15000 ppm. Le NOAEL chez les petits F1 et F2 est de 3000 ppm dans cette étude. (65)

- **Toxicité anti-androgénique**

Le DEP pourrait inhiber la liaison entre les récepteurs aux androgènes et la dihydrotestostérone avec une IC50 de 515 μ M. Le DEP aurait donc un effet anti-androgénique. (66)

En revanche, le DEP ne modifie pas l'activité oestrogénique. Il ne modifie pas non plus la production de testostérone à plusieurs doses pouvant aller jusqu'à 900 mg/kg. (63)

3.2 - DBP

- **Toxicité anti-androgénique**

Le DBP pourrait inhiber la liaison entre les récepteurs aux androgènes et la dihydrotestostérone avec une IC50 de 74 μ M. Le DBP aurait donc un effet anti-androgénique. (66)

- **Toxicité sur le développement**

Une étude a pu permettre de déterminer une LOAEL (Low Observed Adverse Effect Level), c'est-à-dire la dose la plus basse observée dans cette étude produisant un effet toxique, de 2 mg/kg de poids corporel par jour. Dans cette étude, les rats ont ingéré du DBP de la fin de la gestation à la fin de l'allaitement. Il a également été observé une réduction du taux de natalité, une réduction de la distance anogénitale chez les mâles, un moins bon développement des spermatoocytes dans les tubes séminifères, ainsi qu'une rétention des mamelons. Des lésions épидидymaires et testiculaires ont persisté à l'âge adulte. (63)

3.3 - PVAP

Peu d'études scientifiques ont étudié la toxicité du PVAP.

On pourra citer une étude qui a montré que chez le rat, le NOAEL sur la toxicité pendant l'embryogenèse et la période fœtale était de 200 mg/ kg de poids corporel/jour. Chez les lapins, le NOAEL était de 100 mg/kg de poids corporel/jour.

Les données disponibles ne permettent pas de montrer que l'utilisation de PVAP dans les médicaments est nocive pour la santé humaine. (63)

3.4 - CAP et HPMCP

Peu d'études existent sur la toxicité de ces 2 substances chimiques. Elles ne présentent pour l'instant pas de danger pour la santé humaine à travers leur utilisation dans les médicaments à usage humain.

D - Perturbateurs endocriniens dans les médicaments

1 - Généralités

De nombreux médicaments commercialisés en France et dans le monde contiennent des perturbateurs endocriniens. Ces PE sont principalement des excipients que l'on retrouve dans la composition des médicaments, mais peuvent également être des principes actifs. De plus, certains principes actifs agissant sur le système endocrinien peuvent être bénéfiques chez l'Homme, mais peuvent également se comporter comme des perturbateurs endocriniens pour la biodiversité et sont donc nocifs pour celle-ci, principalement pour la faune aquatique.

Voici quelques exemples de principes actifs hormonaux ayant des effets de perturbation endocrinienne (liste non exhaustive) :

- Principes actifs hormonaux dont les effets sur le système endocrinien sont nocifs pour la faune aquatique :
 - Éthinylestradiol (EE2)
 - 17β-estradiol
 - Estriol
- Principe actif hormonal classé comme perturbateur endocrinien chez l'Homme :
 - Diéthylstilbestrol (plus commercialisé en France depuis 1977)

Certains principes actifs non hormonaux pourraient également avoir des effets de perturbation endocrinienne (liste non exhaustive) :

- Principes actifs non hormonaux dont les études récentes montreraient qu'ils peuvent avoir des effets de perturbation endocrinienne s'ils sont pris sur une longue période, d'après la revue Prescrire :
 - Opioides (67)
- Principes actifs non hormonaux qui pourraient avoir des effets de perturbation endocrinienne en cas d'utilisation à de fortes doses, mais cela n'est pas formellement démontré à ce jour :
 - Paracétamol (68,69)
 - Ibuprofène (69,70)

Enfin, certaines substances utilisées comme excipients dans la composition de nombreux médicaments ont ou sont fortement suspectées d'avoir des effets de perturbation endocrinienne, comme les parabènes et les phtalates.

2 - Phtalates et Parabènes : Quelles utilités dans les médicaments ?

2.1 - Parabènes

Les parabènes sont utilisés dans les médicaments depuis les années 1920 en tant que conservateurs, ceux-ci ayant des propriétés antibactériennes et antifongiques. Leur utilisation permet donc avant tout, d'éviter toute contamination microbologique du médicament qui pourrait nuire à la santé du consommateur. Ils permettent également d'éviter la dégradation du principe actif par des micro-organismes, ce qui pourrait diminuer l'efficacité des médicaments.

L'utilisation d'un parabène seul est plus rare, la combinaison de plusieurs d'entre eux étant bien plus courante. Il existe en effet une synergie entre les parabènes qui a pour effet d'augmenter leurs activités antimicrobiennes. (71) Le méthylparabène et le propylparabène sont les plus utilisés.

Selon un avis de l'EMA en 2015, l'utilisation des parabènes dans les produits pharmaceutiques doit être évitée dans la mesure du possible, plus particulièrement pour les spécialités utilisées en pédiatrie. Les concentrations des parabènes utilisées doivent également être les plus faibles possibles. (72)

Dans les médicaments utilisés pour la voie orale, les concentrations en méthylparabène utilisées oscillent généralement entre 0,015% à 0,2%, et pour le propylparabène de 0,02% à 0,06%. (72)

2.2 - Phtalates

Les phtalates sont utilisés comme excipients dans un nombre assez important de médicaments destinés à la voie orale. Ils servent principalement comme agents plastifiants pour le pelliculage ou en tant que liant pour les comprimés, les gélules et les granulés. On les retrouve également dans les enveloppes de capsules de gélatine molle et pour modifier la viscosité des formulations liquides.

L'utilisation de phtalates permet aux gélules et aux comprimés :

- D'être résistant à l'acidité gastrique et donc de pouvoir transiter jusqu'à l'intestin où le PA pourra être absorbé.
- D'éviter la fragmentation et la fissuration des formes solides, afin de faciliter la déglutition.
- De faire varier la viscosité lors de la production des médicaments en permettant de les protéger contre l'humidité.

- De contrôler la libération du PA et donc de fabriquer des médicaments à libération prolongée (forme L.P.).
- De cacher l'éventuel goût amer que pourraient avoir certains médicaments et donc d'améliorer l'observance des patients sensibles au goût. Les phtalates ont en effet la particularité de n'avoir ni goût ni odeur. (63)

3 - Actualités et recommandations de l'Académie nationale de Pharmacie et des autorités de santé

3.1 - Le Monde (2011)

Au mois de mai 2011, le journal Le Monde publia un article sur les parabènes présents dans les médicaments, ainsi qu'une liste regroupant environ 400 spécialités pharmaceutiques contenant ces conservateurs. Il s'agissait de médicaments divers et variés pouvant aller d'un produit utilisé en conseil à l'officine comme les sirops à base de carbocistéine, à des médicaments sur ordonnance comme le Keppra® en solution buvable et la Vincristine en solution injectable (un traitement utilisé dans le protocole de certaines chimiothérapies). (73,74)

Cette publication est apparue peu de temps après l'adoption d'une proposition de loi de Yann Lachaud, un député français, à l'Assemblée nationale, dont l'objectif était l'interdiction de l'utilisation de 3 familles de molécules soupçonnées d'être des perturbateurs endocriniens. Il s'agissait des phtalates, des parabènes et des alkylphénols. Mais compte tenu de l'opposition du gouvernement de l'époque et des industriels à cette loi, l'application de celle-ci n'est toujours pas d'actualité aujourd'hui. (75–77)

3.2 - ANSM (2013)

En 2013, l'ANSM a révélé que 5 spécialités contenaient du phtalate de dibutyle à des doses potentiellement toxiques pour l'espèce humaine, sur les 150 environ commercialisées qui contiennent des phtalates dans leur formulation. Ces spécialités étaient l'Acadione 250 mg (Tiopronine), l'Atrican 250 mg (ténonitrozole, le Prokinyl 15 mg (métoclopramide) et Rowasa (mésalazine) dans 2 dosages différents soit 250 et 500 mg. Sur ces 5 spécialités, l'Acadione était en arrêt de commercialisation et le Rowasa 500 mg faisait l'objet d'une demande de remplacement du phtalate rentrant dans sa composition à l'ANSM.

L'ANSM a donc pris des mesures vis-à-vis des laboratoires détenteurs des AMM de ces médicaments de :

- Remplacer le phtalate de dibutyle présent dans la composition de ces spécialités, afin de les recommercialiser dans les 18 mois, dépourvues de cet excipient.
- Informer les populations sensibles (enfants, femmes enceintes et allaitantes) à travers la modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la notice.

L'ANSM recommanda de limiter l'exposition des médicaments concernés aux personnes les plus susceptibles d'avoir des effets indésirables, soit les femmes enceintes, allaitantes et les enfants. Les professionnels de santé devaient également privilégier des alternatives thérapeutiques chez ces personnes ou la durée de traitement la plus courte possible. (58)

Cette information a donc marqué une forme de prise de conscience des autorités encadrant la sécurité des médicaments par rapport aux dangers potentiels des phtalates, en préférant instaurer un principe de précaution.

3.3 - Académie nationale de Pharmacie (2013)

En 2013, l'Académie nationale de Pharmacie a émis des recommandations concernant les médicaments contenant des parabènes. Ces recommandations sont les suivantes :

- Le rapport bénéfice/risque étant en faveur de l'utilisation des parabènes, il est inutile de prendre des mesures visant l'interdiction des parabènes dans les médicaments. La société savante craint en effet que cela altère la conservation des médicaments en permettant une contamination par des bactéries et des champignons.
- Développer des médicaments en utilisant des substances chimiques alternatives dans les mesures du possible, ou envisager l'utilisation de formes unidoses, moins sensibles à la contamination par des pathogènes.
- Déterminer au cas par cas l'utilisation de médicaments contenant des parabènes chez la femme enceinte en fonction du rapport bénéfice/risque.
- Les jeunes enfants étant plus sensibles aux perturbateurs endocriniens comme les parabènes, il faut préférer conditionner les médicaments pédiatriques liquides en doses unitaires stériles et prêtes à être consommées.
- Il ne faut utiliser les parabènes dans la formulation des nouveaux médicaments que lorsque cela est nécessaire, et utiliser la quantité efficace la moins élevée possible.
- Enfin, il faut respecter l'étude de la conservation antimicrobienne conformément à la Pharmacopée européenne, pour tout développement de nouveaux médicaments, afin d'utiliser la concentration la plus faible possible de conservateurs et de choisir ceux dont on est sûr qu'ils ne sont pas nocifs pour la santé. (52)

3.4 - Agence européenne du médicament (2014-2015)

(a) Phtalates

En 2014, l'Agence européenne du médicament (EMA) a émis des recommandations concernant l'utilisation des phtalates dans les médicaments à usage humain. Elle considère qu'il vaut mieux prendre des mesures de précautions en diminuant la concentration de phtalates dans les médicaments afin de protéger la population. Elle propose également d'établir des valeurs d'exposition quotidienne autorisées de 0,01 mg/kg/jour pour le DBP et de 4 mg/kg/jour pour le DEP.

Ses recommandations sont :

- La mise en conformité des nouveaux médicaments en demande d'AMM à la ligne directrice de l'EMA.
- Les entreprises pharmaceutiques ont 3 ans pour mettre en conformité les médicaments qu'elles commercialisent à partir de la date d'entrée en vigueur de ces directives, c'est-à-dire à partir du 1^{er} juin 2015.
- Les médicaments exposant à des valeurs d'exposition quotidienne autorisées supérieures à celles proposées par l'EMA peuvent être autorisés à condition qu'ils ne concernent pas les populations à risque, ainsi qu'en fonction de la gravité de la pathologie (rapport bénéfice/risque) et des alternatives proposées. (63)

(b) Parabènes

En 2015, l'EMA a publié un document dans lequel elle compile des données acquises des recherches scientifiques, et mesure l'intérêt ou non d'utiliser des parabènes dans les spécialités pharmaceutiques destinées à la voie orale.

Elle en conclut que l'utilisation des parabènes dans les médicaments est nécessaire seulement si une raison la justifie. L'utilisation des parabènes doit donc être évitée si cela est possible, plus particulièrement dans les médicaments destinés aux jeunes enfants. Les concentrations des parabènes doivent être les plus faibles possibles. (72)

3.5 - Décret n°2021-1110 (2022)

Un décret a été pris le 23 Août 2021 concernant la mise à disposition des informations qui permettent d'identifier les perturbateurs endocriniens dans un produit. Il s'agissait d'un objectif pris par l'État Français dans le cadre de la SNPE 2. Ce décret « prévoit que toute personne mettant sur le marché des produits contenant des substances présentant des propriétés de perturbateur endocrinien selon l'ANSES, publie la liste de ces produits et des substances que chacun d'entre eux contient ». (78) La publication devra se faire sur un format ouvert, accessible à tous.

Les médicaments ne font pas partie des produits visés par cet article et font donc figure d'exceptions. D'autres produits de santé font aussi partie des exceptions.

Une avancée est donc encore nécessaire sur ce point afin de permettre une meilleure prévention, les médicaments étant une source non négligeable d'exposition aux perturbateurs endocriniens.

III - Médicaments commercialisés contenant des parabènes et des phtalates à partir de la base de données Thériaque

A - Objectif

L'objectif est d'identifier l'ensemble des médicaments commercialisés en France contenant des parabènes et/ou des phtalates.

B - Matériel et méthode

À partir de la base de données Thériaque (79), une banque de données sur les médicaments disponibles en France pour les professionnels de santé, j'ai recherché dans un premier temps les médicaments contenant l'excipient père « parahydroxybenzoate », qui est un autre nom des parabènes, et qui regroupe ici le méthylparabène, l'éthylparabène, le propylparabène et le butylparabène.

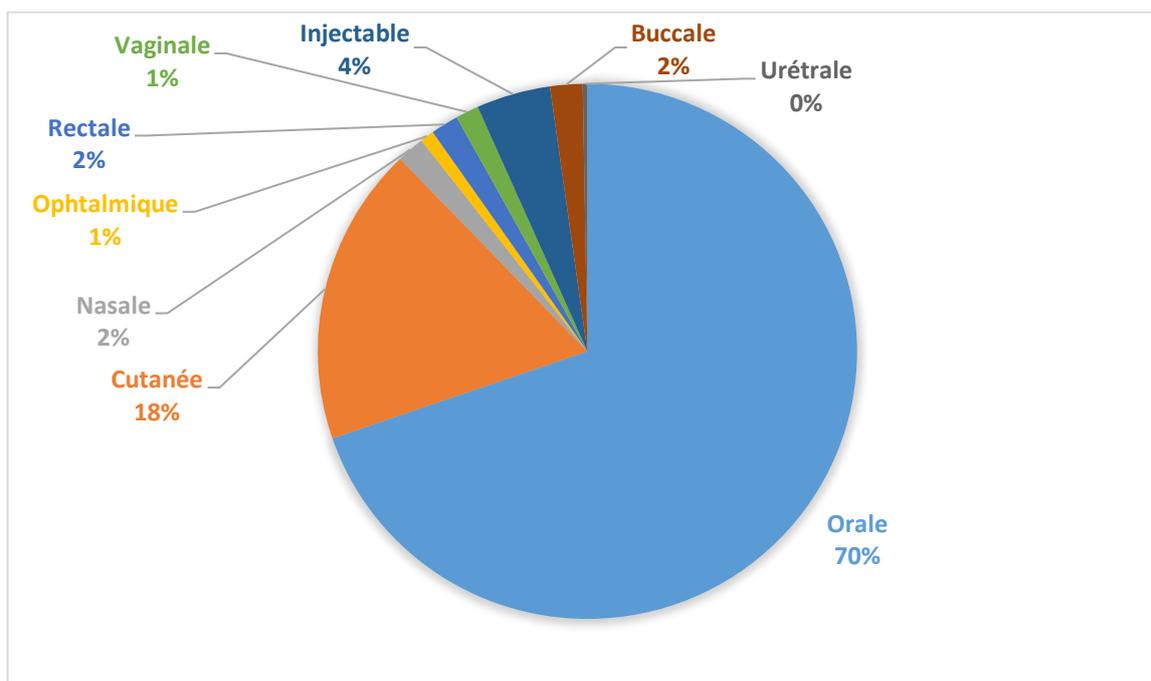
Dans un second temps, j'ai recherché les médicaments contenant au moins un des 5 phtalates étudiés précédemment qui sont donc le phtalate de diéthyle, le phtalate de dibutyle, le phtalate d'hypromellose, l'acétate phtalate de cellulose, et le phtalate de polyvinyle.

Les listes ainsi obtenues permettront l'élaboration de tableaux sur Microsoft Excel (annexes 2 et 3), où l'on classera les différents médicaments en fonction de leur voie d'administration. Dans le cas où une spécialité a plusieurs voies d'administration possibles, une seule a été choisie.

1 - Médicaments contenant des parabènes (annexe 1)

La recherche a abouti à 364 résultats contenant l'excipient père « parahydroxybenzoate ». Sur ces 364 résultats, 4 spécialités ne se font plus, ce qui amène le nombre de spécialités à 360 au total. Ces spécialités contiennent au moins un parabène, c'est-à-dire du méthylparabène, de l'éthylparabène, du propylparabène ou du butylparabène.

Figure 5 : Proportions des médicaments contenant du parabène en fonction de leur voie d'administration



1.1 - Voie orale

251 spécialités ont la voie orale pour voie d'administration, ce qui représente environ 70% de toutes les spécialités qui contiennent des parabènes. Cela représente donc la très grande majorité de ces médicaments.

On retrouvera plusieurs formes galéniques parmi ces spécialités comme :

- Les formes solides
 - Comprimé
 - Gélule
 - Capsule

- Les formes liquides
 - Solution buvable unidose
 - Solution buvable multidoses

Les conservateurs ont un intérêt dans la conservation des spécialités dont le conditionnement est multidoses. On remarquera que de nombreuses spécialités présentées en solution, suspension ou gel buvable unidose sont également présentes dans cette liste. L'intérêt ici des parabènes est plus discutable compte tenu du conditionnement qui permet d'éviter toute contamination microbienne avant sa consommation.

Plusieurs spécialités sont aussi spécifiquement destinées aux enfants et plus particulièrement aux jeunes enfants. On pourra citer le Doliprane solution buvable en flacon, les Doliprane Liquiz solution buvable en sachet 200 et 300 mg ou encore le sirop carbocistéine 2% solution buvable. Les risques liés à l'exposition des jeunes enfants aux perturbateurs endocriniens sont en effet majorés compte tenu du développement du système endocrinien pendant cette période de la vie.

1.2 - Voie cutanée

La voie cutanée concerne 65 spécialités. Cela représente environ 18% du total des médicaments contenant du parabène et il s'agit de la 2^e voie d'administration la plus représentée.

Les formes galéniques des médicaments utilisés par voie cutanée sont principalement des crèmes, des gels, et des émulsions. Le conditionnement étant dans la très grande majorité des cas multidoses, l'usage des parabènes permet donc d'augmenter la durée de conservation de ces produits une fois ouverts.

1.3 - Voie nasale

La voie nasale concerne 6 spécialités, ce qui représente environ 2% du total des médicaments contenant du parabène.

Les médicaments utilisés par voie nasale sont multidoses.

1.4 - Voie ophtalmique

La voie ophtalmique concerne 3 spécialités, ce qui représente environ 1% du total des médicaments contenant du parabène.

