

Les perturbateurs endocriniens et leur implication en cosmétologie

RÉSUMÉ : Les perturbateurs endocriniens (PE) sont connus depuis le siècle dernier. Ils ont d'abord été révélés par des perturbations environnementales imputées au bisphénol A des plastiques ou au DDT. Chez l'homme, les effets délétères ont été mis en évidence plus tardivement : affaire du distilbène, baisse de la fertilité et anomalies des organes génitaux chez les populations exposées aux produits phytopharmaceutiques, conséquences de l'exposition aux dioxines à Seveso.

Les PE sont persistants dans l'environnement. Il y a une bioaccumulation dans l'organisme et une bioamplification dans la chaîne alimentaire. Les perturbations concernent les glandes hormonales et l'ensemble des sites récepteurs des hormones. En l'absence de tests fiables et de définition en cosmétologie, les PE sont soumis aux mêmes règles d'utilisation et d'étiquetage que les autres ingrédients. La notion de PE implique d'envisager la sécurité des produits non seulement pour l'homme mais aussi pour l'environnement.



M. VIGAN
CHU Jean-Minjoz, BESANÇON.

Article publié dans
Dermatologie Esthétique n° 14,
octobre 2017, supplément à
Réalités Thérapeutiques
en *Dermato-Vénérologie* n° 256,
octobre 2017

La Commission européenne (CE) n'a pas donné en juillet 2017 de définition des PE pour l'ensemble des produits concernés. Elle a fourni une définition (contestée) uniquement pour les produits phytopharmaceutiques : cela bloque la régulation sur tous les autres produits, les cosmétiques par exemple. En France, la médiatisation, parfois source de confusion, permet de susciter une prise de conscience chez le consommateur, un changement des habitudes de consommation et un effet retour sur les produits. Les dermatologues interrogés par leurs patients doivent pouvoir leur donner des réponses claires.

■ Les perturbateurs endocriniens

1. Définitions

Malgré l'absence de définition harmonisée donnée par la CE¹, on peut trouver

des définitions des perturbateurs endocriniens [1-4] :

– la définition de l'OMS, en 1996 : “*Un PE est toute substance étrangère à l'organisme qui produit des effets délétères sur l'organisme ou sa descendance à la suite d'une modification de la fonction hormonale*” ;

– la même définition, reprise en 2002 : “*Un perturbateur endocrinien potentiel est une substance ou un mélange exogène possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations*” ;

– la définition actuelle, mise en ligne sur le site du ministère de la Transition écologique et solidaire : “*Les PE sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien. Ils peuvent engendrer des dys-*

¹ L'adoption de cette définition est un enjeu majeur pour la mise en œuvre des dispositions réglementaires existantes mais aussi pour guider les instituts de recherche, les agences d'expertise et les gouvernements dans l'établissement des listes de substances prioritaires à prendre en compte (voir annexe II sur les réglementations).

fonctionnements à plusieurs niveaux : reproduction, croissance, développement ou encore comportement. Outre l'impact sur la santé humaine, ces substances peuvent avoir des impacts sur l'environnement et en particulier sur la faune. Les substances le plus souvent citées sont le bisphénol A et certains phtalates” ;

– cette définition est proche de celles données par l'*Endocrine Society*: “*Les PE sont des substances exogènes non naturelles, chimiques, ou des mélanges de substances chimiques, qui interfèrent avec tout aspect du fonctionnement hormonal*” et “*Les hormones sont des substances naturelles produites dans les cellules des glandes endocrines qui sont situées en plusieurs endroits du corps*”.

2. Historique

● En 1962, R. Carson publie *Printemps silencieux*. La biologiste s'y étonne de la disparition des oiseaux. Son enquête lui permet de découvrir que l'utilisation généralisée des pesticides organochlorés (DDT = dichlorodiphényltrichloroéthane) depuis 30 ans a entraîné des troubles de la reproduction chez les oiseaux. En 1972, le DDT est interdit aux États-Unis, puis dans les autres pays. Or, ce produit persistant dans l'environnement, les problèmes ont continué d'émerger, atteignant les grands mammifères, parfois très à distance (ours polaires), avec l'apparition de malformation sexuelles, de stérilité et la présence du polluant dans les graisses. La contamination de l'air, de l'eau et des aliments a pu être retrouvée à des niveaux élevés, même dans les régions polaires peu industrialisées, par des phénomènes de migration aéroportée.

