

2023-2024

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**Médicaments et perturbateurs
endocriniens : exemple des parabènes,
évaluation des connaissances des
professionnels de santé et impacts sur
la prise en charge thérapeutique de la
femme enceinte et de l'enfant.**

Collet-Baudesson Amélie |

Née le 25 mars 1998 à Sablé sur Sarthe (72)

Sous la direction de M. Legeay Samuel |

Membres du jury

Pr Sébastien Faure | Président

Dr Samuel Legeay | Directeur

Dr Camille Savary | Membre

Dr Mathilde Munier | Membre

Dr Carine Crébassa | Membre

Soutenue publiquement le :
4 septembre 2024



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

2023-2024

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**Médicaments et perturbateurs
endocriniens : exemple des parabènes,
évaluation des connaissances des
professionnels de santé et impacts sur
la prise en charge thérapeutique de la
femme enceinte et de l'enfant.**

Collet-Baudesson Amélie |

Née le 25 mars 1998 à Sablé sur Sarthe (72)

Sous la direction de M. Legeay Samuel |

Membres du jury

Pr Sébastien Faure | Président

Dr Samuel Legeay | Directeur

Dr Camille Savary | Membre

Dr Mathilde Munier | Membre

Dr Carine Crébassa | Membre

Soutenue publiquement le :
4 septembre 2024



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Amélie Collet-Baudesson
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **10 / 05 / 2024**



DÉCLARATION D'ENGAGEMENT DE L'AUTEUR

"La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont
présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend
ne leur donner ni approbation, ni improbation."



L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :

- – Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- – Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- – Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

Consulter la licence creative commons complète en français : <http://creativecommons.org/licences/by-nc-nd/2.0/fr/>





LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien Faure

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIQUE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILLET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHÉSIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHARD Isabelle	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIostatISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUE	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER

ELHAJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
LEMAN Géraldine	BIOCHIMIE	Pharmacie

ECER

PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
HASAN Mahmoud	PHARMACIE GALENIQUE ET PHYSICO-CHIMIE	Pharmacie
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie

PRCE

AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	

PAST

BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine

PLP

CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine
--------------	------------------	----------

AHU

CORVAISIER Mathieu	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
ROBIN Julien	DISPOSITIF MEDICAUX	Pharmacie

Aux membres du jury,

Dans un premier temps, un grand merci à vous Monsieur Legeay. Merci de m'avoir proposé ce sujet et accompagné tout au long de ce projet. Merci pour votre réactivité, vos nombreuses relectures, vos conseils précieux et vos encouragements malgré notre éloignement géographique. J'en profite aussi pour vous remercier ici pour vos enseignements de qualité tout au long de mon parcours universitaire.

Merci à Monsieur Sébastien Faure de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci également pour vos enseignements dynamiques et de qualité tout au long de mon parcours universitaire.

Merci à Madame Camille Savary d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse. Au vu du sujet, j'ai tout de suite imaginé votre présence pour juger ce travail. Merci également pour vos enseignements qui ont encouragé l'écriture de ce travail.

Merci à Madame Mathilde Munier d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. C'est un honneur pour moi de voir mon travail jugé par votre expertise.

Merci à Madame Carine Crébassa d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse. Au-delà de votre place dans le jury aujourd'hui, vous avez su m'accompagner avec bienveillance dans mes premiers pas seule au comptoir. Je suis très honorée et touchée de votre présence.

A toutes les personnes ayant participé à ce travail,

Merci à toutes les personnes ayant répondu au questionnaire. Merci également à celles l'ayant partagé. Ces réponses étaient essentielles à l'élaboration et la finalisation de ce projet.

Merci Caroline (Caco) pour ta relecture précise.

A mes formatrices et formateurs,

Merci à tous les pharmaciens, pharmaciennes et équipes officinales qui m'ont accompagnée, formée, encouragée durant ces six années, que ce soit au cours de mes stages ou de mes premières expériences professionnelles. Je pense particulièrement à Madame Valentin et son équipe (pharmacie Valentin à Loué (72)), à Madame Crébassa et son équipe (pharmacie du Lycée (49)), à Madame et Monsieur Tritsch et leur équipe (pharmacie Rive sud à Mûrs-Érigné (49)), à Monsieur Patel et son équipe (pharmacie des Bons enfants et pharmacie Patel à La Réunion).

REMERCIEMENTS

A mes ami(e)s d'enfance,

Merci à Ofrane pour nos moments partagés pendant de longues années ☺.

Merci à Lila, mon amie d'enfance, ma voisine même encore aujourd'hui à La Réunion.

Merci à mes sœurs de cœur depuis le lycée, Amel, Chloé, Chloë et Justine. Merci d'avoir cru en moi pendant toutes ces années (bien avant de commencer médecine finalement...). Merci pour tous ces moments partagés ! Je vous aime !