2 spécialités ont un conditionnement multidoses et une spécialité a un conditionnement unidose.

Les médicaments administrés par voie ophtalmique, bien que nécessitant d'être stériles, sont très peu à contenir des parabènes dans leur formulation. Cela peut s'expliquer par l'utilisation importante d'unidoses pour leur conditionnement, ou l'utilisation d'un autre conservateur, le chlorure de benzalkonium. Il existe également des flacons multidoses ne contenant pas de conservateurs, comme le flacon ABAK[®] qui comporte une membrane filtrante de 0,2 micron pour protéger le collyre d'une éventuelle contamination microbienne pendant son utilisation.

(80)

1.5 - Voie rectale

La voie rectale concerne 6 spécialités, ce qui représente environ 2% du total des spécialités contenant du parabène.

Ces médicaments ont un conditionnement unidose ou multidoses.

1.6 - Voie vaginale

La voie vaginale concerne 5 spécialités, ce qui représente environ 1% du total des médicaments contenant du parabène.

Ces médicaments ont un conditionnement unidose ou multidoses.

1.7 - Voie injectable

La voie injectable concerne 16 spécialités, ce qui représente environ 4% du total des médicaments contenant du parabène.

Ces médicaments ont tous un conditionnement unidose de par la nécessité d'une stérilité absolue exigée pour cette voie d'administration. Les parabènes peuvent donc directement être injectés dans le sang.

1.8 - Voie buccale

La voie buccale concerne 7 spécialités, ce qui représente environ 2% du total des médicaments contenant du parabène.

Ces médicaments ont majoritairement un conditionnement multidoses. Seules les spécialités destinées à l'anesthésie locale de la bouche et de la sphère ORL ne peuvent être utilisées qu'une seule fois.

1.9 - Voie urétrale

La voie urétrale concerne 1 spécialité, ce qui représente 0,28% du total des médicaments contenant du parabène.

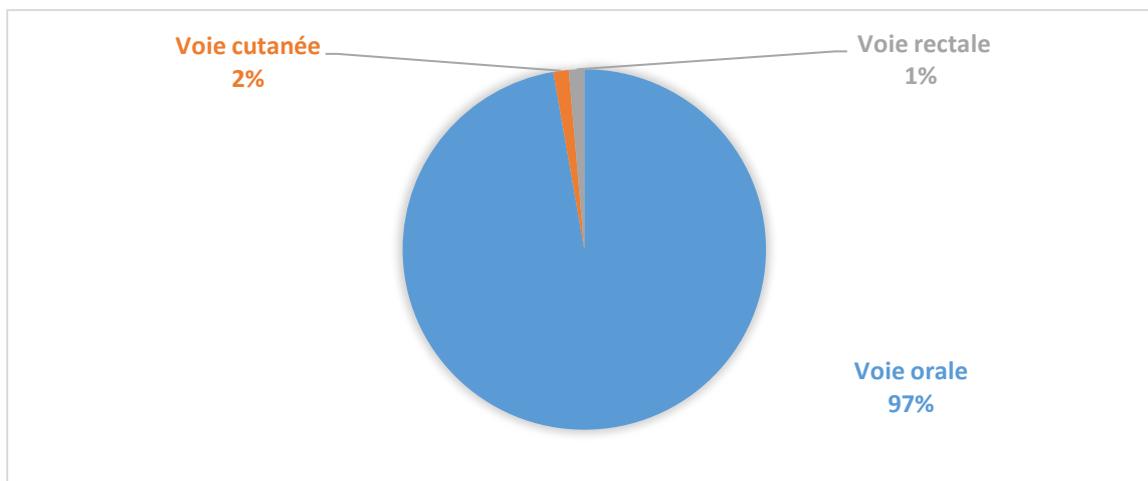
2 - Médicaments contenant des phtalates (annexe 2)

La recherche a abouti à 95 résultats en cumulant tous les excipients, c'est-à-dire le DEP, le DBP, le PVAP, HPMCP et le CAP. Parmi ces 95 spécialités, 20 contenaient plusieurs de ces phtalates. Les spécialités en contenant plusieurs ont donc été comptées 1 seule fois.

De plus 2 spécialités ne se font plus (ce qui n'était pas indiqué par thériaque). Cela ramène le nombre total de spécialités pharmaceutiques contenant des phtalates à 73.

On remarquera aussi que plus aucun médicament contenant du phtalate de dibutyle n'est commercialisé aujourd'hui, le seul indiqué par Thériaque ne se faisant plus depuis 2018.

Figure 6 : Proportions des médicaments contenant des phtalates en fonction de leur voie d'administration



2.1 - Voie orale

La voie orale concerne 71 des 73 spécialités, ce qui représente environ 97% des médicaments contenant des phtalates.

Les phtalates sont donc utilisés quasi exclusivement dans la composition des formes solides destinées à la voie orale. Les phtalates sont en effet majoritairement utilisés dans l'élaboration des comprimés à libération prolongée, des formes gastro-résistantes et des capsules molles.

2.2 - Voie cutanée

La voie cutanée concerne 1 seule spécialité, ce qui représente 1,37% des médicaments contenant des phtalates.

2.3 - Voie rectale

La voie rectale concerne 1 seule spécialité, ce qui représente 1,37% des médicaments contenant des phtalates.

3 - Discussion

Cette analyse des médicaments commercialisés contenant des parabènes et des phtalates comporte plusieurs biais :

- Tout d'abord, la banque de données Thériaque, bien que mise à jour régulièrement, peut afficher dans ses résultats des médicaments qui ne sont plus commercialisés depuis un certain temps. Cependant la proportion de ceux-ci reste faible d'après nos résultats.
- Seul l'excipient père « parahydroxybenzoate » a été utilisé pour déterminer quels médicaments contenaient des parabènes, cela ne permet donc pas de faire savoir si les médicaments sont composés de méthylparabène, ethylparabène, propylparabène ou de butylparabène.
- Les médicaments ont été classés uniquement par rapport à leur principale voie d'administration chez l'Homme.

4 - Conclusion

- Concernant les parabènes :
 - Les parabènes sont encore présents dans 360 médicaments, ce qui représente un grand nombre de spécialités pharmaceutiques.
 - On les retrouve principalement dans les médicaments destinés à la voie orale et à la voie cutanée.
 - Les conditionnements multidoses sont les plus représentés par leur nécessité de conservation une fois ouverts.
 - On retrouve aussi beaucoup de médicaments conditionnés en format unidose, ce qui pose la question de l'utilité des parabènes pour la conservation de ces médicaments.
- Concernant les phtalates :
 - Les phtalates sont présents dans 73 spécialités.
 - Ils sont principalement utilisés pour l'élaboration des comprimés et gélules à libération prolongée, des formes gastro-résistantes et des capsules molles.
 - Plus aucun médicament commercialisé ne contient du phtalate de dibutyle, excipient classé toxique pour la reproduction de catégorie 1B.

IV - Alternatives possibles aux médicaments contenant des perturbateurs endocriniens à l'officine et rôle du pharmacien

Nous allons voir différentes manières de proposer des alternatives aux médicaments contenant des perturbateurs endocriniens. Les propositions d'alternatives ne sont pas exhaustives. Les monographies des médicaments sont tirées des bases de données Thériaque (79) et Vidal (81).

A - Médicaments à prescription facultative

1 - Choisir le bon conditionnement

Le choix du conditionnement est important dans le risque d'exposition aux perturbateurs endocriniens.

Par exemple, les contenants en plastique sont plus à risque d'exposer le consommateur aux phtalates. En effet, plus le temps de stockage d'un produit est long, plus le risque de migration des phtalates éventuellement présents dans le conditionnement primaire en plastique est important et plus la concentration de phtalates dans le produit sera grande. (82)

L'utilisation d'un conditionnement unidose permet également de limiter l'exposition aux parabènes par rapport au conditionnement multidoses, bien que ce ne soit pas toujours le cas. (cf. annexe 2)

En revanche, préférer l'utilisation d'un conditionnement unidose est écologiquement moins responsable, du fait de l'utilisation de davantage de matériaux, principalement en plastique et non recyclable.

2 - Changer les habitudes

Les patients venant chercher des médicaments à l'officine ont leurs préférences et leurs habitudes.

Par exemple, pour le traitement de la douleur et de la fièvre, le médicament conseillé en 1^{ère} intention est le paracétamol. Dans sa forme pédiatrique, le médicament le plus consommé est le Doliprane® solution buvable en flacon, la formule pédiatrique de chez Sanofi représente même 95% des ventes en France. (83)

Elle contient cependant 3 parabènes dans sa formulation, le parahydroxybenzoate de méthyle, le parahydroxybenzoate d'éthyle et le parahydroxybenzoate de propyle, qui servent à préserver la solution d'une contamination microbienne après ouverture.

Cependant, il existe une spécialité alternative également destinée à la même population pédiatrique, dépourvue de parabènes dans sa composition. Il s'agit de l'Effergalmed® pédiatrique solution buvable du laboratoire UPSA. Cette spécialité est remboursable sur prescription médicale, a les mêmes indications et a un prix identique au Doliprane® de chez Sanofi. Il pourrait donc s'agir d'une alternative intéressante, compte tenu de l'absence de parabènes dans sa composition.

Il est donc important de changer les habitudes des professionnels de santé et des patients concernant certains traitements, dont il existe des alternatives n'exposant pas aux effets néfastes que peuvent induire les perturbateurs endocriniens sur la santé humaine, principalement chez les populations à risque comme la population pédiatrique, ou les femmes enceintes et allaitantes.

3 - Proposer des alternatives en conseil pour le traitement des pathologies bénignes

Les parabènes sont présents dans un grand nombre de médicaments utilisés en conseil à l'officine.

Cependant, il existe également de nombreux médicaments dépourvus de parabènes, disponibles en conseil à l'officine.

Par exemple, pour une patiente enceinte de 25 ans venant à l'officine pour un reflux gastro-œsophagien, sans autre pathologie, ne prenant aucun traitement. La spécialité Gaviscon® en sachets buvables peut être conseillée pour traiter le RGO chez une femme enceinte, mais elle contient des parabènes.

Il existe néanmoins des alternatives possibles à ce traitement, ne contenant pas de parabènes. Ces alternatives sont :

- Gaviscon® en comprimés à croquer
- Maalox® suspension buvable en sachets ou en comprimés
- Nexium control® 20 mg comprimés (contient de l'ésooméprazole)

Ces médicaments sont utilisables chez la femme enceinte d'après le CRAT (84).

B - Médicaments à prescription obligatoire

1 - Forme galénique

S'agissant de médicaments à prescription obligatoire, la marge de manœuvre du pharmacien est limitée concernant la forme galénique du médicament.

Il est cependant possible pour certains traitements, de privilégier certaines formes galéniques par rapport à d'autres, seulement s'il s'agit de la même voie d'administration.

Par exemple, l'ésoméprazole 40 mg en gélule comporte des parabènes dans sa formulation.

Pour un patient traité de manière chronique par ce médicament, qui n'a pas de difficulté à avaler, la délivrance d'ésoméprazole 40 mg en comprimé, qui ne contient pas de parabènes, pourrait être une alternative à l'ésoméprazole en gélule.

Le même raisonnement est possible avec l'ésoméprazole 20 mg en gélule qui peut être substitué par de l'ésoméprazole 20 mg en comprimé.

La forme pédiatrique Inexium® 10 mg, utilisée chez les enfants de 1 à 11 ans, est quant à elle exempt de substance reconnue comme PE à ce jour.

2 - Changer de laboratoire

Tous les laboratoires n'utilisent pas exactement les mêmes excipients pour la fabrication des médicaments. Il pourrait donc, par exemple, être intéressant de comparer les médicaments fabriqués par d'autres génériqueurs et de choisir préférentiellement celui exempt de perturbateurs endocriniens.

Par exemple, les spécialités d'ibuprofène 200 mg comprimé remboursables des laboratoires Arrow, Sandoz ou encore Téva, contiennent des parabènes. La spécialité d'ibuprofène 200 mg comprimé remboursable du laboratoire Biogaran est quant à elle exempte de parabènes.

3 - Proposer des alternatives au prescripteur

En France, d'après l'article L. 5125-23 du code de la santé publique, « le pharmacien ne peut délivrer un médicament ou produit autre que celui qui a été prescrit, ou ayant une dénomination commune différente de la dénomination commune prescrite, qu'avec l'accord exprès et préalable du prescripteur, sauf en cas d'urgence et dans l'intérêt du patient. » (85)

Le pharmacien peut donc discuter avec le prescripteur d'une alternative au médicament prescrit initialement s'il estime que le rapport bénéfice/risque est défavorable. La prescription d'un médicament contenant des parabènes à une femme enceinte ou à un enfant sur une longue durée, peut donc constituer une raison valable de proposer une alternative, si elle existe, au médecin prescripteur.

La discussion peut aussi se faire sans prescription préalable.

C - Rôle du pharmacien

Le rôle de conseil du pharmacien sur les médicaments à prescription facultative est très important. En effet, comme nous venons de le voir, il existe beaucoup d'alternatives aux médicaments d'utilisation courante qui peuvent contenir des perturbateurs endocriniens. Il est donc important, en tant que professionnel de santé, de privilégier le médicament le plus adapté à la population ciblée, par exemple pour les enfants.

Concernant les médicaments à prescription obligatoire, le pharmacien aura ici un rôle intermédiaire entre le prescripteur et le patient. Le pharmacien ne pouvant substituer un médicament seulement si celui-ci est inscrit sur le même groupe générique ou hybride que le médicament prescrit sans l'accord du prescripteur ou en cas d'urgence et dans l'intérêt du patient, il peut aussi intervenir au niveau du celui-ci en l'informant de la présence de perturbateurs endocriniens dans le médicament qu'il prescrit, et ainsi modifier l'ordonnance avec son accord. Le rôle du pharmacien ici est davantage celui de l'expert du médicament.

Enfin, le pharmacien peut également jouer un rôle dans la prévention face à l'exposition des perturbateurs endocriniens en général, en informant ses patients des risques et des sources potentiels d'exposition.

V - Enquête sur les perturbateurs endocriniens dans les médicaments auprès des personnes travaillant en officine

A - Objectif de l'enquête

L'objectif principal de cette enquête est de comprendre et d'évaluer la perception, ainsi que les connaissances des personnes travaillant en officine à propos des PE dans les médicaments.

B - Matériel et méthode

1 - Type d'enquête

Il s'agit d'une enquête descriptive transversale auprès des personnes travaillant en officine. Le recueil des informations s'est fait de manière anonyme par l'intermédiaire d'un questionnaire (annexe 3), avec la possibilité de donner son adresse email si la personne est intéressée par une formation sur le sujet des perturbateurs endocriniens dans les médicaments.

2 - Questionnaire

Le questionnaire est composé de quatre parties principales :

- La première partie concerne le recueil des informations sociales-démographiques du répondant, comme le sexe, l'âge, ou le statut professionnel.
- La deuxième partie concerne les perturbateurs endocriniens en généralité. Cette partie a pour but d'évaluer les connaissances des répondants de manière globale.
- La troisième partie concerne les perturbateurs endocriniens dans les médicaments. Celle-ci est divisée en trois sous-parties :
 - La première sous-partie concerne les généralités sur les perturbateurs endocriniens dans les médicaments.
 - La deuxième sous-partie concerne les médicaments contenant des perturbateurs endocriniens, délivrables avec ou sans ordonnances.
 - La troisième sous-partie concerne les médicaments contenant des perturbateurs endocriniens, uniquement délivrables avec une ordonnance.

- La dernière partie est plus personnelle. Elle concerne plus particulièrement ce que pense le répondant des perturbateurs endocriniens dans les médicaments, des alternatives possibles à ces médicaments, ainsi qu'au rôle du pharmacien.

Les questions sont majoritairement fermées.

3 - Population visée

Ce questionnaire s'est adressé à toutes les personnes travaillant en officine. Cela comprend donc le pharmacien titulaire, pharmacien adjoint, le préparateur en pharmacie, l'étudiant en pharmacie, l'apprenti préparateur en pharmacie, ainsi que toute autre personne susceptible d'être en contact avec les médicaments travaillant dans une officine.

Ce questionnaire a tout d'abord été diffusé aux maîtres de stages de l'ancienne région Poitou-Charentes, comprenant les départements de la Charente, de la Charente-Maritime, des Deux-Sèvres, ainsi que de la Vienne.

Il a ensuite été diffusé par l'intermédiaire de l'Union Régionale des Professionnels de Santé (URPS) de la région Nouvelle-Aquitaine, auprès de toutes les pharmacies des départements suivants : Charente, Charente-Maritime, Corrèze, Creuse, Dordogne, Gironde, Landes, Lot-et-Garonne, Pyrénées-Atlantiques, Deux-Sèvres, Vienne et Haute-Vienne.

4 - Moyens

Le questionnaire a été diffusé en utilisant Google Forms, un outil disponible pour la réalisation de questionnaires en ligne, qui a également servi à la réalisation des graphiques de données. Certaines données ont également été traitées avec Microsoft Excel.

Il a été diffusé par mail durant le mois de février 2023.

L'adresse email n'étant pas obligatoire, il était plus simple de le faire remplir par plusieurs personnes de l'équipe officinale d'une même pharmacie. L'inconvénient étant qu'une personne pouvait répondre plusieurs fois au questionnaire.

C - Résultats

Le nombre total de réponses obtenues au questionnaire en ligne a été de 42.

Les réponses ont été recueillies durant le mois de février 2023.

1 - Socio-démographique

1.1 - Sexe

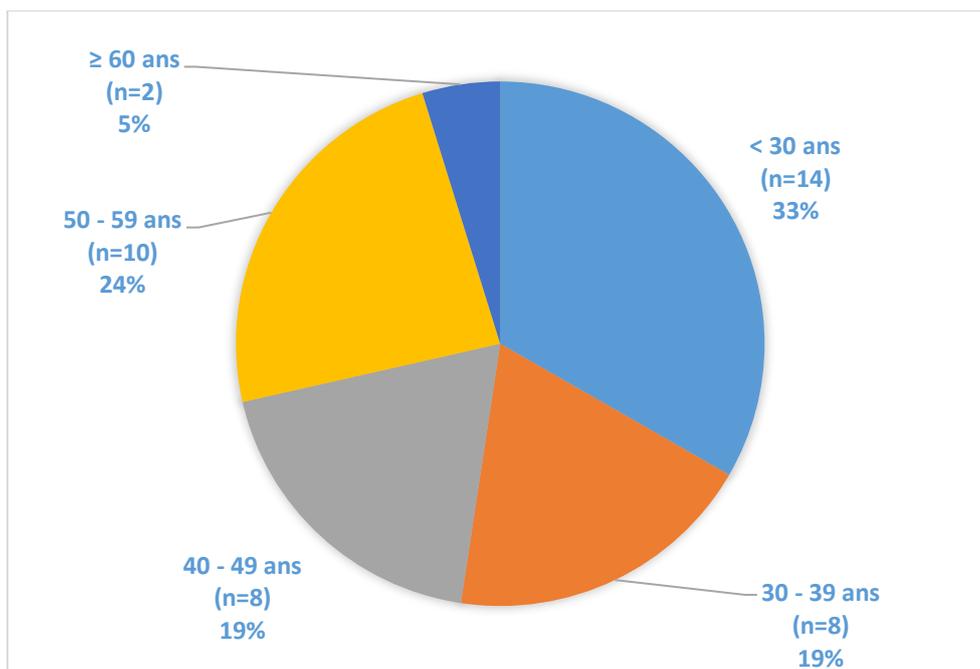
Sur les 42 répondants, 32 sont des femmes soit 76,2% de l'effectif total, et 10 sont des hommes soit 23,8% de l'effectif total.