● Dans les années 1970-1980, le Dr Guillette montre que d'autres organochlorés (dicofol et DDE = dichlorodiphényldichloroéthylène, produit de dégradation du DDT) sont responsables de la féminisation des alligators mâles du lac d'Apopka (Floride) et que le tributylétain (TBT), produit antisalissure pour les

coques de bateaux, est considéré comme responsable de la masculinisation de nouveau-nés gastéropodes femelles.

● Dans le *New England Journal of Medicine*, le Dr Herbst, gynécologue américain, rapporte les premiers cas de cancers de la vulve et du vagin chez de toutes jeunes filles dont la mère avait été traitée par Distilbène® (diéthylstilbestrol [DES], estrogène de synthèse proche du bisphénol A) pendant la grossesse. Le suivi de ces enfants montre une fréquence accrue de malformations utérines, de troubles de la fertilité, de ménopauses précoces et de cancers du sein. Leur descendance est aussi concernée. Le DES a cessé d'être utilisé en France en 1977.

● En 1950, le syndrome de Minamata permet de mettre en évidence la toxicité du méthyle mercure sur le système thyroïdien.

● En 1991, dans le Wisconsin, T. Colborn et des spécialistes de différentes disciplines mettent en commun leurs observations ; ils créent le terme “perturbateurs endocriniens” (*endocrine disruptors*) pour nommer des substances capables de dérégler les systèmes hormonaux des animaux et des hommes.

● En 1993, A.V. Krishnan découvre que les tubes en polycarbonate (PC) libèrent une substance à l'activité estrogénique, le bisphénol A, proche du DBS (dibutyl sébacate). Différentes études environnementales menées en Angleterre confirment que le bisphénol A est facilement arraché du plastique par l'eau et persiste dans l'environnement avec un impact sur la faune exposée.

● En 1996, l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) organise la première conférence sur les perturbateurs endocriniens en France.

● En 1999, la Commission européenne répond aux demandes du Parlement européen en développant une stratégie pour gérer le problème avec, à court

terme, des recherches menées dans le cadre d'une coopération internationale, à moyen terme la validation de méthodes de test et à long terme une réglementation pour minimiser les risques.

● En 2000, 553 substances artificielles et 9 hormones de synthèse ou naturelles figurent sur la liste des substances “prioritaires”.

● En 2006, en Europe, certains polybromodiphényléthers (agents ignifuges) sont interdits.

● En 2009, la convention de Stockholm signée par 159 pays, dont la France, prévoit l'élimination de tous les PCB (polychlorobiphényles) d'ici 2028 et les classe comme polluants organiques persistants (POP). Un an après, seuls 35 pays pouvaient faire état de progrès accomplis.

● En 2010, 150 scientifiques de 22 pays signent la Déclaration de San Antonio sur les retardateurs de flamme bromés et fluorés. Le bisphénol A est interdit dans les biberons en Europe et, en 2012, il est interdit en France dans les matériaux en contact avec les aliments et dans les papiers thermiques.

● En 2013, le Conseil supérieur de la santé belge publie un avis sur les PE confirmant les “effets à faible dose, la relation dose-réponse non monotone et les périodes critiques de sensibilité” : il a été montré que certains PE sont actifs à des doses très faibles d'exposition, mais il n'est pas possible de définir un seuil car l'activité peut être régie par une courbe en U. Cela remet en question tous les tests de sécurité fondés sur la NOAEL (*No Observable Adverse Effect Level*), utilisés pour les autres toxiques ou les allergènes. Les organismes en développement sont plus sensibles aux PE : la gestation (vie embryonnaire et fœtale), l'allaitement et l'adolescence sont des périodes de grande sensibilité aux PE.

● Depuis 2014, le PNSE 3 puis le PNSE 4 mettent en place la stratégie nationale

sur les perturbateurs endocriniens : articulation de la recherche, de la surveillance et de la réglementation pour limiter et prévenir l'exposition de la population aux PE avec 4 axes principaux :

- information de la population ;
- soutien à la recherche ;
- programmation d'expertises par l'ANSM et l'ANSES ;
- mise en place d'une réglementation spécifique.

● En juillet 2017, la CE annonce un budget de 50 millions d'euros pour la recherche sur les PE dans les aliments et leurs emballages, les jouets ainsi que les cosmétiques.