1.2 - Âge

Les catégories d'âge les plus représentées sont les moins de 30 ans. Les moins représentées sont les plus de 60 ans. La moyenne d'âge est d'environ 40 ans.

Les réponses sont les suivantes (Figure 7) :

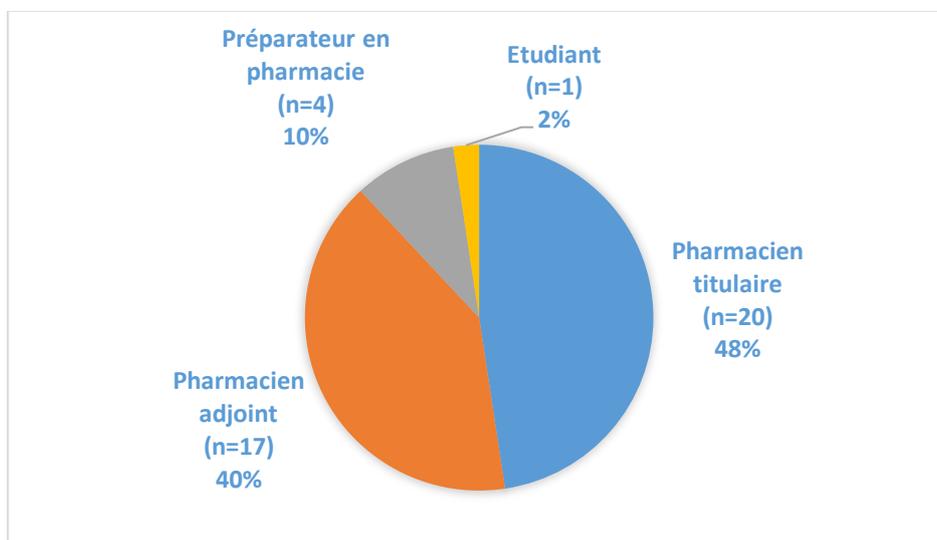
Figure 7 : Catégories d'âge des répondants (N=42)



1.3 - Statut professionnel

Les pharmaciens titulaires et adjoints représentent la très grande majorité des répondants. (Figure 8)

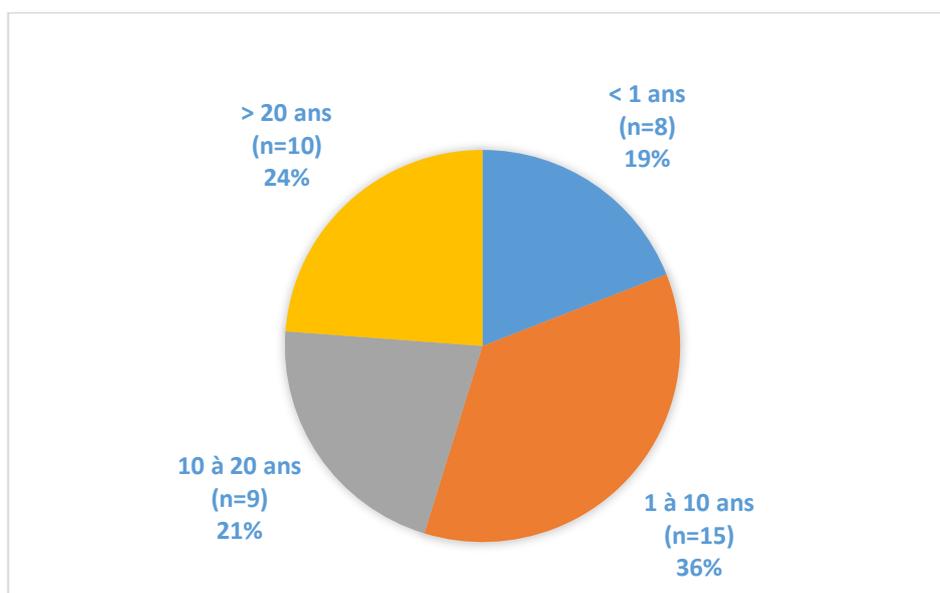
Figure 8 : Statut professionnel des répondants (N=42)



1.4 - Ancienneté dans la pharmacie

Les réponses ici sont assez équilibrées. La majorité des répondants ont 1 à 10 ans d'ancienneté dans la pharmacie. (Figure 9)

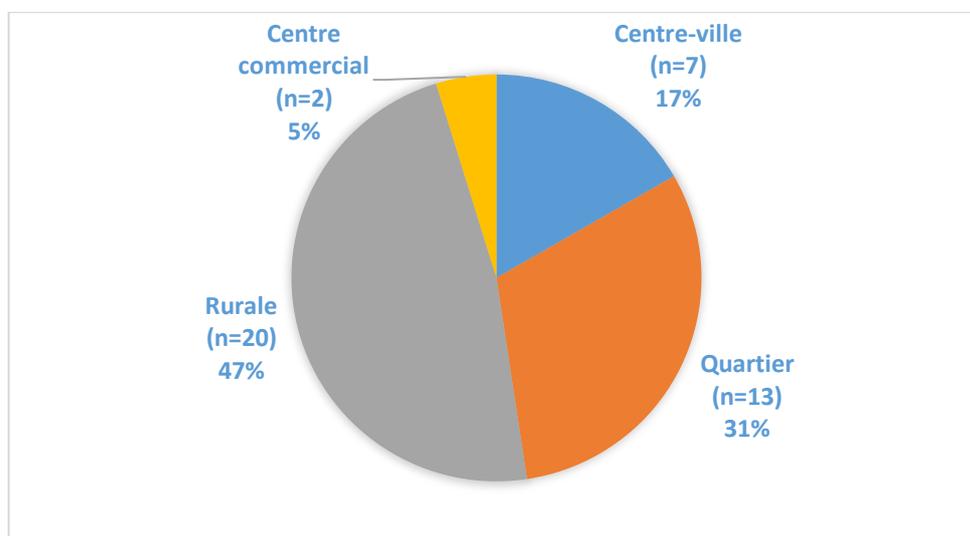
Figure 9 : Ancienneté dans la pharmacie des répondants (N=42)



1.5 - Localisation de la pharmacie

La majorité des pharmacies se situent en zone rurale. (Figure 10)

Figure 10 : Localisation de la pharmacie des répondants (N=42)



2 - Généralités sur les perturbateurs endocriniens

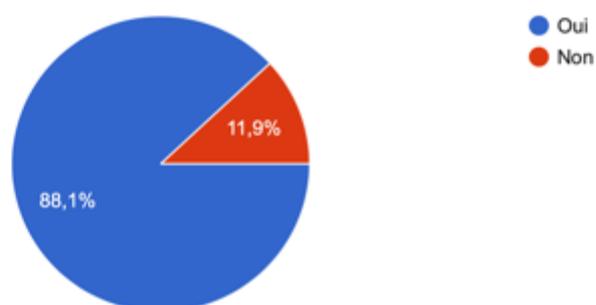
2.1 - Sensibilisation aux PE

37 personnes (soit 88,1%) déclarent avoir déjà été sensibilisées aux PE et 5 (soit 11,9%) ne l'ont pas été. (Figure 11)

Figure 11 : Sensibilisation aux PE

Avez-vous déjà été sensibilisé(e) aux perturbateurs endocriniens ?

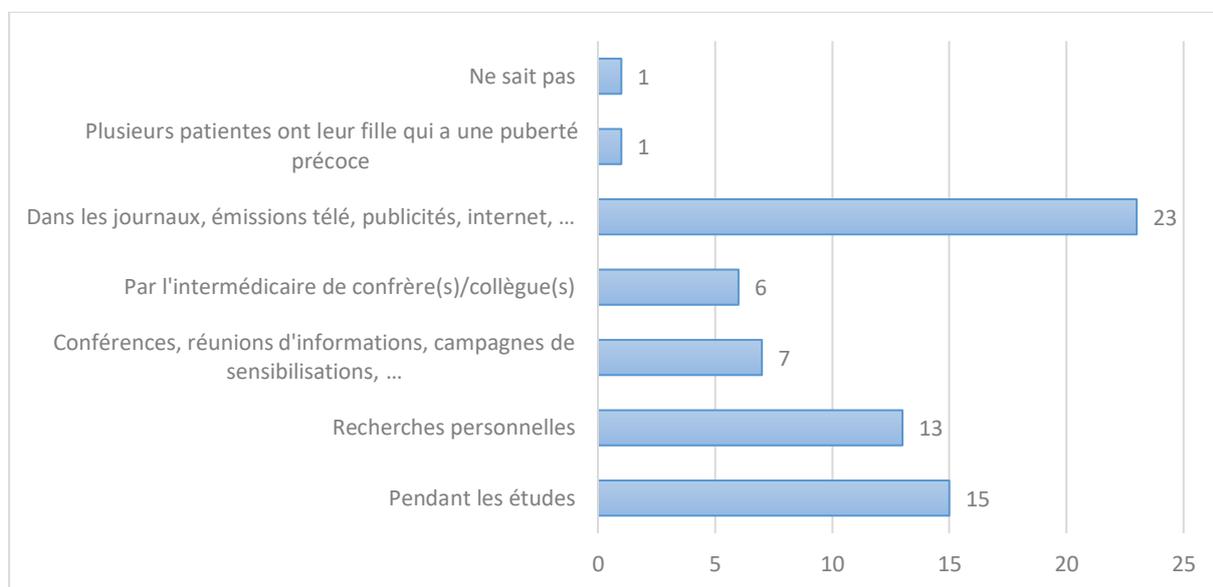
42 réponses



2.2 - Cadres de la sensibilisation aux PE

La majorité des répondants déclarent avoir été sensibilité via les journaux, les émissions télé, la publicité ou internet. (Figure 12)

Figure 12 : Cadre de la sensibilisation aux PE



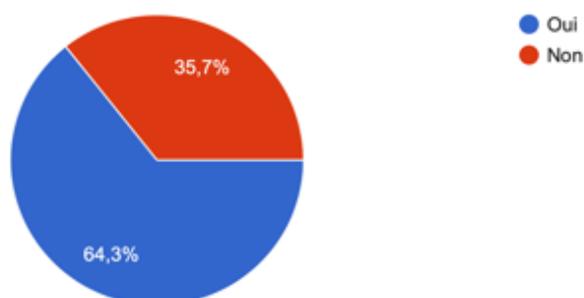
2.3 - Connaissance de la définition des perturbateurs endocriniens

27 personnes, soit 64,3% du total des répondants, déclarent connaître la définition des PE et 15 personnes, soit 35,7% des répondants, déclarent ne pas la connaître. (Figure 13)

Figure 13 : Connaissance de la définition des perturbateurs endocriniens

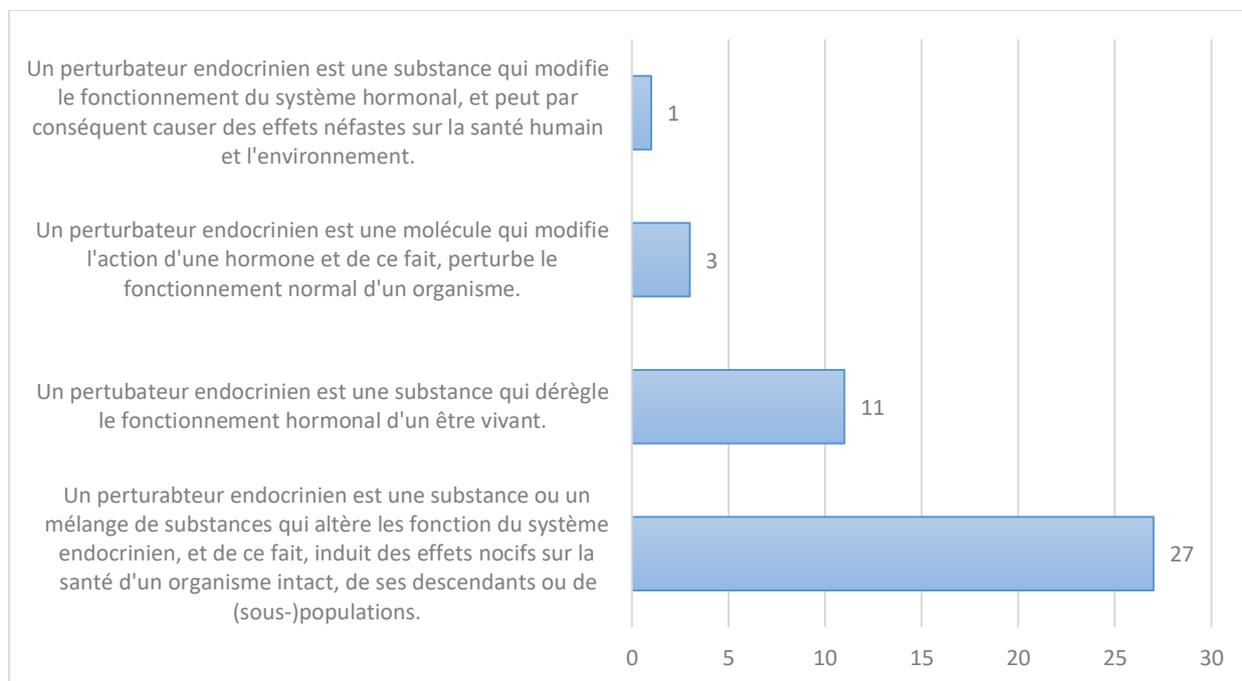
Connaissez-vous la définition des perturbateurs endocriniens ?

42 réponses



27 personnes choisissent la définition de l'OMS à propos des perturbateurs endocriniens. Cela correspond au nombre de répondants qui déclarent connaître la définition des PE. Il s'agit de la définition la plus communément admise. (Figure 14)

Figure 14 : Définition des perturbateurs endocriniens (N=42)



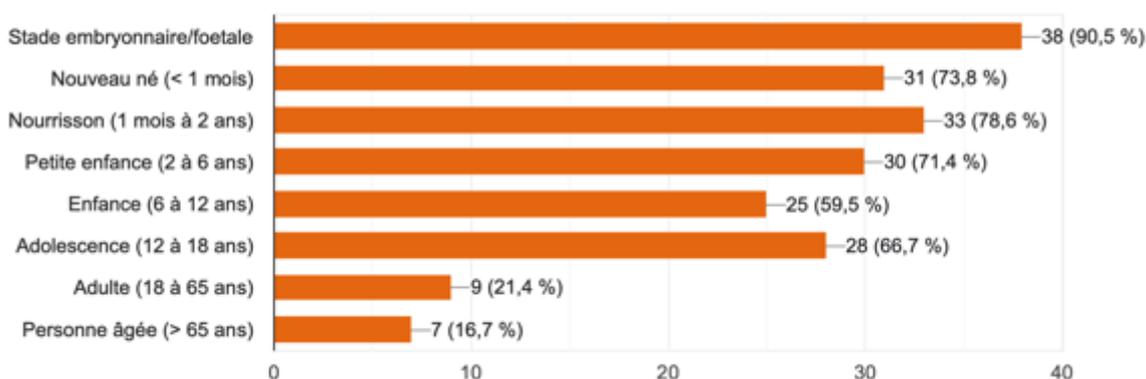
2.4 - Périodes d'expositions critiques aux PE

Les périodes d'expositions critiques aux PE d'après les répondants sont les suivantes (Figure 15) :

Figure 15 : Périodes d'expositions critiques aux PE

Quelle(s) est/sont d'après vous la/les période(s) la/les plus critique(s) d'exposition aux perturbateurs endocriniens ?

42 réponses



Les bonnes réponses étaient les périodes comprenant les 1000 premiers jours de vie, soit du stade embryonnaire/fœtale au stade de nourrisson. La petite enfance, l'enfance et plus particulièrement l'adolescence sont aussi des périodes où les risques sont accrus en cas d'exposition aux PE.

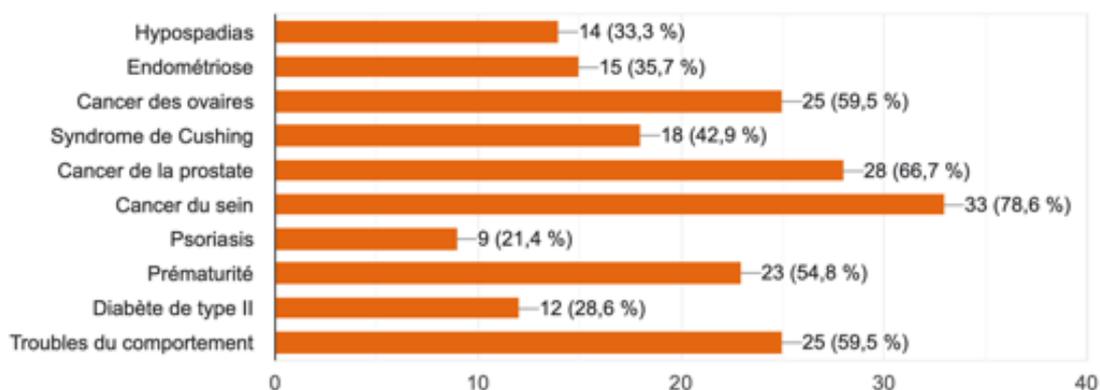
2.5 - Pathologies soupçonnées d'être causées par l'exposition aux PE

Selon les répondants, les pathologies soupçonnées d'être causées par l'exposition aux PE sont les suivantes (Figure 16) :

Figure 16 : Pathologies soupçonnées d'être causées par les PE

Parmi les pathologies suivantes, lesquelles sont soupçonnées d'être causées par l'exposition aux perturbateurs endocriniens ?

42 réponses



Les bonnes réponses étaient l'hypospadias, l'endométriose, le cancer des ovaires, le cancer de la prostate, le cancer du sein, la prématurité, le diabète de type II et les troubles du comportement.

2.6 - Relation dose-effet

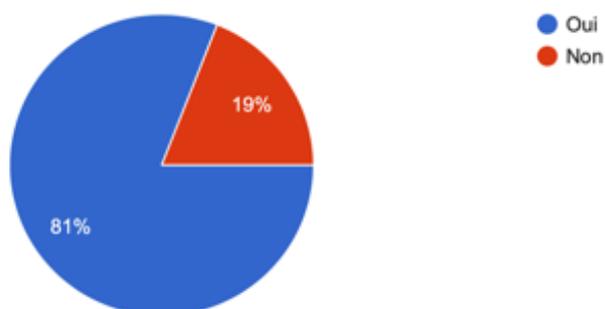
34 personnes, soit 81% du total des répondants, pensent qu'il existe une relation dose-effet concernant les PE.