3. Activité des PE

Les perturbateurs endocriniens sont définis par leur action sur le système endocrinien [5-9]. Pour la France, la simple action sur le système endocrinien est suffisante pour définir un PE. Pour l'OMS, il faut que cette perturbation ait un effet délétère sur un organisme en bon état. L'OMS retient la notion de perturbateurs endocriniens avérés, suspectés et potentiels si *“la substance ou le mélange exogène possède des propriétés dont l'on peut attendre qu'elles conduisent à une perturbation endocrinienne.”* Les effets atteignant les organes sexuels et la reproduction ont été les plus étudiés car ce sont les plus évidents, mais les PE peuvent agir sur l'ensemble du système endocrinien.

Les PE sont très présents dans l'environnement (particulièrement dans l'environnement aquatique), relargués par des plastiques, des produits phytopharmaceutiques, des médicaments hormonaux et des produits de consommation courante. Les poissons, les mollusques et les gastéropodes sont les premiers marqueurs de la pollution. Les PE ont une courbe d'activité non monotone, ce qui remet en question le dogme qui considère que “le poison fait la dose”.

4. Modes d'action

Trois modes d'action sont reconnus :

- l'effet agoniste “mimétique” : le PE, proche de l'hormone naturelle, agit à sa place. C'est particulièrement possible lorsque l'organisme n'est pas censé produire cette hormone ;
- l'effet antagoniste : l'action de l'hormone naturelle est bloquée. Un exemple : le PE bloque ses sites récepteurs, ce qui perturbe toute la régulation par rétrocontrôle de l'hormone naturelle ;
- l'effet perturbant : le PE perturbe (gène ou blocage) la production, le transport, le métabolisme des hormones ou des récepteurs, ce qui interfère avec les processus métaboliques ou de croissance et de division cellulaire. Un exemple : le méthylmercure piège le sélénium indispensable à la transformation des T4 en T3.

Les récepteurs endocriniens sont situés de manière diffuse dans tout l'organisme. Les récepteurs aux estrogènes, par exemple, sont présents dans les organes de la reproduction mais également dans de nombreuses cellules du cerveau, des os, du tissu vasculaire, et ce tant chez l'homme que chez la femme. Les estrogènes sont impliqués dans les fonctions neurobiologiques, le développement osseux, les fonctions cardiovasculaires, etc. Les PE estrogéniques peuvent perturber tout ou partie du système. Les PE ne sont pas des hormones naturelles, ils sont moins spécifiques : ils peuvent perturber le circuit de plusieurs hormones, avec les conséquences que cela implique.

Les PE peuvent agir à tous les niveaux d'action des hormones : par voie sanguine mais aussi paracrine et autocrine. Ils ont une action épigénétique, atteignant la descendance. Certains PE se lient à des ligands dont l'hormone n'est pas connue (dioxine et récepteurs AhR). D'autres peuvent perturber des récepteurs neurologiques : ce sont les néonicotinoïdes, qui agissent sur la disparition des abeilles et perturberaient la voie de signalisation de l'acétylcholine,

un neurotransmetteur ; ils ont alors un effet perturbateur sur le plan neurologique. De même, les récepteurs naturels impliqués dans le diabète sont des acides gras et non des hormones. Lorsque les phtalates ou les composés perfluorés se lient à eux, ils deviennent des perturbateurs endocriniens consécutivement à ce blocage sur l'insuline qui, elle, est une hormone.

5. Périodes de vulnérabilité

L'action des PE est d'autant plus délétère qu'elle se produit tôt sur l'organisme (fœtus, embryon, jeune enfant) ou dans des périodes d'activité hormonale intense (puberté). Les effets induits peuvent être irréversibles (malformation génitale, par exemple). La perturbation hormonale peut dépendre du moment de l'exposition au PE : chez le rongeur, une exposition du fœtus au cours du premier trimestre peut altérer la fonction thyroïdienne à l'âge adulte alors qu'au deuxième trimestre la même exposition pourra être suivie d'un diabète à l'âge adulte ; c'est la “fenêtre de vulnérabilité”.

6. Effets des perturbateurs endocriniens

Ils peuvent être différés dans l'espace et dans le temps. Les effets sur la reproduction et les organes reproducteurs ont été les plus étudiés. Ils peuvent être transgénérationnels : les cancers dus au DBS (dibutyl sebacate) sont apparus des décennies après l'exposition, les deuxièmes générations pouvant aussi présenter des troubles. Il a été montré que les PE étaient impliqués dans l'augmentation des cas de cancer du testicule et de malformations de l'appareil reproducteur mâle, dans la baisse de qualité du sperme et dans les anomalies de la fonction ovarienne, de la fertilité. Ils semblent impliqués dans l'avancement de l'âge de la puberté chez la fille. Ils agissent *in utero* et peuvent avoir des effets délétères ou perturber l'orientation sexuelle du fœtus. Dans ce cas, l'effet délétère ne se produit pas sur

l'organisme mais sur la population qui n'a plus son sex-ratio nécessaire pour la survie de l'espèce.

Il peut y avoir des effets synergiques ou "cocktails". Ainsi, l'effet de l'exposition aux PE est renforcé par la co-exposition à une autre substance, qui peut être un micronutriment ou un autre xénobiotique : c'est l'effet cocktail, qui rend l'évaluation de l'activité d'un PE encore plus difficile. Les autres effets sur la thyroïde, le pancréas, l'obésité, les troubles du comportement et les maladies neurologiques sont moins documentés mais ils ont pu être approchés par des études menées sur des populations vivant près de l'Arctique, où la concentration de PC et de POP est la plus élevée de la planète. Les effets cancérogènes des PE ont été étudiés sur culture cellulaire et sur des modèles animaux. Une exposition précoce au bisphénol A, aux phtalates, aux composés perfluorés, aux PC et à quelques pesticides augmente le risque de cancer plus tard dans la vie.

7. Pénétration des PE dans l'organisme

La pénétration dans l'organisme peut se faire par différentes voies :

- orale : consommation d'aliments ou de boissons contaminés, mucus respiratoire dégluti, médicaments ou topiques ingérés (rouge à lèvres, dentifrice, rince-bouche, tétine, objets portés à la bouche). À noter que les eaux traitées et recyclées n'étaient pas, jusqu'à une période récente, analysées pour les PE ;
- respiratoire : inhalation de parfums, peintures, détergents, solvants ;
- percutanée : contact avec la peau ou les muqueuses. Les substances hydro- et surtout liposolubles passent facilement à travers la peau (crèmes diverses, mousses à raser, colorations et soins des cheveux, hygiène intime, produits d'hygiène, déodorants, lingettes nettoyantes) ;
- parentérale : dispositifs médicaux ;
- maternelle : transplacentaire et pendant l'allaitement ;
- environnementale : poussières utilisant l'une des voies de pénétration citées plus

haut, sans que le sujet en ait conscience. Les PE sont persistants : il y a bioaccumulation dans l'organisme et bioamplification dans la chaîne alimentaire. Les PE se concentrent dans les graisses : le gros poisson est plus contaminé que le plancton, les poissons gras (maquereau, etc.) sont plus contaminés que les poissons maigres.

8. Information des consommateurs sur la présence de PE

Il n'y a pas d'information spécifique sur la présence de PE dans un produit fini.

L'information portée sur les emballages plastiques se fait sur la base du volontariat. Celle qui semble le plus souvent utilisée est celle de la **figure 1** [10] :

- 1 = PET (polyéthylène téréphtalate) ;
- 2 = PEHD ou HDPE (polyéthylène haute densité) ;
- 3 = PVC ou V (polychlorure de vinyle) ;
- 4 = PELD ou LDPE (polyéthylène basse densité) ;
- 5 = PP (polypropylène) ;
- 6 = PS (polystyrène) ;
- 7 = autre plastique dont polycarbonate.

On peut aussi trouver PE ou PET, ou PC dans un rond, pour signifier que le plas-

tique est du polyéthylène (2 ou 4 de la liste précédente) ou du PC (7) (**fig. 2**). Il est également possible de trouver l'anneau de Moebius, sans chiffre, avec juste les initiales du plastique concerné. Il est simple de mémoriser que les chiffres 2 et 4 sont sûrs et que le 7 doit être évité ; il est plus difficile de se souvenir des lettres.

Les fiches de toxicologie et de sécurité ne peuvent citer le mot PE, non défini. Il n'existe pas de phrase de risque spécifique aux PE ni de pictogramme particulier. Les phrases de risque "danger pour le fœtus, reprotoxicité, mutagène" (H361, H362, H360, H341 [étiquetage CLP]) concernent les CMR (cancérogénicité, mutagénicité, reprotoxicité) dont le risque peut être évalué par la NOAEL.