Les résultats sont les suivants (Figure 17) :

Figure 17 : Existence d'une relation dose-effet concernant les PE

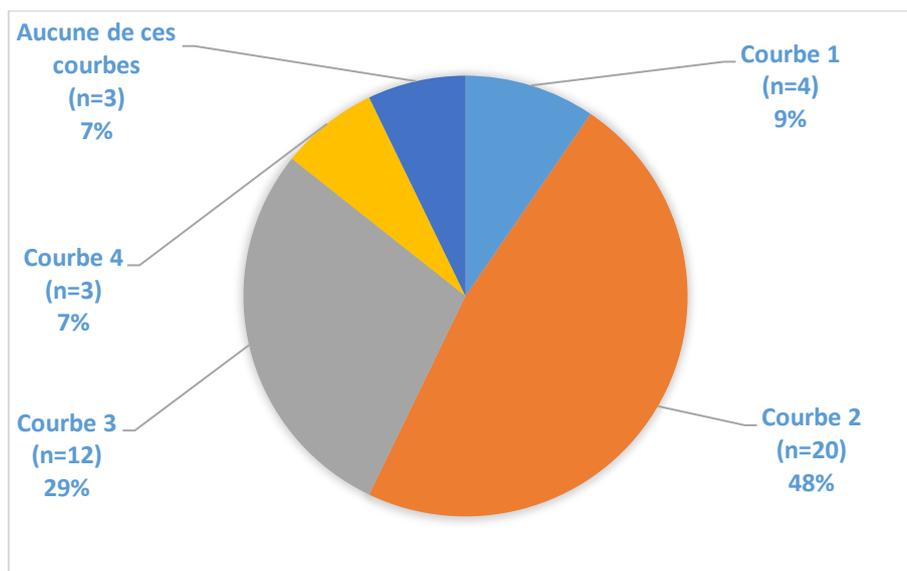
Selon vous, existe-t-il une relation dose-effet concernant les perturbateurs endocriniens ?

42 réponses



Pour les répondants, les courbes décrivant l'évolution de l'effet d'un PE en fonction de la dose sont les suivantes (Figure 18) :

Figure 18 : Courbe décrivant l'évolution d'un perturbateur endocrinien en fonction de la dose (N=42)



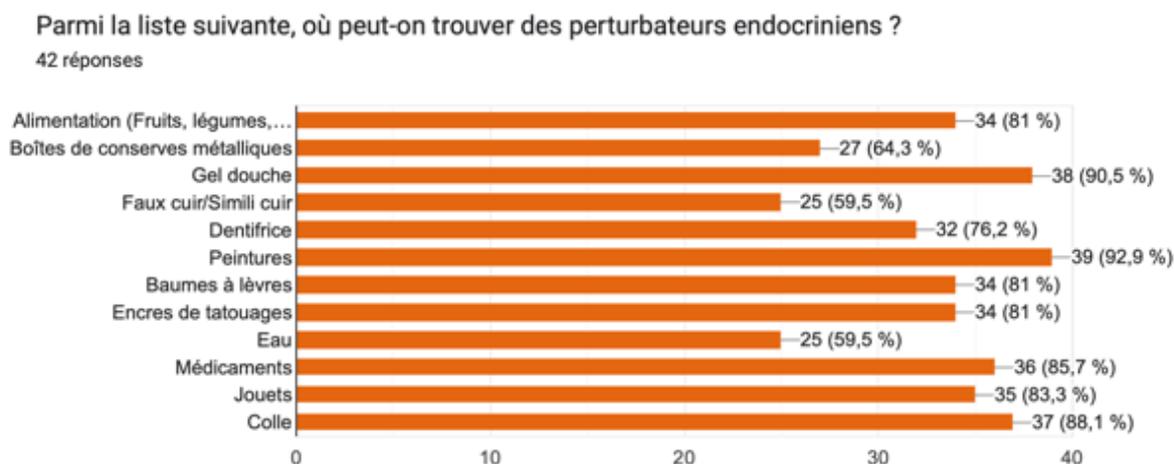
Il existe bien une relation dose-effet concernant les PE, mais elle est non monotone. Cela correspond à la courbe 4. Seules trois personnes ont choisi cette réponse.

2.7 - Sources de perturbateurs endocriniens

Les répondants devaient ici choisir les produits de la liste, qui selon eux, contiennent des PE.

Les réponses sont les suivantes (Figure 19) :

Figure 19 : Sources d'exposition aux PE



2.8 - Évaluation de la connaissance de quelques perturbateurs endocriniens

(a) Connaissance des perturbateurs endocriniens

Les répondants ont ici été questionnés sur la connaissance ou non de quelques perturbateurs endocriniens. Les réponses sont les suivantes (Tableau 4) :

Tableau 4 : Connaissance des perturbateurs endocriniens

Perturbateurs endocriniens	Oui	Non
Bisphéno A	42 (100%)	0 (0%)
Parabènes	42 (100%)	0 (0%)
Méthylisothiazolinone	12 (28,6%)	30 (71,4%)
Phtalates	39 (92,9%)	3 (7,1%)
Butylhydroxytoluène (BHT)	24 (57,1%)	18 (42,9%)
Plomb	39 (92,9%)	3 (7,1%)
Diéthylstilbestrol (Distilbène®)	31 (73,8%)	11 (26,2%)
Triclosan	26 (61,9%)	16 (38,1%)
Polychlorobiphényles (PCB)	24 (57,1%)	18 (42,9%)
Mercure	36 (85,7%)	6 (14,3%)

(b) Confrontation à la présence des perturbateurs endocriniens

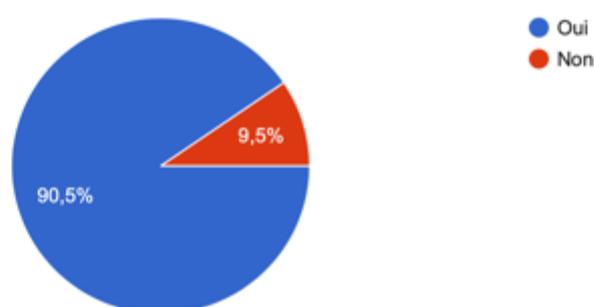
Les répondants ont ensuite été questionnés sur leur confrontation ou non aux perturbateurs endocriniens cités précédemment (Tableau 4).

38 personnes, soit 90,5% du total des répondants, ont répondu oui et 4 personnes, soit 9,5% du total des répondants, ont répondu non. Les réponses ont été dans les proportions suivantes (Figure 20) :

Figure 20 : Confrontation à la présence des PE

Parmi la liste ci-dessus, avez-vous été confronté à la présence d'au moins un de ces perturbateurs endocriniens ?

42 réponses

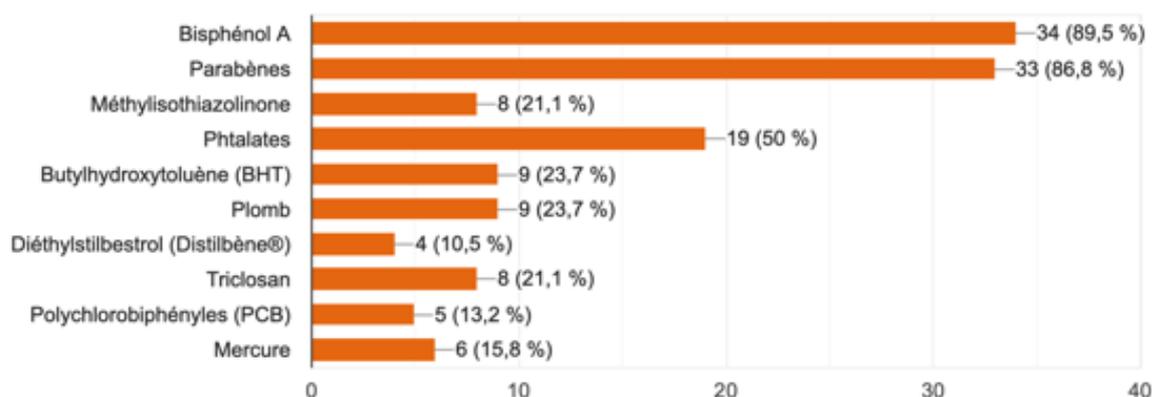


Sur ces 38 personnes qui ont répondu oui à la question précédente, les 2 principaux perturbateurs endocriniens rencontrés sont respectivement le bisphénol A (34 personnes) et les parabènes (33 personnes). Les réponses sont les suivantes (Figure 21) :

Figure 21 : Perturbateurs endocriniens rencontrés

Si oui lequel/lesquelles ?

38 réponses



3 - Les médicaments contenant des perturbateurs endocriniens

3.1 - Généralités

(a) Perturbateurs endocriniens dans les médicaments

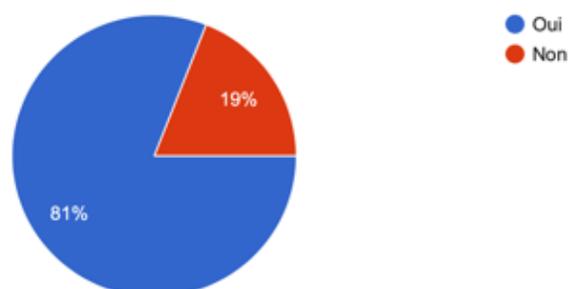
34 personnes (81%) déclarent savoir que certains médicaments contiennent des PE, contre 8 personnes (19%) qui ne le savent pas. Les répondants sont donc très majoritairement informés qu'il existe des perturbateurs endocriniens dans les médicaments.

Les réponses sont les suivantes (Figure 22) :

Figure 22 : Existence des perturbateurs endocriniens dans les médicaments

1) Avez-vous connaissance qu'il existe des médicaments contenant des perturbateurs endocriniens ?

42 réponses



(b) Intérêt du sujet des perturbateurs endocriniens dans les médicaments

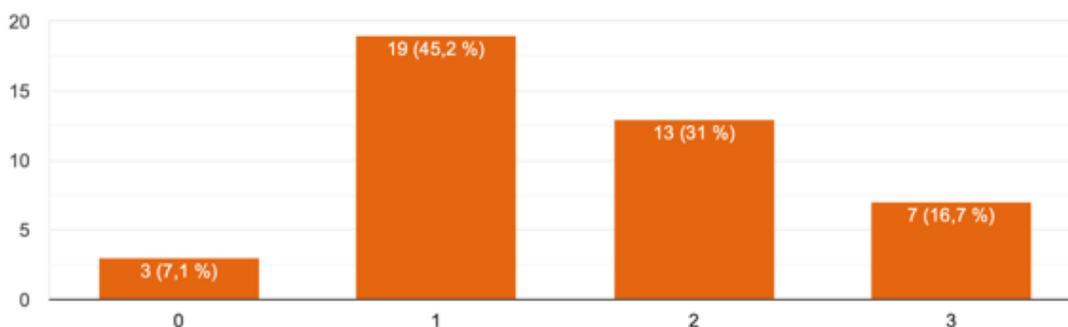
L'intérêt des répondants à l'égard du sujet des perturbateurs endocriniens dans les médicaments semble particulièrement mitigé. En effet, seuls 7 personnes déclarent être très intéressées, la majorité des répondants portant plutôt un faible intérêt à ce sujet.

Les réponses sont les suivantes (Figure 23) :

Figure 23 : Intérêt porté sur le sujet des perturbateurs endocriniens dans les médicaments

2) Sur une échelle de 0 à 3, quel intérêt portez-vous au sujet des perturbateurs endocriniens dans les médicaments ?

42 réponses



0 = Pas intéressé ; 3 = Très intéressé

(c) Présence de perturbateurs endocriniens dans les médicaments

La question posée ici aux répondants était de savoir si les perturbateurs endocriniens présentés précédemment dans le tableau 4, sont d'après eux retrouvés dans des médicaments.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 5) :

Tableau 5 : Présence de perturbateurs endocriniens dans les médicaments

Perturbateurs endocriniens	Présent	Non présent
Bisphénol A	11 (26,2%)	31 (73,8%)
Parabènes	31 (73,8%)	11 (26,2%)
Méthylisothiazolinone	23 (54,8%)	19 (45,2%)
Phtalates	28 (66,7%)	14 (33,3%)
Butylhydroxytoluène (BHT)	21 (50%)	21 (50%)
Plomb	11 (26,2%)	31 (73,8%)
Diéthylstilbestrol (Distilbène®)	21 (50%)	21 (50%)
Triclosan	28 (66,7%)	14 (33,3%)
Polychlorobiphényles (PCB)	15 (35,7%)	27 (64,3%)
Mercure	3 (7,1%)	39 (92,9%)

Parmi la liste du tableau ci-dessus (Tableau 5), les perturbateurs endocriniens qui peuvent être retrouvés dans la formulation des médicaments sont : les parabènes, les phtalates, le BHT, le plomb, et le diéthylstilbestrol. Ce dernier était un médicament utilisé pour la prévention des fausses couches chez les femmes enceintes qui est interdit en France depuis 1977.

Certains perturbateurs endocriniens pourraient également être retrouvés dans les médicaments par l'intermédiaire d'un transfert de matière entre le contenant et le contenu. On pourra citer comme exemples le bisphénol A et les phtalates, tous deux pouvant entrer dans la composition de matières plastiques utilisées pour le conditionnement primaire de certains médicaments.

(d) Ce que pensent les patients des perturbateurs endocriniens dans les médicaments

35 personnes, soit 83,3% du total des répondants, déclarent que la présence de perturbateurs endocriniens dans les médicaments n'est pas un critère de choix pour leurs patients. 7 personnes, soit 16,7% du total des répondants, déclarent que cela fait partie de leur(s) critère(s) de choix.

38 personnes, soit 90,5% des répondants, déclarent également qu'ils n'ont jamais été interpellés par quelqu'un en rapport avec la présence de perturbateurs endocriniens dans les médicaments. 4 personnes, soit 9,5% des répondants déclarent en revanche avoir déjà été interpellées pour cette raison.

Il s'agissait de patients ou de proches.

Les médicaments concernés étaient le Doliprane® (Paracétamol) pour 3 des répondants et le rouge cochenille pour le 4^e répondant. Le rouge cochenille est un colorant d'origine naturel, et n'est pas considéré comme un perturbateur endocrinien.

(e) Conseil de médicaments contenant des perturbateurs endocriniens

35 répondants déclarent ne pas savoir s'ils ont déjà conseillé des médicaments contenant des PE, tandis que 7 répondants ont conscience d'en avoir déjà conseillé. 1 répondant parmi les 7 personnes avait conscience d'avoir déjà conseillé un médicament contenant des PE, mais ne se souvenait plus du médicament concerné.

Les médicaments conseillés par ces 5 personnes étaient les suivants :

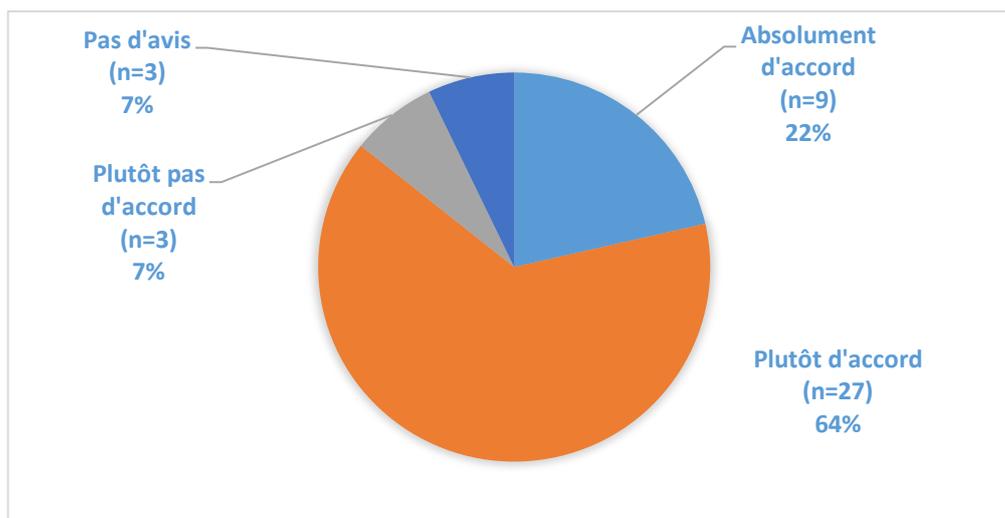
- Solubacter, pommade Chauvin
- Maalox, Gaviscon, Actisoufre, Clarix pentoxyverine
- Gaviscon, Smecta
- Smecta
- Doliprane

(f) Médicaments contenant des PE et arbre décisionnel de traitement d'une maladie

La question posée ici a permis d'évaluer si la présence de PE dans les médicaments est à prendre en compte dans l'arbre décisionnel de traitement d'une maladie.

Les réponses sont les suivantes (Figure 24) :

Figure 24 : Avis des répondants concernant la prise en compte des perturbateurs endocriniens dans les médicaments dans un arbre décisionnel de traitements d'une maladie (N=42)



(g) Traitement ponctuel ou traitement chronique ?

Deux questions avaient pour but d'évaluer le rapport bénéfice/risque d'un médicament contenant des perturbateurs endocriniens, dans un traitement ponctuel et chronique.

Un traitement ponctuel consiste à traiter une maladie aiguë alors qu'un traitement chronique concerne les maladies chroniques.

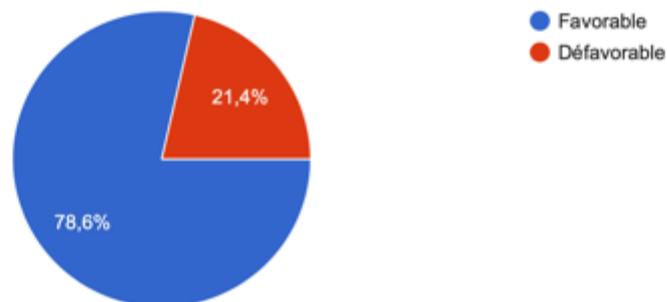
Il n'existe pas de consensus définissant le caractère aigu ou chronique d'une maladie, les répondants ont donc pu avoir leur propre interprétation de ces termes. Nous définirons ici une maladie aiguë comme ayant une durée limitée dans le temps, soit inférieure à 3 mois. La maladie chronique quant à elle dure au minimum 3 mois, et peut persister toute la vie. (86)

En ce qui concerne le rapport bénéfice/risque dans un traitement ponctuel, 33 répondants (78,6%) considèrent que celui-ci est favorable tandis que 9 répondants (21,4%) le considèrent défavorable. (Figure 25)

Figure 25 : Rapport bénéfice/risque de l'utilisation d'un médicament contenant des PE dans un traitement ponctuel

Selon vous, le rapport bénéfice/risque d'un médicament contenant un/des perturbateur(s) endocrinien(s) dans un traitement ponctuel est :

42 réponses

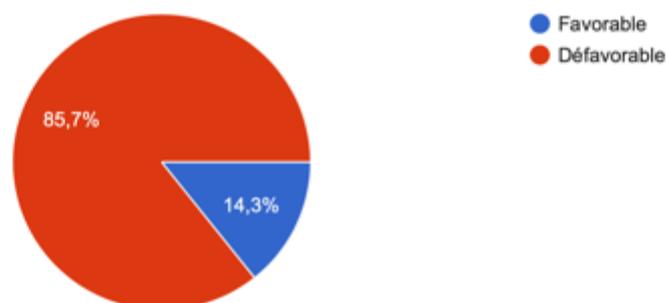


Enfin, pour le rapport bénéfice/risque dans un traitement chronique, 36 répondants (85,7%) le jugent défavorable, tandis que 6 (14,3%) le jugent favorable. (Figure 26)

Figure 26 : Rapport bénéfice/risque de l'utilisation d'un médicament contenant des PE dans un traitement chronique

Selon vous, le rapport bénéfice/risque d'un médicament contenant un/des perturbateur(s) endocrinien(s) dans un traitement chronique est :

42 réponses



3.2 - Ordonnance facultative

(a) Références et alternatives

Parmi une liste de dix médicaments contenant chacun au moins un perturbateur endocrinien, chaque personne était invitée à déclarer si elle possédait le médicament en stock dans sa pharmacie, et si pour elle il existait des alternatives sans PE en conseil à l'officine.

La plupart des spécialités présentées sont déclarées comme étant référencées par les répondants. La totalité des répondants déclarent également avoir en stock quatre spécialités, qui sont : Doliprane 2,4% solution buvable, Gaviscon sachets buvables, Hémoclar 0,5% crème, ainsi que Titanoréine crème.