9. Les différents PE

Selon les définitions, on peut considérer qu'il existe des PE naturels et des PE de synthèse. Il est très difficile actuellement de trouver des sources fiables, à destination du grand public, pour différencier les PE avérés des PE suspects et des PE potentiels. Selon les substances, les études n'ont porté que sur un seul composé. Ainsi, le bisphénol A est un PE avéré, mais *quid*

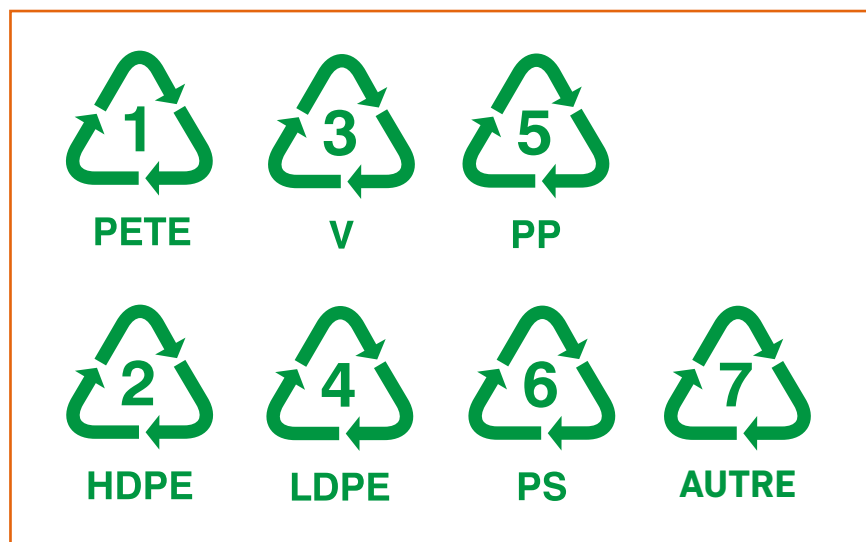


Fig. 1 : Pictogrammes pouvant servir à identifier la nature d'un contenant en plastique : le 2 et le 4 sont réputés sains en 2017.



Fig. 2 : Quelques pictogrammes repérables sur des contenants de cosmétiques : PE et PET sont réputés sains en 2017 ; 7 peut être du polycarbonate à proscrire ; AL est indiqué pour l'aluminium ; les 2 flèches en rond épais sans chiffre ne donnent pas de renseignement sur la nature du plastique mais juste sur le fait que la firme cotise au recyclage ; C/HDPE n'est ni explicite ni mémorisable.

des bisphénols S et autres qui pourraient le remplacer ? Pour d'autres, la médiation condamne toute une famille : si certains parabens ont été reconnus PE, le méthyle et l'éthyle parabène qui persistent sur les étiquettes sont condamnés par effet de famille alors que différentes évaluations ont conclu qu'ils n'étaient pas des PE. De même, le nonylphénol est reconnu PE, mais tous les nonoxynols le sont-ils ? L'octaméthylcyclotérasiloxane avéré PE fait condamner dans les médias toute une lignée de silicones : contamination possible ou souci de globalisation ? Chaque molécule doit être évaluée pour être classée.

Certains PE sont interdits, d'autres d'utilisation interdite dans certains produits uniquement, d'autres encore sont en cours d'évaluation. Faut-il considérer comme PE toute substance susceptible de perturber le système hormonal à forte dose chez l'animal lors de travaux

en laboratoire ou seulement celles qui ont engendré des pathologies chez l'être humain avec une imputabilité prouvée ? Le débat n'est pas clos.

Les listes varient souvent en fonction des auteurs, des dates et des définitions. Plus de 66 ingrédients sont classés comme très préoccupants par l'Europe. Les PE se trouvent dans la vie quotidienne de chacun quel que soit son âge : phtalates dans les PVC, bisphénol A dans les emballages alimentaires, retardateurs de flamme dans le mobilier (meubles rembourrés, voitures, eaux de consommation au traitement incomplet), PCB dans les aliments...

En voici une liste non exhaustive :

>>> Les PE naturels : mycoestrogènes (zéaralénone), produits par des fusariums colonisant des graminées (la zéaralénone induit des problèmes de reproduction,

notamment chez le porc), phytoestrogènes (isoflavonoïdes du houblon et de la bière et isoflavones du soja), etc.

>>> Les PE synthétiques :

- Les estrogènes stéroïdiens, progestérone, testostérone... utilisés en contraception (hormonothérapie) rejoignent le milieu naturel après avoir été excrétés dans les rejets humains ou animaux.

- Le bisphénol A est présent dans les PC, les époxy qui chemisent l'intérieur des boîtes de conserve et des canettes et les papiers thermiques. Les PC sont symbolisés par le chiffre 7.

- Les agents ignifuges bromés et chlorés : le polybromodiphényl'éther (PBDE) est l'ignifuge de composés électroniques (téléviseur, ordinateur, etc.), de matériaux électriques et d'éclairage, de vêtements, de composants d'automobile (coussins en mousse et textiles).

- Les phtalates : plastifiants présents dans les PVC (polychlorure de vinyle). Un exemple : il y a eu des phtalates dans des rideaux de douche, des films alimentaires. Les PVC sont symbolisés par le chiffre 3. Le polytéréphtalate d'éthylène, noté 1 PETP, est dit sûr, mais une étude non reproduite montre que l'eau contenue dans du PETP contient des phtalates alors que l'eau en bouteille de verre n'en contient pas [11].

- Les composés perfluorés (PFC) ont été trouvés dans les antiadhésifs, emballages papiers de boucherie résistant aux graisses, boîtes de *fast-food*.

- Les produits phytopharmaceutiques :
 - les organochlorés : le DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane) est interdit mais pas le chlordécone ; le fipronil est un PE d'après *60 Millions de Consommateurs* ;
 - les organoazotés, les pyréthrinoides... la liste des produits finis dangereux, sans que l'ingrédient dangereux ne soit noté, est consultable sur le site du ministère.

- Les composés organométalliques : les sels de tributylétain trouvés dans les agents de traitement des coques de navire sont PE de gastéropodes ; le méthyle mercure trouvé en pollution des effluents d'usines, le plomb et ses sels sont aussi des PE.

- Les polychlorobiphényles (PCB) liposolubles, rémanents et faiblement dégradables (pyralènes) ont été trouvés dans l'alimentation (poissons gras, lait).

- Les produits de combustion : les dioxines, les furanes, les hydrocarbures aromatiques polycycliques.

- Les alkylphénols : les nonylphénols ont été trouvés comme antioxydants, plastifiants, détergents, agents mouillants.

- Le silicone : une matière première, intermédiaire ou sous-produit de la production de fluides de silicone, d'élastomères et de résines (utilisée dans la fabrication de détergents, d'agents de nettoyage, de produits cosmétiques, de produits pharmaceutiques, de peintures, de laques, d'encre d'imprimerie, de colorants, de colles, de cires et de cirages, d'ingrédients inertes de pesticides), l'octaméthylcyclotétrasiloxane, est classée PE ; c'est un élément du cyclométhicone, listé dans CosIng (*Cosmetic Ingredients & Substances*).

■ Les PE en cosmétologie

En l'absence d'une définition européenne large des PE et de tests unifiés, la réglementation européenne des PE dans les cosmétiques [11-13] tarde alors qu'elle était prévue pour janvier 2015². Comme certains PE sont aussi CMR ou sont vraiment avérés (phtalates, bisphénol A, etc.), ils sont régulés et mis en annexe III (substances régulées) ou II

(substances interdites). Le problème est que l'étude des CMR est fondée sur la NOAEL que l'on sait non adaptée aux PE.

Il n'y pas en Europe de signe ou de pictogramme signalant sur le produit la présence de PE et permettant aux populations à risque de les éviter. Une certaine prévention est faite en France pour les nourrissons [14]. Les avis du SCCS (*Scientific Committee on Consumer Safety*) concluent souvent sur un niveau de preuve insuffisant et sur des données d'exposition manquantes. Par ailleurs, ils n'envisagent que la sécurité humaine directe et ne concluent pas sur les effets environnementaux ni le retentissement de ces effets sur la santé humaine. Ces avis peuvent être consultés sur CosIng. Pour être en mesure de donner des éléments de réponse à ses patients suite à la médiatisation, le dermatologue doit connaître la définition des cosmétiques.

1. Définition des cosmétiques

Un cosmétique doit être conforme à la définition suivante : *“Toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue exclusivement ou principalement de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles.”*

Un cosmétique doit par ailleurs respecter les règles d'étiquetage, de composition (respect des annexes), de déclaration, de dossier technique et de qualification de responsable(s). Enfin, il ne doit pas comporter d'allégation thérapeutique.

2. Voies d'introduction possibles

Les cosmétiques peuvent être en contact avec toutes les parties du corps et des muqueuses. Ils peuvent également être aéroportés (parfums). S'ils contiennent des PE, ils peuvent utiliser toutes les voies d'abord vues au chapitre précédent. La voie muqueuse est la plus préoccupante : elle concerne les produits d'hygiène buccale et intime, les rouges et baumes à lèvres. La voie percutanée est plus importante chez le bébé : sous les couches, les produits pénètrent davantage du fait de l'occlusion. Par ailleurs, cet âge est plus sensible aux PE et la surface corporelle est importante par rapport au poids de l'individu.