Les réponses sont représentées dans le tableau ci-dessous (Tableau 6) :

Tableau 6 : Référencement et existence d'alternative des médicaments à ordonnance facultative (N=42)

Médicaments	Proportions de répondants déclarant référencer ces médicaments	Proportion de répondants connaissant au moins une alternative à ces médicaments
Doliprane® 2,4% solution buvable	100 % (n=42)	59,5 % (n=25)
Gaviscon® sachets buvables	100 % (n=42)	83,3 % (n=35)
Biafine® émulsion	92,9 % (n=39)	85,7 % (n=36)
Bronchokod® 5% solution buvable	69 % (n=29)	81 % (n=34)
Maxilase® maux de gorge sirop	90,5 % (n=38)	61,9 % (n=26)
Fluocaril® bifluoré 250 gel 75 ml	90,5 % (n=38)	85,7 % (n=36)
Hémoclar® 0,5% crème	100 % (n=42)	66,7 % (n=28)
Onctose® crème	90,5 % (n=38)	71,4 % (n=30)
Titanoréine® crème	100 % (n=42)	78,6 % (n=33)
Jouvence de l'abbé Soury® buvable	66,7 % (n=28)	71,4 % (n=30)

Il existe, pour chaque médicament (Tableau 6), au moins une alternative possible en conseil à l'officine.

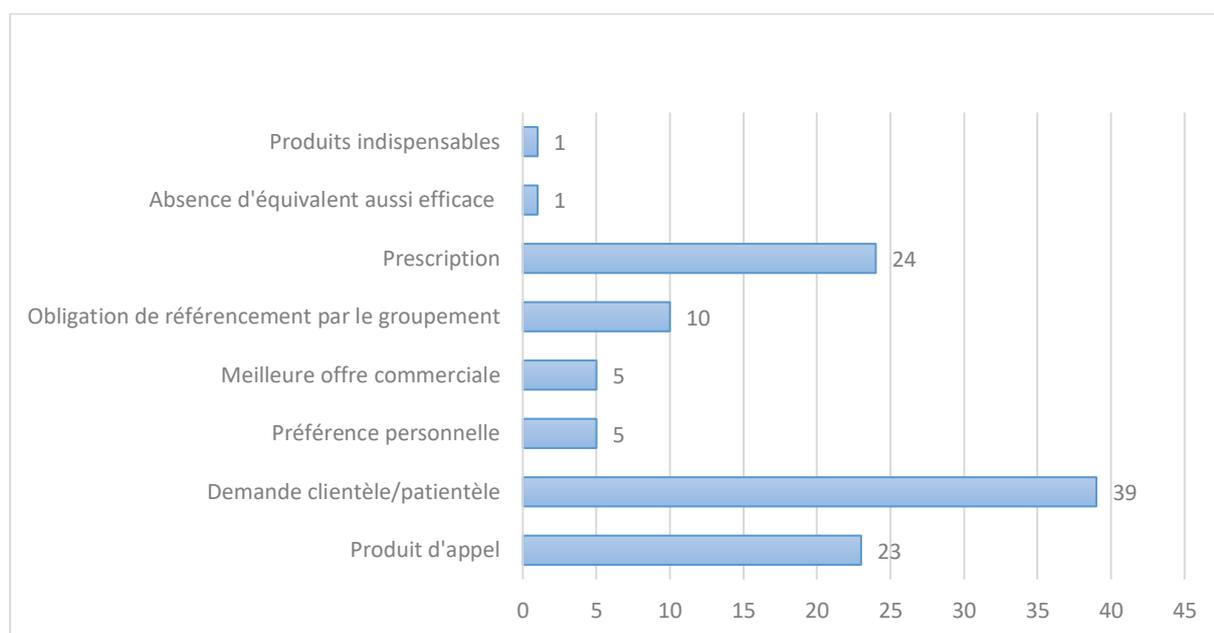
(b) Raisons du référencement

La question posée ici consistait à connaître les raisons du référencement des médicaments du tableau 6.

La quasi-totalité des répondants (39 réponses) déclarent référencer ces médicaments en raison d'une demande de leur clientèle/patientèle. Les deux autres raisons principales sont la prescription (24 réponses) et le produit d'appel (23 réponses).

Les réponses sont les suivantes (Figure 27) :

Figure 27 : Raisons du référencement des médicaments sans ordonnance obligatoire



3.3 - Ordonnance obligatoire

(a) Référencement et alternatives

Parmi une liste de 10 médicaments contenant chacun au moins un perturbateur endocrinien, chaque répondant était invité à déclarer s'il possédait le médicament en stock dans sa pharmacie, et si pour lui il existait au moins une alternative sans PE que l'on peut délivrer sans appeler le prescripteur.

Les réponses sont les suivantes (Tableau 7) :

Tableau 7 : Référencement et existence d'alternative des médicaments à ordonnance obligatoire (N=42)

Médicaments	Proportions de répondants déclarant référencer ces médicaments	Proportions de répondants connaissant au moins une alternative à ces médicaments que l'on peut délivrer sans appeler le prescripteur
Cétirizine 10mg/ml buvable Biogaran	57,1 % (n=24)	73,8 % (n=31)
Diprostène® susp inj ser 1ml	97,6 % (n=41)	28,6 % (n=12)
Ésoméprazole 20 mg gélule EG	38,1 % (n=16)	85,7 % (n=36)
Fungizone® 10% suspension buvable	100 % (n=42)	19 % (n=8)
Josacine® 500 mg/ml	88,1 % (n=37)	35,7 % (n=15)
Locoid® 0,1 % crème	100 % (n=42)	61,9 % (n=26)
Ibuprofène 200 mg cpr Sandoz	40,5 % (n=17)	90,5 % (n=38)
Zophren® 4mg lyophilisat oral	42,9 % (n=18)	71,4 % (n=30)
Tramadol LP 100 mg gélule Arrow	35,7 % (n=15)	81 % (n=34)
Rozex® 0,75 %	85,7 % (n=36)	40,5 % (n=17)

En utilisant la base de données Vidal, hors contexte d'urgence, 4 médicaments peuvent ici être substitués sans appeler le prescripteur. En effet, il est possible pour le pharmacien de substituer un médicament qui est dans le même groupe générique que le médicament prescrit. Ces médicaments sont :

- Ésoméprazole 20 mg gélule EG substituable par de l'ésoméprazole 20 mg comprimé gastro-résistant Alter.
- Ibuprofène 200 mg comprimé Sandoz substituable par ibuprofène 200 mg comprimé Biogaran.
- Zophren® 4 mg lyophilisat oral substituable par Sétofilm® 4 mg film orodispersible.
- Tramadol LP 100 mg gélule Arrow substituable par tramadol LP 100 mg comprimé Arrow.

N.B. : Les propositions d'alternatives sont données à titre d'exemples et ne sont pas exhaustives.

(b) Substitution

La question posée ici aux répondants consistait à connaître les possibilités de substitution des médicaments présentés dans le Tableau 7, par des alternatives sans PE, et sans contacter le prescripteur. Il s'agissait d'une question à choix multiples.

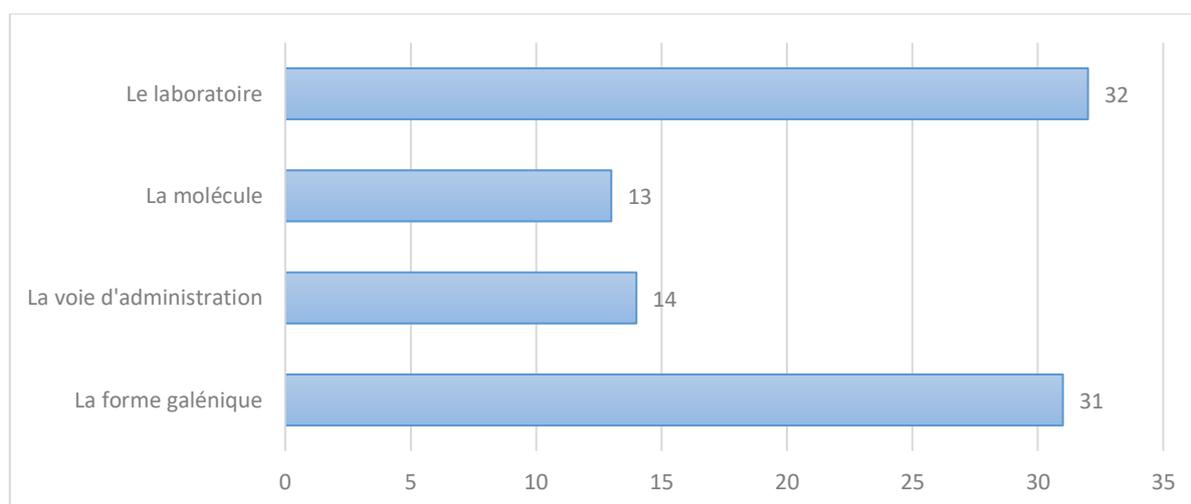
Le pharmacien a la possibilité de substituer un médicament sans contacter le prescripteur s'il appartient au même groupe générique ou hybride mentionné au 5° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, et si aucune mention de refus de substitution n'est inscrite par le prescripteur sur l'ordonnance. (85)

Il était donc en effet possible ici de modifier (hors contexte d'urgence) :

- La forme galénique, par exemple passer de la forme gélule à la forme comprimé.
- Le laboratoire, certains contenant des PE et d'autres non.

Les réponses sont les suivants (Figure 28) :

Figure 28 : Raisons de substitutions des médicaments sur ordonnance contenant des PE, par des alternatives sans PE (N=41)



4 - Partie personnelle

4.1 - Opinion sur les alternatives aux médicaments contenant des perturbateurs endocriniens

Les professionnels avaient ici la possibilité de s'exprimer librement, en donnant leur avis à propos des alternatives aux médicaments contenant des PE.

Nous avons obtenu 42 réponses. Sur ces 42 réponses, 9 n'exprimaient aucun avis. Nous listerons donc ci-dessous uniquement les 33 réponses exprimant un avis :

- 1) À approfondir, marge de progrès.
- 2) Il faut trouver des alternatives.
- 3) C'est une option que l'on doit pouvoir proposer.
- 4) En mesurant le rapport bénéfice/risque, il convient de limiter le plus possible l'exposition, principalement pour les traitements chroniques et les âges où cette exposition est la plus délétère pour les expositions aiguës.
- 5) OK pour le faire si validation par médecin généraliste et connaissance des médicaments contenant des perturbateurs endocriniens.
- 6) Bénéfique pour le patient.
- 7) Si cela concerne un traitement aigu, je pense que le problème est négligeable. Il y a beaucoup plus de pollution à éliminer dans l'environnement.
- 8) Pas assez de connaissances sur l'existence de ces alternatives.
- 9) Tant que l'efficacité et le rapport bénéfice risque sont équivalents, opinion favorable.
- 10) Les médicaments devraient être formulés sans évidemment !
- 11) Nécessite d'avoir une information concernant leur présence dans certains médicaments.
- 12) Il faut essayer de changer.
- 13) Il faudrait les proposer pour les traitements chroniques.
- 14) Il faudrait toutes les connaître.
- 15) C'est une alternative intéressante, plus d'information sur le sujet serait importante.
- 16) Nous ne sommes pas suffisamment informés.
- 17) Modifier les compositions de certains médicaments.
- 18) La HAS devrait imposer aux laboratoires de « toiletter » leurs produits.
- 19) Difficulté pour détecter le perturbateur endocrinien dans le médicament.
- 20) Les alternatives n'en contiennent-elles pas aussi ?
- 21) Je suis totalement pour une alternative à ces médicaments qui aurait une équivalence thérapeutique stricte. Le reste serait au cas par cas, j'y suis plutôt favorable si cela permet une réponse aux besoins du patient et qu'il l'accepte.
- 22) C'est bien.
- 23) Si strictement équivalent c'est mieux.
- 24) Je ne les connais pas bien, il faudrait plus d'infos.
- 25) Les laboratoires devraient mieux communiquer à ce sujet.

- 26) Pourrait-on connaître les alternatives ?
- 27) Mention sur la boîte et tableau d'équivalence.
- 28) Si on a un équivalent thérapeutique aussi efficace et sans PE au même prix sinon problème avec la sécu...) alors bien sûr qu'il faut l'utiliser !
- 29) J'y suis très favorable à condition que les perturbateurs endocriniens ne soient pas présents dans les alternatives... (ex : Doliprane sirop versus Efferalgan pédiatrique)
- 30) Si le rapport bénéfice risque est important, aucun intérêt d'utiliser des produits avec des perturbateurs endocriniens.
- 31) À privilégier.
- 32) Il est difficile de les identifier tant il en existe.
- 33) Favorable.

4.2 - Référencement de médicaments sans PE

Il était ici demandé aux professionnels, s'ils étaient prêts ou s'ils avaient commencé une démarche de référencement de médicaments sans perturbateurs endocriniens, ainsi que dans un second temps, les changements qu'ils ont pu effectuer s'ils ont commencé.

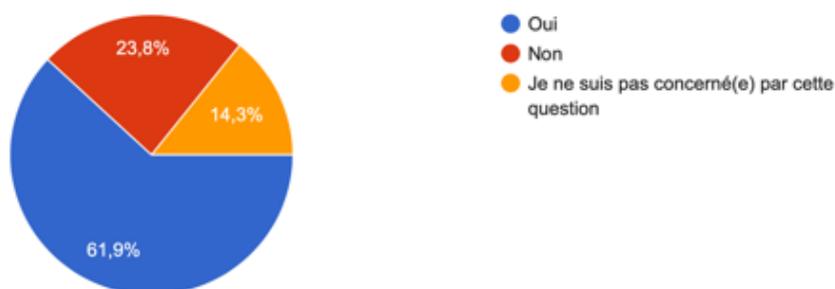
Pour 26 d'entre eux (61,9%), ils sont prêts ou ont déjà commencé une démarche de référencement de médicaments sans PE. Enfin 10 d'entre eux (23,8%) ne sont pas prêts ou n'y ont pas pensé et 6 (14,3%) ne sont pas concernés par cette question.

Les réponses sont les suivantes (Figure 29) :

Figure 29 : Référencement de médicaments sans PE

Seriez-vous prêt ou avez-vous commencé à vous engager dans une démarche de référencement de médicaments sans perturbateurs endocriniens ?

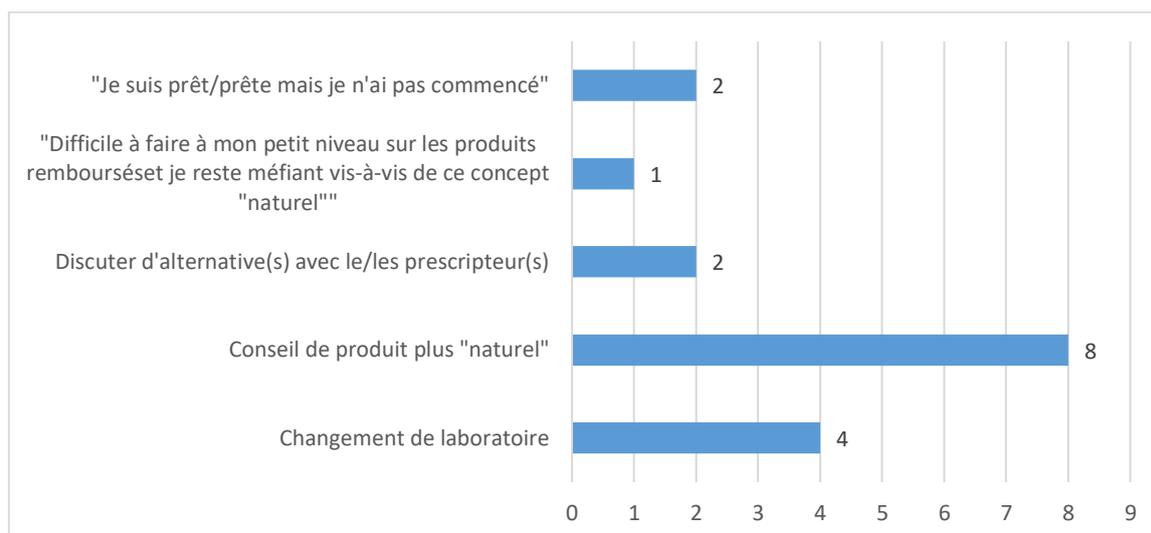
42 réponses



Nous leur avons ensuite demandé les changements réalisés au niveau du référencement des médicaments, s'ils ont commencé. Certaines personnes ont quand même répondu alors qu'elles n'avaient pas commencé.

Les réponses sont les suivantes (Figure 30) :

Figure 30 : Changements effectués (N=13)



4.3 - Rôle concernant les PE en tant que professionnel de santé

Il était ici demandé aux professionnels de santé leur rôle concernant les perturbateurs endocriniens. Il s'agissait d'une question ouverte.

Nous avons obtenu 42 réponses :

- 1) Conseil.
- 2) Prévention.
- 3) Rôle d'information et de prévention.
- 4) Nous devons le savoir pour répondre aux demandes et on pourrait aussi le faire savoir auprès de jeunes parents pour protéger les enfants.
- 5) Information et prévention.
- 6) Information.
- 7) Garantir l'utilisation des médicaments contenant des PE avec le meilleur rapport bénéfice risque si pas d'alternative.
- 8) Informer, prévenir, conseiller les patients.
- 9) De les réduire auprès des patients, notamment sur des traitements chroniques.
- 10) Prévention.
- 11) Prévention et sensibilisation.
- 12) Prévention.
- 13) Informer les patients des risques éventuels, les rassurer et éventuellement orienter vers un autre labo ou une autre forme galénique.
- 14) Essayer d'éclairer les gens sur la présence des perturbateurs endocriniens dans la vie de tous les jours (pour moi la présence dans les médicaments n'est pas un problème tant que l'on n'a pas de traitement chronique).
- 15) Les limiter je suppose.
- 16) Conseiller.

- 17) Réponses aux questions des patients.
- 18) Informations choix de conseils.
- 19) Limiter tant que possible leur utilisation par la population.
- 20) Pas notre rôle de partir à la recherche de ceux-ci, le laboratoire est plus concerné.
- 21) Prévention vis-à-vis de la population.
- 22) Rôle d'information et de prévention.
- 23) Prévention et sensibilisation des patients.
- 24) Informer les patients avec des infos fiables et vérifiées sur les conséquences aux expositions.
- 25) Les éviter tant qu'on peut, mais sans affoler les patients et en ayant à l'esprit que les alternatives ne doivent pas être une perte de chances pour les patients ni les orienter vers des fakemeds (HE, compléments alimentaires...).
- 26) Communication auprès de la population la plus fragile (femmes enceintes et petite enfance).
- 27) Rôle d'information.
- 28) Informer et substituer.
- 29) Prévention, information.
- 30) Nous devons toujours continuer à jouer notre rôle pour promouvoir la santé, mais aussi pouvoir faire la part des choses et conseiller le patient sur la balance bénéfique/risque. Le patient fera son choix.
- 31) Aiguiller les patients pour en limiter le nombre.
- 32) Informer (à condition d'être soi-même formé !) et conseiller des alternatives.
- 33) Avertir les patients des alternatives existantes.
- 34) Majeur.
- 35) Informer le patient en fonction de leurs pathologies.
- 36) Sensibiliser ++++.
- 37) Information, prévention et traitement.
- 38) Formation personnelle et information du public.
- 39) Ne pas empoisonner les gens en les soignant...
- 40) Alerter sur leur présence dans certains médicaments.
- 41) Information du patient + référencement de médicaments SANS perturbateurs endocriniens.
- 42) Informer les patients avec des infos fiables et vérifiées sur les conséquences de l'exposition aux PE.

4.4 - Formation de sensibilisation sur les perturbateurs endocriniens dans les médicaments

Enfin, nous leur avons posé une question pour savoir si les répondants sont intéressés par une formation sur le sujet des perturbateurs endocriniens dans les médicaments.

38 personnes, soit 90,5% des répondants, sont intéressées. Seules 4 personnes, soit 9,5% des répondants, ne sont pas intéressées.

D - Discussion

1 - Avantages et limites de l'enquête

Tout d'abord, l'enquête ayant été effectuée via un questionnaire en ligne sur Google Forms, cela a permis une plus large diffusion de celui-ci à travers toute la région Nouvelle-Aquitaine grâce à l'URPS de cette même région. Le nombre de pharmacies s'élève à 2080 en 2021 d'après les chiffres de l'ordre des pharmaciens (87). Le taux de participation est donc très faible compte tenu du nombre total de pharmacies en Nouvelle-Aquitaine. En effet, si on estime qu'une réponse correspond à une pharmacie, ce taux serait de 2,02 %. Il sera donc plus faible encore en considérant que plusieurs personnes par officine ont répondu, ce qui est probablement le cas pour certaines d'entre elles.

Le temps consacré pour répondre à ce questionnaire, d'environ dix minutes, a pu aussi expliquer cette faible participation. En effet, le contexte officinal en février 2023 avec les ruptures de médicaments et la difficulté de recrutement ne permettant probablement pas de libérer suffisamment de temps pour les équipes afin de répondre à un questionnaire.

Le questionnaire a également été diffusé en précisant que le sujet portait sur les perturbateurs endocriniens et non sur les perturbateurs endocriniens dans les médicaments. Ceci a permis d'éviter de créer un biais dans les réponses, en insinuant que les médicaments contenaient des PE.

2 - Une forte sensibilisation de la population officinale aux PE en général

Cette enquête montre que les équipes officinales sont très majoritairement sensibilisées aux perturbateurs endocriniens en général. En effet, 88,1 % des répondants ont affirmé avoir déjà été sensibilisés sur le sujet des perturbateurs endocriniens.

Les populations les plus sensibles à l'exposition aux PE ainsi que les produits pouvant contenir des PE sont relativement bien connues. Cela est nécessaire pour faire de la prévention auprès des patients.

Les informations plus techniques sur les PE comme l'effet d'un perturbateur endocrinien en fonction de la dose sont très peu connues, ces informations étant peu utiles au quotidien.

3 - Les perturbateurs endocriniens dans les médicaments : un sujet à approfondir

Les professionnels de santé ont globalement connaissance que les perturbateurs endocriniens sont présents dans les médicaments. En effet, 80% d'entre eux déclarent avoir cette information. Mais l'intérêt porté sur ce sujet semble relativement faible à modéré. En effet, un peu moins de la moitié des répondants seulement se déclarent plutôt intéressés ou très intéressés.

Les patients sont quant à eux très peu informés de l'existence des PE dans les médicaments et se montrent donc très peu critiques sur ce sujet. Le rôle de l'équipe officinale est donc très important pour le conseil et la prévention de l'utilisation de ces médicaments.

Les médicaments contenant des PE sont majoritairement référencés par les pharmacies. En effet beaucoup de médicaments sont des demandes de la patientèle ou font l'objet de prescriptions médicales. Cela démontre que ces médicaments sont consommés de manière régulière par les patients, et leur exposition est donc importante.

4 - Les alternatives aux médicaments contenant des perturbateurs endocriniens

Environ 62% des répondants déclarent être prêts ou ont commencé à référencer des médicaments sans PE, ce qui montre que les équipes officinales ont pour la majorité pris cette problématique en compte.

4.1 - Ordonnance facultative

Pour les médicaments délivrables sans ordonnance, 100% des répondants déclarent référencer du Doliprane en sirop, du Gaviscon en sachets ou de la crème Titanoréine. Sur ces mêmes produits, 8 personnes déclarent qu'aucune alternative n'existe en conseil à l'officine pour la crème Titanoréine, 7 pour le Gaviscon en sachets, et même 16 pour le Doliprane en sirop. Tous les médicaments inscrits dans le tableau ayant des alternatives sans perturbateurs endocriniens disponibles sur le marché, cela démontre globalement un manque de connaissances sur les PE dans les médicaments et des alternatives qui pourraient être proposées.

4.2 - Ordonnance obligatoire

Pour les médicaments à prescription obligatoire, au moins 85% des répondants déclarent référencer la crème Rozex[®], Fungizone[®], Diprostène[®], Josacine[®] 500 mg/ml et la crème Locoïd[®]. Cela s'explique par le fait que ces spécialités n'appartiennent à aucun groupe générique et qu'elles sont fréquemment prescrites. En ce qui concerne l'existence d'au moins une alternative possible sans PE à ces spécialités que l'on peut délivrer sans contacter le prescripteur, 40,5% des répondants déclarent que cela est vrai pour la crème Rozex[®], 19% pour Fungizone[®], 28,6% pour Diprostène[®], 35,7% pour Josacine[®], et 61,9% pour Locoïd[®]. Ces réponses montrent une méconnaissance du sujet par les répondants. Il n'est en effet pas possible de les substituer sans contacter le prescripteur sauf en cas d'urgence et dans l'intérêt du patient.

La cétirizine en gouttes buvables appartient quant à elle à un groupe générique, il est donc normal que seulement un peu plus de la moitié des répondants déclarent référencer cette spécialité, qui dans l'exemple appartient au laboratoire Biogaran. Mais toutes les spécialités appartenant à ce groupe contiennent des parabènes. Il existe en revanche une forme comprimé exempte de parabènes qui ne fait pas partie du même groupe générique, il n'est donc théoriquement pas possible pour le moment de substituer ces médicaments par la forme comprimé sans contacter le prescripteur, sauf également en cas d'urgence et dans l'intérêt du patient. Les répondants pensent majoritairement l'inverse et considèrent pour environ $\frac{3}{4}$ d'entre eux que l'on peut substituer ce médicament par une alternative sans PE sans contacter le prescripteur. On peut donc supposer que les répondants pensent majoritairement qu'il est possible en pratique de substituer ce médicament par la forme comprimé, ou par une autre spécialité appartenant au même groupe générique qui serait exempte de parabènes.

Concernant les 4 derniers médicaments proposés, qui sont le Zophren 4 mg, le tramadol LP 100 mg gélule Arrow, l'ibuprofène 200 mg comprimé Sandoz et l'ésoméprazole 20 mg gélule EG, 70 à 90% des répondants pensent qu'il est possible de les substituer sans contacter le prescripteur. La grande majorité des répondants a donc compris qu'il était possible de trouver des alternatives sans PE à ces spécialités. Cela peut s'expliquer par le fait que ces médicaments appartiennent à des groupes génériques, la diversité des spécialités est donc plus importante et permet de les comparer entre les différents laboratoires pour trouver la meilleure formulation possible.

4.3 - Opinion générale sur les alternatives aux médicaments contenant des PE

Concernant les alternatives aux médicaments contenant des PE, plusieurs idées ont été exprimées par les répondants.

Tout d'abord, le choix de proposer une alternative ou non doit se faire en fonction du rapport bénéfice/risque. Les deux principaux critères utilisés pour le mesurer sont : la chronicité ou non du traitement, et l'âge du patient. En effet, certains répondants ne considèrent utile de trouver des alternatives aux médicaments contenant des PE que si le traitement est chronique, négligeant ainsi l'exposition aiguë aux PE dans les médicaments chez les populations les plus à risque comme les femmes enceintes ou les enfants.

Ensuite, il est important pour certains d'entre eux de remplacer un médicament contenant des PE par un équivalent strict sans PE. Il doit donc avoir les mêmes indications, la même efficacité, le même prix et le même taux de remboursement (si pris en charge par l'Assurance Maladie).

La 3^e notion évoquée par les répondants est la responsabilité de l'industrie quant à la composition des médicaments. Les industriels devraient donc utiliser des alternatives aux PE dans la formulation des médicaments, ce qui éviterait de devoir consacrer du temps à trouver des alternatives aux médicaments en contenant. Ces alternatives sont en effet multiples, comme l'utilisation de récipients à remplissage aseptique pour les contenants multidoses, l'utilisation de flacons comportant un filtre ou l'utilisation d'unidoses, mais le bas coût de ces substances comme les parabènes n'incitent pas forcément les industriels à investir dans ce domaine. De plus, l'utilisation de nouvelles technologies a un coût et le prix des médicaments particulièrement bas en France pourrait être un frein à ce développement. L'inscription de manière claire des PE sur la boîte par les industriels est aussi évoquée, cela étant déjà le cas pour les parabènes, mais pas pour tous les PE.

Enfin, la majorité des répondants témoigne d'un manque d'informations concernant les PE dans les médicaments et des alternatives possibles. Une formation est donc indispensable pour améliorer les connaissances des professionnels de santé sur cette problématique. Un tableau d'équivalence pourrait également être réalisé afin de faciliter la dispensation de ces alternatives sans PE.

Les réponses convergent donc majoritairement vers la même opinion, celle-ci étant que les alternatives aux médicaments contenant des PE sont importantes à prendre en compte pour une meilleure prise en charge des patients.

5 - Des rôles importants du pharmacien et de son équipe concernant les PE

En tant que professionnels de santé, le pharmacien et le préparateur en pharmacie sont des acteurs majeurs de la santé publique. Les répondants confirment donc à travers leurs réponses l'importance de leurs rôles concernant le sujet des PE, qui sont multiples. Parmi les plus importants et les plus décrits dans les réponses, nous pourrions en citer 3 qui sont : le conseil, l'information et la prévention. En effet, l'équipe officinale, à travers ses compétences et son accessibilité, est un interlocuteur idéal pour les populations les plus à risque et permet donc d'assumer parfaitement ces 3 rôles.

D'autres rôles reviennent également plusieurs fois dans les réponses, comme la substitution des médicaments contenant des PE et la sensibilisation des patients, principalement pour protéger les populations à risque.

6 - Un besoin de formation

Toutes les informations précédentes démontrent la volonté des équipes officinales à limiter l'exposition de leurs patients aux PE. Cependant les médicaments contenant des PE ne sont pas bien connus, tout comme les alternatives possibles sans PE à ces traitements.

De plus, 90% des répondants déclarent être intéressés par une formation sur les perturbateurs endocriniens dans les médicaments.

En Octobre 2022, l'Ispep (Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie, et Développement) de l'université de Bordeaux, en partenariat avec la région Nouvelle-Aquitaine, l'ARS Nouvelle-Aquitaine, la faculté de Médecine et de Pharmacie de Poitiers et les différents URPS de la région, a créé une formation en ligne gratuite (MOOC) consacrée à la santé environnementale. Ce MOOC comporte plusieurs modules ainsi que 4 chapitres consacrés aux perturbateurs endocriniens. (88) Cependant, cette formation n'est pas spécifique aux PE dans les médicaments.

La réalisation d'une formation en ligne type e-learning sur les PE dans les médicaments, ainsi qu'un tableau d'équivalence pour conseiller des alternatives aux médicaments contenant des PE, seraient donc intéressante afin de guider les équipes officinales sur cette thématique, l'exposition aux PE étant un sujet important du point de vue de la santé publique et environnementale.

E - Conclusion de l'enquête

Cette enquête a permis de montrer que les équipes officinales connaissent pour la grande majorité les perturbateurs endocriniens en général, et savent également que certains médicaments contiennent ces substances, bien que portant majoritairement de prime abord un intérêt relativement faible à modéré vis-à-vis de ce dernier sujet. Cependant, les personnes interrogées expriment pour la grande majorité un manque d'informations sur ce sujet, qui leur permettraient de mettre en place des mesures concrètes afin de trouver des alternatives à ces médicaments contenant des PE.

En conséquence, plus de 9 personnes sur 10 sont intéressées par une formation sur les perturbateurs endocriniens, qui se révèle indispensable pour améliorer l'intérêt et les connaissances des équipes officinales sur ce sujet, afin de permettre une meilleure prise en charge des patients.

VI - Conclusion générale

La présence de perturbateurs endocriniens dans les médicaments est un sujet connu, mais encore trop peu pris en compte par les politiques et les professionnels de santé. En effet, la mise en place par le gouvernement Français d'une stratégie nationale des perturbateurs endocriniens, ainsi que d'une réglementation plus stricte au niveau européen ne permet pas encore d'inclure les médicaments dans ces dispositifs.

Les parabènes et les phtalates sont également encore trop présents dans les médicaments, principalement dans les médicaments destinés à la voie orale. Cette voie d'administration est idéale pour que les PE pénètrent dans l'organisme. Il serait intéressant que les industriels revoient la formulation des médicaments concernés, en utilisant par exemple des récipients unidoses plutôt que des récipients multidoses qui peuvent nécessiter des conservateurs, et en informant les professionnels de santé des médicaments en contenant, dans l'intérêt des patients.

Les équipes officinales ont un rôle important à jouer concernant les perturbateurs endocriniens en général, en conseillant, et en informant la population face aux risques d'expositions à ces substances. Celles-ci n'agissant pas comme les autres substances toxiques en ayant une relation dose-effets non monotone, limiter l'exposition aux PE n'est pas suffisant. Il faudrait donc supprimer toute exposition, principalement chez les populations à risque comme les enfants et les femmes enceintes. L'équipe officinale doit donc prendre en compte l'exposition aux PE à travers les médicaments, et proposer des alternatives sans PE quand cela est possible.

Enfin, une formation sur les perturbateurs endocriniens dans les médicaments auprès des professionnels de santé est indispensable afin d'améliorer leurs connaissances sur ce sujet et donc de permettre une meilleure prise en charge des patients.

Annexe 1 : Liste des médicaments contenant des parabènes d'après Thériaque et classement par voie d'administration

Source : Thériaque mis jour le 01/02/2023

364 spécialité(s) répondant au(x) critère(s) suivant(s) :

Spécialités contenant l'excipient père parahydroxybenzoate	Orale	Cutanée	Nasale	Ophthalmique	Rectale	Vaginale	Injectable	Buccale	Urétrale	Total	Remarques
ABILIFY 1MG/ML SOL BUV FL 150ML	1										
ACTISOUFRE SOL NASALE OU BUCCALE FL	1		1								
ADAPALENE TVC 0,1% CREME TB 30G		1									
ADAPALENE ZEN 0,1% CREME TB 30G		1									
ADAPALENE ZEN 0,1% GEL TB 30G		1									
ADRIBLASTINE 10MG PDR INJ DR							1				
ADRIBLASTINE 50MG PDR INJ FL							1				
ALDARA 5% CREME SACHET 250MG			1								
ALFA AMYLASE BGC SIROP FL 200ML	1										
ALGINATE BICAR SOD ARL SUSP BUV SACH	1										
ALGINATE BICAR SOD BGC SUSP BUV SACH	1										
ALGINATE BICAR SOD BGR SUSP BUV SACH	1										
ALGINATE BICAR SOD CRT SUSP BUV SACH	1										
ALGINATE BICAR SOD EG SUSP BUV SACH	1										
ALGINATE BICAR SOD EGC SUSP BUV SACH	1										
ALGINATE BICAR SOD SDZ SUSP BUV SACH	1										
ALGINATE BICAR SOD VIA SUSP BUV SACH	1										
ALGINATE BICAR SOD VIC SUSP BUV SACH	1										
ALGINATE BICAR SOD ZEN SUSP BUV SACH	1										
AMBROXOL BGC 0,6% SOL BUV FL 100ML	1										
AMBROXOL EGC 0,6% SOL BUV FL 150ML	1										
AMBROXOL VIC 0,6% SOL BUV FL 150ML	1										
AMISULPRIDE SGN 100MG/ML BUV FL 60ML	1										
ANTARENE 20MG/ML NR ENF SUSP BUV GÉ	1										
ARGININE VEYRON 0,918G/5ML BUV 250ML	1										
ARIPRAZOLE ARW 1MG/ML BUV FL 150ML	1										
ARNICAN 4% CREME TB 50G			1								
AROMASINE 25MG CPR	1										
ARTANE 4MG/ML SOL BUV FL 30ML	1										
ARTHRODONT 1% PATE GINGIVALE 5G								1			
ARTISIAL SOL BUCCALE FL 100ML								1			
BACTRIM 40MG/ML+8MG/ML BUV FL 100ML	1										
BARACLUDE 0,05MG/ML SOL BUV FL 210ML	1										
BASCHELLEX 5% CREME SACHET 250MG			1								
BETESIL 2,25MG EMLATRE			1								
BETNESOL 5MG/100ML SOL RECTALE						1					
BETNEVAL LOTION 0,1% EMULSION FL 15G			1								
BIAFINE EMULSION TB 186G			1								
BIAFINE EMULSION TB 93G			1								
BIAFINEACT EMULSION TB 139,5G			1								
BLISSEL 50MCG/G GEL VAGINAL TB 10G							1				
BOOSTRIXETRA SUSP INJ SER 0,5ML								1			
BREAKYL 200MCG FILM ORODISP	1										
BREAKYL 400MCG FILM ORODISP	1										
BRIVACT 10MG/ML SOL BUV FL 300ML	1										
BRONCATHIOL 2% ENF NR SOL BUV	1										
BRONCATHIOL 5% AD SS BUV FL 150ML	1										
BRONCOCLAR 5% AD SIROP 250 ML	1										
BRONWEL SOL BUV FL 120ML	1										
CALMIXENE 0,91MG/5ML SIROP FL 150ML	1										
CARBOCIST CLARIX 5% AD SS BUV 250ML	1										
CARBOCIST CLARIX 750MG/10ML AD BUV	1										
CARBOCISTEINE ARW 5% BUV 200ML	1										
CARBOCISTEINE BGA 2% ENF SOL BUV	1										
CARBOCISTEINE BGC 5% BUV 200ML	1										
CARBOCISTEINE EGC 2% ENF SIROP	1										
CARBOCISTEINE TCO 2% ENF SIROP	1										
CARBOCISTEINE TCO 2% ENF SOL BUV	1										
CARBOCISTEINE TCO 5% BUV 200ML	1										
CARBOCISTEINE VIC 2% ENF SIROP FL+SD	1										
CARBOCISTEINE VIC 2% ENF SOL FL+SD	1										
CARBOCISTEINE VIC 5% BUV 200ML	1										
CARBOCISTEINE VIC 5% SIROP 200ML	1										
CARBOCISTEINE ZTC 2% ENF SIROP	1										
CARBOCISTEINE ZTC 5% BUV 250ML	1										
CEFUROXIME BGA 250MG CPR	1										
CEFUROXIME BGA 500MG CPR	1										
CEFUROXIME ZEN 250MG CPR	1										
CELLCEPT 1G/5ML PDR ORALE	1										
CELLTOP 50MG CAPSULE	1										
CETAVLON 0,5% CREME TB 80G			1								
CETIRIZINE ARW 10MG/ML BUV FL 15ML	1										
CETIRIZINE BGA 10MG/ML BUV FL 15ML	1										
CHOPHYTOL 20% SOL BUV FL 120ML	1										
CHOPHYTOL 200MG CPR	1										
CLARIX EXP CARBOCIS 2% ENF SIROP	1										
CLARIX TX SEC PENTO 0,15% AD SIROP	1										
CLARIX TX SEC PENTO 0,15% ENF SIROP	1										
COLPOTROPHINE 1% CREME VAGINALE 30G							1				
COLPOTROPHINE 10MG CAPSULE VAGINALE							1				
CORTAPAISYL 0,5% CREME TB 15G			1								
CYCLO 3 CREME TB 100G			1								
DEPAKINE 57,64MG/ML SIROP FL 150ML	1										
DEPO PRODASONE 250MG/5ML SUSP INJ FL								1			
DEPO PRODASONE 500MG/3,3ML SUSP INJ								1			
DEPO PROVERA 150MG/3ML SUSP INJ FL								1			
DEROXAT 20MG/10ML SUSP BUV FL 150ML	1										
DESINTEX 350MG/150MG/5ML BUV AMP 5ML	1										