3. Les PE des cosmétiques

La source des PE des cosmétiques peut être double : ils peuvent provenir du contenant et/ou être des ingrédients du cosmétique.

>>> Les emballages des cosmétiques

Actuellement, les cosmétiques sont contenus dans des récipients en plastique. Le pictogramme de reconnaissance de la nature du plastique n'est ni uniformisé, ni obligatoire. Tout emballage sans pictogramme peut être en PVC (composé de phtalates) ou en PC (composé de bisphénol A). Tout emballage assorti du pictogramme 7 peut contenir du PC et du bisphénol. Tout emballage sur lequel est inscrit le chiffre 1 est en polyéthylène phtalate. Enfin, tout emballage portant les chiffres 2 et 4 ou les mentions PE ou PET dans un rond est en polyéthylène, plastique considéré comme sûr en 2017.

>>> Les ingrédients PE

En 2017, des médias ont recensé des ingrédients dits PE. La liste suivante est susceptible d'être modifiée, réduite ou complétée : les phtalates, benzophénone 3, ethylhexyl methoxycinnamate, 4-methylbenzylidene camphor, butyl-

² Article 15, paragraphe 4 : *“Lorsque des critères convenus par la Communauté ou au niveau international pour l'identification des substances présentant des propriétés perturbant le système endocrinien sont disponibles, ou au plus tard le 11 janvier 2015, la Commission révisé le présent règlement en ce qui concerne les substances présentant des propriétés perturbant le système endocrinien.”*



Fig. 3 : L'étiquetage informatif en code INCI permet de repérer les ingrédients que l'on veut éviter. Il ne devrait jamais être caché (ici, il a fallu ouvrir l'étiquette collée sur le pot) mais au contraire toujours écrit de façon à être lisible sans loupe.

phenyl methylpropional (lilial), BHA (butylhydroxyanisol), cyclotétrasiloxane, parahydroxybenzoate de butyle et de propyle, triclosan et résorcinol. Le problème des synonymes pour un ingrédient est résolu par la dénomination INCI (*International Nomenclature of Cosmetics Ingredients*) qui doit apparaître en clair dans la liste d'ingrédients notés sur l'emballage. Chaque ingrédient est ainsi facilement repérable, quoique parfois avec une loupe (**fig. 3**).

Parmi les questions en suspens : la contamination du produit fini par un reste de substance non ingrédient ayant servi au *process*, ou par un ingrédient contaminé par son emballage avant son incorporation dans le produit. L'association Greenpeace a mis en évidence des taux de phtalates non négligeables dans les parfums censés ne pas en contenir [15].

>>> Conséquences de la présence possible de PE dans les cosmétiques

La présence possible de PE dans certains cosmétiques peut influencer la prescription et le conseil.

● **La prescription médicale :** les cosmétiques n'ont pas d'allégation thérapeutique. Pour traiter une pathologie, le médecin doit prescrire soit des médicaments ayant une AMM, soit des dispositifs médicaux (DM). Les produits à usage thérapeutique ont un rapport

benefice/risque qui n'existe pas pour les cosmétiques ; ils sont évalués par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) avant leur mise sur le marché. Cette évaluation dégage la responsabilité du prescripteur dans le cadre de l'AMM ou de l'indication du DM.

● **Le conseil au patient :** il porte à la fois sur l'information donnée au patient et sur le conseil de produit :

– l'information donnée au patient doit être claire : les cosmétiques représentent une toute petite partie des sources possibles de PE ; l'exposition de toute la population est environnementale ; le problème est ancien, la prise de conscience collective du risque le réduit. Le problème des PE concerne des périodes particulières de la vie : gestation, premières années de la vie, puberté. Le patient peut consulter les informations sur le site du ministère de la Transition écologique et solidaire et y poser toutes les questions qui le tourmentent ;

– les contenants et bouchons plastiques peuvent contaminer les produits : il faut lire les pictogrammes ;

– la liste des ingrédients actuellement publiée est accessible à tous. La lecture des étiquettes permet de repérer les ingrédients dits PE dans les médias, de vérifier la qualité des contenants. Le bio n'est pas une réponse à l'angoisse : il existe des PE naturels, les contenants peuvent être en plastique ;

– la pollution concerne l'environnement : ne pas gaspiller, utiliser la quantité nécessaire et suffisante pour obtenir l'effet voulu, recycler les contenants en plastique. La présence du pictogramme vert est simplement la preuve que la firme cotise au système.