Annexe 2 : Liste de médicaments contenant des phtalates d'après Thériaque et classement par voie d'administration

Source : Thériaque mis à jour le 05/02/2023

21 spécialité(s) répondant au(x) critère(s) suivant(s) :	Voie orale	Voie cutanée	Voie rectale	Total	Remarques
Spécialités contenant l'excipient ethyle phtalate					
BOLDIFLORINE CPR		1			
CARBOSYLANE AD GELULE		1			
CARBOSYLANE ENF GELULE		1			
CARBOSYMAG GELULE		1			
CONTALAX 5MG CPR		1			
DELPROCT POMMADE RECTALE TB 30G			1		
DEPAKINE 200MG CPR		1			
DEPAKINE 500MG CPR		1			
DICLOFENAC ARW 50MG CPR		1			
ENTECECT CPR		1			
ESOMEPRAZOLE SUN 20MG CPR		1			
ESOMEPRAZOLE SUN 40MG CPR		1			
EUPRESSYL LP 30MG GELULE		1			
EUPRESSYL LP 60MG GELULE		1			
EXTRANASE 900nK CPR		0			Ne se fait plus depuis Novembre 2022
KETOPROFENE SUN LP 200MG CPR		1			
MEDIATENSYL LP 30MG GELULE		1			
MEDIATENSYL LP 60MG GELULE		1			
NATTI K 500MG CPR		1			
ONCTOSE CREME TB 48G			1		
VITAMINE B1 AWC 250MG CPR		1			
1 spécialité(s) répondant au(x) critère(s) suivant(s) :					
Spécialités contenant l'excipient dibutyle phtalate					
THIOPHENICOL 250MG CPR		0			Ne se fait plus depuis 2018
11 spécialité(s) répondant au(x) critère(s) suivant(s) :					
Spécialités contenant l'excipient polyvinyle acetate phtalate					
ADVILCAPS 200MG CAPSULE		1			
ADVILCAPS 400MG CAPSULE		1			
APTIVUS 250MG CAPSULE		1			
CURACNE 10MG CAPSULE Gé		1			
CURACNE 20MG CAPSULE Gé		1			
CURACNE 40MG CAPSULE		1			
CURACNE 5MG CAPSULE Gé		1			
DUTASTERIDE BGA 0,5MG CAPSULE		1			
TARGRETIN 75MG CAPSULE		1			
VYNDAQEL 20MG CAPSULE		1			
VYNDAQEL 61MG CAPSULE		1			
41 spécialité(s) répondant au(x) critère(s) suivant(s) :					
Spécialités contenant l'excipient hypromellose phtalate					
CREON 10000U GELULE		1			
CREON 25000U GELULE		1			
CREON 35000U GELULE		1			
CREON 5000U GRANULES FL 20G		1			
DELTYBA 50MG CPR		1			
DIVALCOTE 250MG CPR Gé		1			
DIVALCOTE 500MG CPR Gé		1			
DULOXETINE ALT 30MG GELULE		1			
DULOXETINE ARW 30MG GELULE		1			
DULOXETINE ARW 60MG GELULE		1			
DULOXETINE TVC 30MG GELULE		1			
DULOXETINE TVC 60MG GELULE		1			
EUPRESSYL LP 30MG GELULE		0			
EUPRESSYL LP 60MG GELULE		0			
MEDIATENSYL LP 30MG GELULE		0			
MEDIATENSYL LP 60MG GELULE		0			
MYFORTIC 180MG CPR		1			
MYFORTIC 360MG CPR		1			
OMEPRAZOLE ZYF 10MG GELULE		1			
OMEPRAZOLE ZYF 20MG GELULE		1			
PARIET 10MG CPR		1			
PARIET 20MG CPR		1			
RABEPRAZOLE ALM 20MG CPR		1			
RABEPRAZOLE BGR 20MG CPR		1			
RABEPRAZOLE EGL 10MG CPR		1			
RABEPRAZOLE EGL 20MG CPR		1			
RABEPRAZOLE KRK 10MG CPR		1			
RABEPRAZOLE KRK 20MG CPR		1			
RABEPRAZOLE SDZ 10MG CPR		1			
RABEPRAZOLE SDZ 20MG CPR		1			
RABEPRAZOLE SUN 10MG CPR		1			
RABEPRAZOLE SUN 20MG CPR		1			
RABEPRAZOLE TVC 10MG CPR		1			
RABEPRAZOLE TVC 20MG CPR		1			
RABEPRAZOLE ZEN 10MG CPR		1			
RABEPRAZOLE ZEN 20MG CPR		1			
TADALAFIL KRK 5MG CPR		1			
URAPIDIL SGN LP 30MG GELULE		1			
URAPIDIL SGN LP 60MG GELULE		1			
ZECLAR 25MG/ML BUV FP 100ML		1			

ZECLAR 50MG/ML BUV FP 60ML	1			
4 spécialité(s) répondant au(x) critère(s) suivant(s) :				
Spécialités contenant l'excipient hypromellose phtalate hp-50				
ESOMEPRAZOLE SUN 20MG CPR	0			
ESOMEPRAZOLE SUN 40MG CPR	0			
TADALAFIL KRK 10MG CPR	1			
TADALAFIL KRK 20MG CPR	1			
2 spécialité(s) répondant au(x) critère(s) suivant(s) :				
Spécialités contenant l'excipient hypromellose phtalate hp-55s				
ESOMEPRAZOLE SUN 20MG CPR	0			
ESOMEPRAZOLE SUN 40MG CPR	0			
15 spécialité(s) répondant au(x) critère(s) suivant(s) :				
Spécialités contenant l'excipient cellulose acetophtalate				
CARBOSYLANE AD GELULE	0			
CARBOSYLANE ENF GELULE	0			
CARBOSYMAG GELULE	0			
CONTALAX 5MG CPR	0			
DEPAKINE 200MG CPR	0			
DEPAKINE 500MG CPR	0			
DICLOFENAC ARW 50MG CPR	0			
ENTE CET CPR	0			
EXTRANASE 900nK CPR	0			
JAMYLENE 50MG CPR	1			
KETOPROFENE SUN LP 200MG CPR	0			
NATI K 500MG CPR	0			
SALAZOPYRINE 500MG CPR	1			
TRECA TOR 250MG CPR	1			
VITAMINE B1 AWC 250MG CPR	0			
Total	71	1	1	73

Annexe 3 : Questionnaire

Partie 1 : Socio-démographique

1) Sexe :

- Femme
- Homme

2) Âge :

- < 30 ans
- 30 - 39 ans
- 40 - 49 ans
- 50 - 59 ans
- ≥ 60 ans

3) Statut professionnel :

- Pharmacien titulaire
- Pharmacien adjoint
- Préparateur en pharmacie
- Étudiant
- Apprenti
- Autre :

4) Ancienneté dans la pharmacie :

- < 1 an
- 1 à 10 ans
- 10 à 20 ans
- > 20 ans

5) Localisation de la pharmacie :

- Centre-ville
- Quartier
- Centre commercial
- Rurale

Partie 2 : Généralités sur les perturbateurs endocriniens

1) Avez-vous déjà été sensibilisé aux perturbateurs endocriniens ?

- Oui
- Non

2) Si oui, dans quel(s) cadre(s) ? (Plusieurs réponses possibles)

- Pendant les études
- Recherches personnelles
- Conférences, réunions d'information, campagnes de sensibilisations, ...
- Par l'intermédiaire de confrères/collègues
- Dans des journaux, émissions télé, publicités, internet, ...
- Autre :

3) Connaissez-vous la définition des perturbateurs endocriniens ?

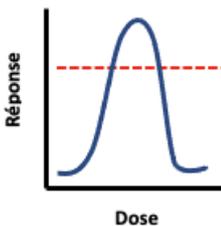
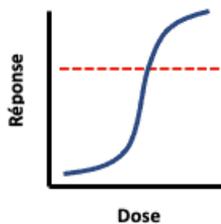
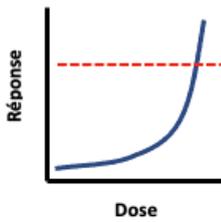
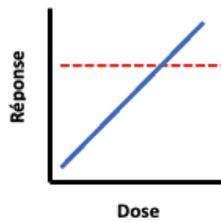
- Oui
- Non

4) Parmi les 4 propositions suivantes, quelle est selon vous la meilleure définition des perturbateurs endocriniens ?

- Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange de substances qui altère les fonctions du système endocrinien, et de ce fait, induit des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou de (sous-populations).
- Un perturbateur endocrinien est une substance qui dérègle le fonctionnement hormonal d'un être vivant.
- Un perturbateur endocrinien est une molécule qui modifie l'action d'une hormone et de ce fait perturbe le fonctionnement normal d'un organisme.
- Un perturbateur endocrinien est une substance qui modifie le fonctionnement du système hormonal et peut par conséquent causer des effets néfastes sur la santé humaine et l'environnement.

- 5) Quelle(s) sont d'après vous la/les période(s) la/les plus critique(s) d'exposition aux perturbateurs endocriniens : (Plusieurs réponses possibles)
- Stade embryonnaire/fœtal
 - Nouveau-né (< 1 mois)
 - Nourrisson (1 mois à 2 ans)
 - Petite Enfance (2 à 6 ans)
 - Enfance (6 à 12 ans)
 - Adolescence (12 à 18 ans)
 - Adulte (18 à 65 ans)
 - Personne âgée (> 65 ans)
- 6) Parmi les pathologies suivantes, lesquelles sont soupçonnées d'être causées par l'exposition aux perturbateurs endocriniens ? (Plusieurs réponses possibles)
- Hypospadias
 - Endométriose
 - Cancer des ovaires
 - Syndrome de Cushing
 - Cancer de la prostate
 - Cancer du sein
 - Psoriasis
 - Prématurité
 - Diabète de type II
 - Troubles du comportement
- 7) Selon vous, existe-t-il une relation dose-effet concernant les perturbateurs endocriniens ?
- Oui
 - Non

8) Quelle courbe ci-dessous pourrait décrire l'évolution de l'effet d'un perturbateur endocrinien en fonction de la dose ?



Aucune de ces courbes

9) Parmi la liste suivante, où peut-on trouver des perturbateurs endocriniens ? (Plusieurs réponses possibles)

- Alimentation (Fruits, légumes, viandes, ...)
- Boîtes de conserve métalliques
- Gel douche
- Faux cuir/Simili cuir
- Dentifrice
- Peintures
- Baumes à lèvres
- Encres de tatouage
- Eau
- Médicaments
- Jouets
- Colle

10) Voici une liste de perturbateurs endocriniens, les connaissez-vous ?

Perturbateurs endocriniens	Les connaissez-vous ?
Bisphénol A	Oui / Non
Parabènes	Oui / Non
Méthylisothiazolinone	Oui / Non
Phtalates	Oui / Non
Butylhydroxytoluène (BHT)	Oui / Non
Plomb	Oui / Non
Diéthylstilbestrol (Distilbène®)	Oui / Non
Triclosan	Oui / Non
Polychlorobiphényles (PCB)	Oui / Non
Mercure	Oui / Non

11) Parmi la liste ci-dessus, avez-vous été confronté à la présence d'au moins un de ces perturbateurs endocriniens ?

- Oui
- Non
- Ne sais pas

12) Si oui, lequel/lesquels ?

Partie 3 : Médicaments

A. Généralités

1) Avez-vous connaissance qu'il existe des médicaments contenant des perturbateurs endocriniens ?

- Oui
- Non

2) Sur une échelle* de 0 à 3, quel intérêt portez-vous au sujet des perturbateurs endocriniens dans les médicaments ?

- 0
- 1
- 2
- 3

*0 = Pas d'intérêt ; 1 = Peu d'intérêt ; 2 = Assez d'intérêt ; 3 = Beaucoup d'intérêt

3) Parmi les perturbateurs endocriniens ci-dessous, quels sont ceux que l'on peut retrouver dans des médicaments ?

Perturbateurs endocriniens	Présence dans les médicaments ?
Bisphénol A	Oui / Non
Parabènes	Oui / Non
Méthylisothiazolinone	Oui / Non
Phtalates	Oui / Non
Butylhydroxytoluène (BHT)	Oui / Non
Plomb	Oui / Non
Diéthylstilbestrol (Distilbène®)	Oui / Non
Triclosan	Oui / Non
Polychlorobiphényles (PCB)	Oui / Non
Mercure	Oui / Non

4) La présence de perturbateurs endocriniens est-elle un critère de choix pour vos patients ?

- Oui
- Non

5) Avez-vous déjà été interpellé par quelqu'un en rapport avec la présence de perturbateurs endocriniens dans un/des médicament(s) ?

- Oui
- Non

6) Si oui, par quelle(s) catégorie(s) de personne ? (Plusieurs réponses possibles)

- Patient
- Professionnel de santé extérieur à l'officine
- Collègue(s)
- Famille, Ami(e)(s), proche(s), ...
- Commerciaux
- Autre :

7) Pour quel(s) médicament(s) :

8) Avez-vous déjà conseillé des médicaments avec des perturbateurs endocriniens ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

9) Si oui, quel(s) médicament(s) ?

10) Selon vous, la présence de perturbateurs endocriniens dans les médicaments doit-elle être prise en compte dans un arbre décisionnel de traitement d'une maladie ?

- Absolument pas d'accord
- Plutôt pas d'accord
- Plutôt d'accord
- Absolument d'accord
- Pas d'avis

11) Selon vous, le rapport bénéfice/risque d'un médicament contenant un/des perturbateur(s) endocrinien(s) dans un traitement ponctuel est :

- Favorable
- Défavorable

12) Dans un traitement chronique :

- Favorable
- Défavorable

B. Ordonnance facultative

1) Voici une liste de médicaments, les avez-vous dans votre officine ?

Médicaments	Référencement
Doliprane® 2,4 % solution buvable	Oui / Non
Gaviscon® Sachets buvables	Oui / Non
Biafine® Émulsion	Oui / Non
Bronchokod® 5 % Solution buvable	Oui / Non
Maxilase® Maux de gorge sirop	Oui / Non
Fluocaril® Bifluoré 250 gel 75 ml	Oui / Non
Hemoclar® 0,5 % crème	Oui / Non
Onctose® crème	Oui / Non
Titanoréine® crème	Oui / Non
Jouvence de l'abbé Soury® buvable	Oui / Non

13) Quelles sont les raisons de ce référencement ? (Plusieurs réponses possibles)

- Produit d'appel
- Demande clientèle/patientèle
- Préférence personnelle
- Meilleure offre commerciale
- Obligation de référencement par le groupement
- Prescription
- Autre :

2) Selon vous, sachant que ces médicaments contiennent au moins un perturbateur endocrinien, existe-t-il au moins une alternative sans perturbateur(s) endocrinien(s) à ces traitements en conseil à l'officine ?

Médicaments	Alternative possible
Doliprane® 2,4 % solution buvable	Oui / Non
Gaviscon® Sachets buvables	Oui / Non
Biafine® Émulsion	Oui / Non
Bronchokod® 5 % Solution buvable	Oui / Non
Maxilase® Maux de gorge sirop	Oui / Non
Fluocaril® Bifluoré 250 gel 75 ml	Oui / Non
Hemoclar® 0,5 % crème	Oui / Non
Onctose® crème	Oui / Non
Titanoréine® crème	Oui / Non
Jouvence de l'abbé Soury® buvable	Oui / Non

C. Ordonnance obligatoire

1) Voici une liste de médicaments, les avez-vous dans votre officine ?

Médicaments	Référencement
Cetirizine 10mg/ml buvable Biogaran	Oui / Non
Diprostene® Susp Inj Ser 1ml	Oui / Non
Esomeprazole 20mg Gelule EG	Oui / Non
Fungizone® 10% suspension buvable	Oui / Non
Josacine® 500mg/ml	Oui / Non
Locoid® 0,1% crème	Oui / Non
Ibuprofene 200 Mg Cpr Sandoz	Oui / Non
Zophren® 4mg Lyophilisat Oral	Oui / Non
Tramadol LP 100 mg gélule Arrow	Oui / Non
Rozex® 0,75% Gel	Oui / Non

2) Sachant que chacun de ces médicaments contient au moins un perturbateur endocrinien, existe-t-il au moins une alternative sans perturbateur(s) endocrinien(s) pour ces traitements que l'on pourrait délivrer sans contacter le prescripteur ?

Médicaments	Alternative possible
Cetirizine 10mg/ml buvable Biogaran	Oui / Non
Diprostene® Susp Inj Ser 1ml	Oui / Non
Esomeprazole 20mg Gelule EG	Oui / Non
Fungizone® 10% suspension buvable	Oui / Non
Josacine® 500mg/ml	Oui / Non
Locoid® 0,1% crème	Oui / Non
Ibuprofene 200 Mg Cpr Sandoz	Oui / Non
Zophren® 4mg Lyophilisat Oral	Oui / Non
Tramadol LP 100 mg gélule Arrow	Oui / Non
Rozex® 0,75% Gel	Oui / Non

14) Si oui, que pourrait-on modifier ? (Plusieurs réponses possibles)

- La forme galénique
- La voie d'administration
- La molécule
- Le laboratoire
- Autre :

Partie 4 : Personnelle

1) Quelle est votre opinion sur les alternatives aux médicaments contenant des perturbateurs endocriniens ?

2) Seriez-vous prêt ou avez-vous commencé à vous engager dans une démarche de référencement de médicaments sans perturbateurs endocriniens ?

- Oui
- Non
- Je ne suis pas concerné(e) par cette question

3) Si vous avez commencé, quels sont les changements que vous avez opérés ? (Plusieurs réponses possibles)

- Changement de laboratoire
- Conseil de produit plus « naturel »
- Discuter d'alternative(s) avec le/les prescripteur(s)
- Autre :

4) En tant que professionnel de santé, quel est votre rôle concernant les perturbateurs endocriniens ?

5) Seriez-vous intéressé(e) par une formation de sensibilisation sur les perturbateurs endocriniens dans les médicaments ?

- Oui
- Non

6) Si vous êtes intéressé(e) par une formation sur le sujet des perturbateurs endocriniens dans les médicaments, vous pouvez laisser votre adresse email ici.

Bibliographie

1. Savary C. Perturbateurs endocriniens, mieux comprendre pour bien conseiller en officine. *Actualités Pharmaceutiques*. mars 2020;59(594):33-7.
2. Bergman Å, éditeur. *State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012 an assessment of the state of the science of endocrine disruptors*. Geneva: WHO : UNEP; 2013.
3. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 12 janv 2023]. *Revue générale du système endocrinien - Troubles endocriniens et métaboliques*. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/principes-endocrinologie/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-du-syst%C3%A8me-endocrinien>
4. Lee S. Société canadienne du cancer. [cité 7 oct 2022]. *Le système endocrinien et ses hormones*. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/what-is-cancer/endocrine-system-and-hormones>
5. Que sont les perturbateurs endocriniens ? [Internet]. [cité 7 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/que-sont-les-perturbateurs-endocriniens>
6. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2021 [cité 7 oct 2022]. *Accélérer l'évaluation des perturbateurs endocriniens*. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/acc%C3%A9l%C3%A9rer-1%E2%80%99%C3%A9valuation-des-perturbateurs-endocriniens>
7. FOCUS perturbateurs endocriniens [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: https://www.ors-idf.org/fileadmin/DataStorageKit/ORS/Etudes/2019/Perturbateurs/FOCUS_perturbateurs_endocriniens_.pdf
8. Pillière F. Perturbateurs endocriniens et risques professionnels. *EMC - Toxicologie-Pathologie*. févr 2005;2(1):43-53.
9. Objectif Santé Environnement, ARS Nouvelle-Aquitaine. *Les perturbateurs endocriniens - informations pour médecins accompagnant les futurs et jeunes parents*. [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/system/files/2021-07/Guide_Info_Perturbateurs_Endocriniens_Medecins_2021.pdf
10. Perturbateurs endocriniens. Effets suspectés sur la santé - Risques - INRS [Internet]. [cité 8 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/effets-sur-la-sante.html#4a1f2121-a561-49c1-8cf1-60353dd1cdf6>
11. RAPPORT D'INFORMATION FAIT au nom de la commission des affaires européennes sur les perturbateurs endocriniens dans les produits phytopharmaceutiques et les biocides, Par Mme Patricia SCHILLINGER et M. Alain VASSELLE, Sénateurs. Enregistré à la Présidence du Sénat le 12 janvier 2017 [Internet]. [cité 7 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r16-293/r16-2931.pdf>
12. Anses – Les Cahiers de la Recherche No 13 - Santé, Environnement, Travail – juillet, 2019. [Internet]. [cité 9 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/CDLR-mg-PerturbateursEndocriniens13.pdf>

13. Balaguer P, Bourguet W. Caractérisation des interactions entre récepteurs nucléaires et perturbateurs endocriniens contenus dans l'alimentation. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. nov 2017;52(5):239-43.
14. Historique du Distilbène DISTILBÈNE - DES France [Internet]. [cité 8 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.des-france.org/distilbene/historique-de-la-molecule/>
15. Lite C, Raja GL, Juliet M, Sridhar VV, Subhashree KD, Kumar P, et al. In utero exposure to endocrine-disrupting chemicals, maternal factors and alterations in the epigenetic landscape underlying later-life health effects. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. janv 2022;89:103779.
16. Rattan S, Flaws JA. The epigenetic impacts of endocrine disruptors on female reproduction across generations†. *Biology of Reproduction*. 1 sept 2019;101(3):635-44.
17. Fénichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N. The history of Distilbène® (Diethylstilbestrol) told to grandchildren – the transgenerational effect. *Annales d'Endocrinologie*. juill 2015;76(3):253-9.
18. Mauduit C, Lakhdari N, Siddeek B, Inoubli L, Isnard V, Benahmed M. Exposition néonatale aux perturbateurs endocriniens estrogéniques : programmation de l'infertilité masculine par des mécanismes épigénétiques. *Morphologie*. déc 2015;99(327):156-7.
19. Gaspari L, Paris F, Soyer-Gobillard MO, Kalfa N, Sultan C, Hamamah S. Perturbateurs endocriniens environnementaux et fertilité. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. mai 2022;50(5):402-8.
20. INSERM. Salle de presse | Inserm. 2021 [cité 9 janv 2023]. « L'effet cocktail » des perturbateurs endocriniens mieux compris. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/leffet-cocktail-des-perturbateurs-endocriniens-mieux-compris/41920/>
21. Delfosse V, Dendele B, Huet T, Grimaldi M, Boulahtouf A, Gerbal-Chaloin S, et al. Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds. *Nat Commun*. 3 sept 2015;6(1):8089.
22. Hamid N, Junaid M, Pei DS. Combined toxicity of endocrine-disrupting chemicals: A review. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. juin 2021;215:112136.
23. Ravel C, Kah O. Perturbateurs endocriniens : vers une régulation insatisfaisante. *La Presse Médicale*. 1 nov 2018;47(11, Part 1):943-9.
24. US EPA O. Endocrine Disruption Research: Testing for Potential Low-Dose Effects [Internet]. 2014 [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.epa.gov/chemical-research/endocrine-disruption-research-testing-potential-low-dose-effects>
25. EFSA. Définition courbe dose-réponse non monotone [Internet]. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/glossary/non-monotonic-dose-response-curve>
26. Birnbaum LS. Environmental Chemicals: Evaluating Low-Dose Effects. *Environ Health Perspect* [Internet]. avr 2012 [cité 9 janv 2023];120(4). Disponible sur: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1205179>
27. Perturbateurs endocriniens. Effets suspectés sur la santé - Risques - INRS [Internet]. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/effets-sur-la-sante.html>

28. Trouillard A, Sabri A, Prot-Labarthe S, Storme T, Bourrat E, Soulairol I. Exposition pédiatrique aux perturbateurs endocriniens et substances cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques par des formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée : dispositions réglementaires en France, en Europe, et état de l'art des connaissances scientifiques. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. juill 2022;80(4):426-39.
29. Gaspari L, Paris F, Jandel C, Kalfa N, Orsini M, Daurès JP, et al. Prenatal environmental risk factors for genital malformations in a population of 1442 French male newborns: a nested case-control study. *Human Reproduction*. 1 nov 2011;26(11):3155-62.
30. Gaspari L, Sampaio DR, Paris F, Audran F, Orsini M, Neto JB, et al. High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil. *International Journal of Andrology*. 2012;35(3):253-64.
31. Akgül S, Sur Ü, Düzçeker Y, Balcı A, Kızıllan MP, Kanbur N, et al. Bisphenol A and phthalate levels in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2 déc 2019;35(12):1084-7.
32. Akın L, Kendirci M, Narin F, Kurtoglu S, Saraymen R, Kondolot M, et al. The endocrine disruptor bisphenol A may play a role in the aetiopathogenesis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Acta Paediatrica*. 2015;104(4):e171-7.
33. Rouillon S, Dupuis A, Albouy-Llaty M, Lelong J, Binson G, Migeot V, et al. Exposition aux parabènes pendant la grossesse : dosage dans les urines de femmes enceintes de la cohorte française EDDS. *Toxicologie Analytique et Clinique*. juin 2018;30(2):S42.
34. Ministères Écologie Énergie Territoires [Internet]. [cité 2 févr 2023]. La réglementation REACH. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/reglementation-reach>
35. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2019 [cité 5 mai 2022]. Travaux et implication de l'Anses sur les perturbateurs endocriniens. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/travaux-et-implication-de-lanses-sur-les-perturbateurs-endocriniens>
36. Ministères Écologie Énergie Territoires [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Produits chimiques : classification, étiquette et emballage. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/produits-chimiques-classification-etiquette-et-emballage>
37. European Commission - European Commission [Internet]. [cité 3 févr 2023]. Revision of the CLP Regulation. Disponible sur: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_22_7775
38. Ministères Écologie Énergie Territoires [Internet]. [cité 30 janv 2023]. Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/strategie-nationale-sur-perturbateurs-endocriniens>
39. Edgar181 U: Structure chimique générique des parabènes créée avec ChemDraw. [Internet]. 2006 [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Parabens.png>
40. 4-Hydroxybenzoate de méthyle. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=4-Hydroxybenzoate_de_m%C3%A9thyle&oldid=187188921

41. 4-Hydroxybenzoate d'éthyle. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=4-Hydroxybenzoate_d%27%C3%A9thyle&oldid=187188938
42. 4-Hydroxybenzoate de propyle. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=4-Hydroxybenzoate_de_propyle&oldid=196362332
43. 4-Hydroxybenzoate de butyle. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=4-Hydroxybenzoate_de_butyle&oldid=190709880
44. RÈGLEMENT (UE) No 358/2014 DE LA COMMISSION - du 9 avril 2014 - modifiant les annexes II et V du règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques -.
45. Santé Publique France. Imprégnation de la population française par les parabènes. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. sept 2019;40.
46. Aubert N, Ameller T, Legrand JJ. Systemic exposure to parabens: Pharmacokinetics, tissue distribution, excretion balance and plasma metabolites of [14C]-methyl-, propyl- and butylparaben in rats after oral, topical or subcutaneous administration. *Food and Chemical Toxicology*. 1 mars 2012;50(3):445-54.
47. Harville H, Voorman R, Prusakiewicz J. Comparison of Paraben Stability in Human and Rat Skin. *DML*. 1 janv 2007;1(1):17-21.
48. Liszewski W, Zaidi AJ, Fournier E, Scheman A. Review of aluminum, paraben, and sulfate product disclaimers on personal care products. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 nov 2022;87(5):1081-6.
49. Downs CA, Amin MM, Tabatabaeian M, Chavoshani A, Amjadi E, Afshari A, et al. Parabens preferentially accumulate in metastatic breast tumors compared to benign breast tumors and the association of breast cancer risk factors with paraben accumulation. *Environmental Advances*. 29 nov 2022;100325.
50. Pan S, Yuan C, Tagmount A, Rudel RA, Ackerman JM, Yaswen P, et al. Parabens and Human Epidermal Growth Factor Receptor Ligand Cross-Talk in Breast Cancer Cells. *Environmental Health Perspectives*. mai 2016;124(5):563-9.
51. Parabènes et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 18 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/parabenes/>
52. Parabènes et Médicaments : un problème de santé publique ? Académie Nationale de Pharmacie, 2013. [Internet]. [cité 19 janv 2023]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_parabenes_et_mEdiments_Conseil_22.05.2013_VF_27.05.2013.pdf
53. Guzylack-Piriou L, Bouchaud G. Exposition aux perturbateurs endocriniens et développement des maladies allergiques. *Revue Française d'Allergologie*. 1 févr 2019;59(1):22-31.

54. Médicaments et Parabènes - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-et-Parabenes-Point-d-information>
55. Les parabènes [Internet]. France Assos Santé. 2014 [cité 19 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.france-assos-sante.org/2014/05/02/les-parabenes/>
56. RÈGLEMENT (UE) No 1004/2014 DE LA COMMISSION - du 18 septembre 2014 - modifiant l'annexe V du règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques -.
57. INERIS, 2015. Données technico-économiques sur les substances chimiques en France : Parabènes, DRC-15-136881-10349A, p. 40.
58. Phtalates et médicaments [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/240848d0141d32b15cec4718ee328b65.pdf
59. Ju. Anglais : Phtalates_General_Formulae [Internet]. 2010 [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Phthalates_General_Formulae.svg
60. Saillenfait AM, Laudet-Hesbert A. Phtalates. EMC - Toxicologie-Pathologie. 1 févr 2005;2(1):1-13.
61. Site CMR: Dibutyle phtalate [Internet]. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: https://www.substitution-cmr.fr/index.php?id=112&tx_kleecmr_pi3%5Buid%5D=133&tx_kleecmr_pi3%5Bonglet%5D=3&cHash=0498b61d52
62. Afssaps. Recommandations portant sur les phtalates dans les dispositifs médicaux. Mars 2009. [Internet]. [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/5B/res/Recommandations_ANSM_Phtalates.pdf
63. European Medicines Agency. Guideline on the use of phthalates as excipients in human medicinal products. 20 nov 2014;
64. Saillenfait AM, Laudet-Hesbert A. Phtalates (II). EMC - Toxicologie-Pathologie. 1 déc 2005;2(4):137-50.
65. Fujii S, Yabe K, Furukawa M, Hirata M, Kiguchi M, Ikka T. A TWO-GENERATION REPRODUCTIVE TOXICITY STUDY OF DIETHYL PHTHALATE (DEP) IN RATS. J Toxicol Sci. 2005;30(Special):S97-116.
66. Christen V, Crettaz P, Oberli-Schrämml A, Fent K. Some flame retardants and the antimicrobials triclosan and triclocarban enhance the androgenic activity in vitro. Chemosphere. 1 nov 2010;81(10):1245-52.
67. Les opioïdes : perturbateurs endocriniens. Revue Prescrire. août 2022;42(466):592-5.
68. Albert O, Desdoits-Lethimonier C, Lesné L, Legrand A, Guillé F, Bensalah K, et al. Paracetamol, aspirin and indomethacin display endocrine disrupting properties in the adult human testis in vitro. Hum Reprod. juill 2013;28(7):1890-8.

69. Kristensen DM, Hass U, Lesné L, Lottrup G, Jacobsen PR, Desdoits-Lethimonier C, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Human Reproduction*. 1 janv 2011;26(1):235-44.
70. Kristensen DM, Desdoits-Lethimonier C, Mackey AL, Dalgaard MD, De Masi F, Munkbøl CH, et al. Ibuprofen alters human testicular physiology to produce a state of compensated hypogonadism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 23 janv 2018;115(4):E715-24.
71. Charnock C, Finsrud T. Combining esters of para-hydroxy benzoic acid (parabens) to achieve increased antimicrobial activity. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2007;32(6):567-72.
72. Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use. EMA, 2015. [Internet]. [cité 3 févr 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-methyl-propylparaben-excipients-human-medicinal-products-oral-use_en.pdf
73. Médicaments contenant des parabènes. *Le Monde*, 2011. [Internet]. [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: https://assets-decodeurs.lemonde.fr/redacweb/parabenes/1525968_fb80_parabenes_1_.pdf
74. Des parabènes présents dans 400 médicaments. *Le Monde.fr* [Internet]. 23 mai 2011 [cité 1 févr 2023]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/planete/article/2011/05/23/des-parabenes-presents-dans-400-medicaments_1525948_3244.html
75. Assemblée nationale - Santé : interdiction de l'utilisation des phtalates, des parabènes et des alkylphénols [Internet]. [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/13/dossiers/interdiction_phtalates.asp
76. Assemblée nationale ~ Compte rendu de réunion de la commission des affaires sociales [Internet]. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.assemblee-nationale.fr/13/cr-soc/10-11/c1011039.asp>
77. N° 3306 - Rapport de M. Yvan Lachaud sur la proposition de loi de M. Yvan Lachaud et plusieurs de ses collègues visant à interdire l'utilisation des phtalates, des parabènes et des alkylphénols (2738) [Internet]. [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.assemblee-nationale.fr/13/rapports/r3306.asp>
78. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0197 du 25/08/2021 [Internet]. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=QJten19KTIPzPI2DgZ7jdMQqXIojl1rNUQUJGj9Kdan8=>
79. Thériaque [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php
80. Gabisson P, Briat B, Le Foll J, Conan S, Bale-Le Bescond F, Talmud M, et al. Maniabilité et acceptabilité du flacon Abak® nouvelle génération chez des patients traités au long cours. Étude transversale, rétrospective et multicentrique. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 1 janv 2011;69(1):22-9.
81. VIDAL [Internet]. [cité 26 mars 2023]. VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>

82. Farooqi S, Rajendran K, Khanam R. Analysis of phthalate esters in two different baby care products available in United Arab Emirates. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2019;29(1):60-6.
83. www.rtl.fr [Internet]. 2023 [cité 6 févr 2023]. Pourquoi y a-t-il une pénurie de Doliprane alors que Sanofi n'en a jamais autant produit ? Disponible sur: <https://www.rtl.fr/actu/economie-consommation/enquete-rtl-pourquoi-y-a-t-il-une-penurie-de-doliprane-alors-que-sanofi-n-en-a-jamais-autant-produit-7900225454>
84. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/>
85. Article L5125-23 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397424
86. Agrinier N, Rat A. Quelles définitions pour la maladie chronique ? *ADSP*. Septembre 2010.
87. Brochure 2022 démographie pharmaceutique - NOUVELLE-AQUITAINE. Ordre national des pharmaciens.
88. Création d'une nouvelle formation en ligne gratuite dédiée à la Santé environnementale : le MOOC Santé Environnementale [Internet]. 2022 [cité 18 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/creation-dune-nouvelle-formation-en-ligne-gratuite-dediee-la-sante-environnementale-le-mooc-sante>

Résumé

De nos jours, les médicaments sont devenus indispensables pour le diagnostic, la prévention et le traitement de nombreuses maladies. Cependant, l'utilisation de perturbateurs endocriniens, comme les parabènes et les phtalates, dans la formulation de certaines de ces spécialités pharmaceutiques pose aujourd'hui question, notamment celles destinées aux populations les plus à risque comme les jeunes enfants ou les femmes enceintes et allaitantes.

En effet, l'exposition à ces perturbateurs endocriniens, du fait de leurs nombreuses particularités comme l'effet cocktail ou l'effet à faible dose, pourrait expliquer en partie l'augmentation de la prévalence de nombreuses pathologies, ce qui va à l'encontre de la définition d'un médicament.

Les professionnels de santé, dont font partie les équipes officinales, sont des acteurs majeurs dans la prévention de l'exposition aux perturbateurs endocriniens dans les médicaments, que ce soit au niveau individuel ou de la population générale.

L'enquête que nous avons réalisée avait pour objectif de comprendre et d'évaluer la perception, ainsi que les connaissances des personnes travaillant en officine sur le sujet des perturbateurs endocriniens dans les médicaments. Les résultats de celle-ci ont permis de montrer que les équipes officinales sont majoritairement sensibilisées à cette problématique, mais qu'ils manquent de connaissances pour conseiller des alternatives aux médicaments contenant des perturbateurs endocriniens. Une formation sur ce sujet est donc indispensable afin d'augmenter l'intérêt porté à cette problématique, d'améliorer les connaissances des équipes officinales et de leur donner des outils pratiques pour une meilleure prise en charge des patients.

Mots clés : Perturbateurs endocriniens, médicaments, référencement, alternatives, pharmacie, officine.



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

Je honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

Je 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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

Je ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

Je ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

Je faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

Je coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

Résumé

De nos jours, les médicaments sont devenus indispensables pour le diagnostic, la prévention et le traitement de nombreuses maladies. Cependant, l'utilisation de perturbateurs endocriniens, comme les parabènes et les phtalates, dans la formulation de certaines de ces spécialités pharmaceutiques pose aujourd'hui question, notamment celles destinées aux populations les plus à risque comme les jeunes enfants ou les femmes enceintes et allaitantes.

En effet, l'exposition à ces perturbateurs endocriniens, du fait de leurs nombreuses particularités comme l'effet cocktail ou l'effet à faible dose, pourrait expliquer en partie l'augmentation de la prévalence de nombreuses pathologies, ce qui va à l'encontre de la définition d'un médicament.

Les professionnels de santé, dont font partie les équipes officinales, sont des acteurs majeurs dans la prévention de l'exposition aux perturbateurs endocriniens dans les médicaments, que ce soit au niveau individuel ou de la population générale.

L'enquête que nous avons réalisée avait pour objectif de comprendre et d'évaluer la perception, ainsi que les connaissances des personnes travaillant en officine sur le sujet des perturbateurs endocriniens dans les médicaments. Les résultats de celle-ci ont permis de montrer que les équipes officinales sont majoritairement sensibilisées à cette problématique, mais qu'ils manquent de connaissances pour conseiller des alternatives aux médicaments contenant des perturbateurs endocriniens. Une formation sur ce sujet est donc indispensable afin d'augmenter l'intérêt porté à cette problématique, d'améliorer les connaissances des équipes officinales et de leur donner des outils pratiques pour une meilleure prise en charge des patients.

Mots clés : Perturbateurs endocriniens, médicaments, référencement, alternatives, pharmacie, officine.