● Le conseil de produit :

– il commence dès la présentation du produit par le visiteur médical : interroger sur la liste d'ingrédients, sur la composition des emballages, la signification des pictogrammes s'ils sont présents et sinon sur leur absence. Certains produits vendus sur internet tiennent compte du problème des PE mais la plupart des cosmétiques vendus sur le web ne sont accompagnés d'aucune liste d'ingrédients ni de pictogramme sur l'emballage ;

– le conseil de produit doit tenir compte des connaissances actuelles sur les PE dans les cosmétiques et s'adapter au risque lié à l'âge et à l'état du patient (grossesse, allaitement, nourrisson, adolescent). Le site internet www.quechoisir.org [16] peut être intéressant pour le médecin malgré l'amalgame entre PE et allergènes source de confusion.

■ Conclusion

Les PE sont un sujet d'actualité mais aussi de polémique entre les scientifiques et le monde politico-économique, et leur médiatisation prend les consommateurs et les professionnels de la santé en otage. Ils remettent en question de nombreuses certitudes en introduisant les notions d'absence de seuil d'exposition, d'effet cocktail et de fenêtre de vulnérabilité. Ils remettent également en cause la notion de sécurité, qui passe de l'échelle humaine à l'échelle environnementale.

Les fonds alloués vont soutenir la volonté politique d'évaluer les substances, de faire progresser les connaissances sur le sujet et sans doute aussi sur de nombreuses pathologies aussi bien malformatives qu'évolutives. En l'absence de définition européenne consensuelle, la

POINTS FORTS

- La réalité des PE est prouvée scientifiquement. La preuve de leurs effets délétères chez l'humain est souvent difficile à apporter car l'exposition est environnementale et les effets sont retardés. On recense des PE certains, suspectés et potentiels. Il n'existe pas actuellement de tests officiels et unifiés au sein de l'Union européenne pour classer les substances.
- Les PE sont bioaccumulables dans l'organisme et bioamplifiés le long de la chaîne alimentaire. Ils peuvent persister dans l'environnement et polluer à distance de leur lieu d'utilisation.
- On ne dispose pas de moyens spécifiques pour repérer les PE dans un produit cosmétique fini.
- L'étiquetage sur la nature de l'emballage plastique est informatif mais pas obligatoire ni unifié.
- En cosmétologie, les PE sont soumis aux mêmes règles d'étiquetage et d'utilisation que les ingrédients non PE.
- En 2017, la Commission européenne a alloué 50 millions d'euros pour la recherche sur les PE.
- En France, l'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé), l'ANSM et l'Inserm sont chargés de l'évaluation des PE.

7. WARING RH, HARRIS RM. Endocrine disruptors—A threat to women's health? review. *Maturitas*, 2001;68:111-115.
8. WARING RH, HARRIS RM. Endocrine disruptors: A human risk? *Mol Cell Endocrinol*, 2005;244:2-9.
9. <https://www.inserm.fr/ezfind/research>
10. <http://www.ecoconso.be>
11. MONTUORI P, JOVER E, MORGANTINI M *et al.* Assessing human exposure to phthalic acid and phthalate esters from mineral water stored in polyethylene terephthalate and glass bottles. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2008;25:511-518.
12. Règlement cosmétique européen n° 1223/2009 art 15 point 4 : eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A32009R1223
13. https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/cosing_fr
14. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evaluation-de-la-securite-des-produits-cosmetiques-destines-aux-enfants-de-moins-de-trois-ans-Point-d-information>
15. <http://www.greenpeace.org/belgium/fr/vous-informer/rapports/parfum-de-scandale-une-enqu/>
16. <https://www.quechoisir.org/comparatif-ingredients-indesirables-n941/>

régulation européenne tarde à se mettre en place pour les cosmétiques. Les PE dans les cosmétiques ne représentent qu'une toute petite partie du problème à l'échelle de l'individu. Les conseils du dermatologue informé peuvent aider le patient à le gérer au mieux.

BIBLIOGRAPHIE

1. <http://www.euro.who.int/pubrequest>
2. <https://www.endocrine.org/topics/edc/introduction-to-edcs>
3. <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr>
4. Caro D, Slama R. Les perturbateurs endocriniens. Comment affectent-ils notre santé au quotidien ? *Éditions Quae*, 2017.
5. <https://www.anses.fr/fr/search/site/perturbateurs%20endocriniens?iso1=fr&iso2=en>
6. ROUSSELLE C, ORMSBY JN, SCHAEFER B *et al.* Meeting report: International workshop on endocrine disruptors: Exposure and potential impact on consumers health. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2013;65:7-11.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.