Merci à Niels, mon grand copain du lycée !

A mes ami(e)s de « pharma »,

Merci à toi Marine, mon amie depuis le premier jour de TP ☺ ! Que d'aventures toutes les deux... ☺ et malgré la distance rien n'a changé ! Rendez-vous prochainement au Canada...

Merci à Amandine, Émilie, Gabrielle, Faustine, Léa, Lucile et Sivy pour ces chouettes moments passés ensemble !

A mes ami(e)s d'Angers,

Merci à vous Bastien et Louise pour votre amitié et votre accueil à chaque fois que l'on vient à Angers ☺.

Merci à vous Elie, Célia et Nala pour votre amitié sans faille ! Les moments dans votre appartement à Angers jusqu'à la Bretagne sont bien gravés jusqu'au goût du fondant au chocolat de la boulangerie Corneille et jusqu'à l'odeur de la galette saucisse ☺. Je vous aime !

A mes ami(e)s de La Réunion,

Merci à vous Thibaut et Léa, les copains du Tampon. Les randonnées, les après-midis crêpes et jeux de société m'ont beaucoup aidée dans l'écriture de ce travail, c'est une certitude ☺ !

Merci à vous Maëlle, Tom, Valentin et Prune pour ces moments de partages en randonnée, dans la piscine ou autour d'un jeu de société.

Merci à Angélique pour ces après-midis toutes les deux ☺.

Merci à l'Association de langue des signes « Haut les mains » et particulièrement à Damien, Sabrina, Yasmine, Magalie et Françoise. Les mercredis avec vous m'ont beaucoup aidée à m'évader durant l'écriture de ce travail.

Merci aux coachs de « Crossfit Mahavéli », ce travail n'aurait pas abouti sans de nombreuses heures de transpiration ☺ !

REMERCIEMENTS

A ma famille,

Merci maman. Merci pour tes idées, ton regard extérieur, tes relectures, ton accompagnement sans faille dans tous mes projets.

Merci papa. Merci pour tes encouragements qui m'ont vraiment aidée pour l'élaboration de ce travail.

Merci Rémi pour tes encouragements durant toutes ces années.

Merci Nathalie, ma deuxième maman. Merci pour ton aide dans ce travail, notamment pour la diffusion des questionnaires aux professionnels de santé.

Merci mamie Thérèse et papi Roger. Vous avez toujours été là pour moi. De là où vous êtes je suis sûr que vous êtes fiers !

Merci tata Viviane. Merci d'avoir pris soin de nous comme si nous étions tes enfants !

Je vous aime !

A ma belle-famille,

Merci Christiane pour vos encouragements tout au long de ce travail. Merci aussi pour la relecture minutieuse de cette thèse.

Merci Cécile, Hubert, Nicolas et Elora pour l'intérêt de vous avez porté à ce travail et pour les réponses aux questionnaires.

Merci Camille et Dawson pour votre expertise anglophone 😊.

A Rémi Lelong,

Un grand merci à toi Rémi ! Je n'oublierai jamais ce que tu as fais pour moi pour obtenir cette place en « pharma ». Tes conseils, tes encouragements, les cours/colles partagés, les après-midis d'entraînement pour l'oral (avec Dany et ta maman)... MERCI !

A Antoine et Bertille,

Antoine, merci pour ton aide sans relâche pour l'écriture de ce travail. Tes relectures, tes conseils pointus et bienveillants, tes idées ont grandement participé à la finalisation de ce travail. Merci pour les moments de déconnexion en montagne, dans le lagon ou au petit-déjeuner à Grande Anse.

Merci aussi de m'avoir permis de passer de doux moments privilégiés avec notre grande « bête » Bertille.

Puis, tout simplement merci pour ta compagnie au quotidien dans notre petit paradis à Mont-Vert (les bas). Nous allons enfin pouvoir continuer cette aventure réunionnaise le diplôme en poche !

Je vous aime !

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS

TABLE DES FIGURES

TABLE DES TABLEAUX

PREAMBULE

PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION

1. Le système endocrinien

- 1.1. Les œstrogènes
- 1.2. Particularités de la femme enceinte
- 1.3. Structures et fonctions placentaires
- 1.4. Les fonctions endocrines

2. Les perturbateurs endocriniens

- 2.1. Définition
- 2.2. Mécanismes d'action
- 2.3. Effets généraux
 - 2.3.1. Effet non proportionnel à la dose
 - 2.3.2. Effet cocktail
 - 2.3.3. Effet de bioaccumulation
 - 2.3.4. Effets selon l'âge
 - 2.3.5. Effets transgénérationnels et épigénétiques
- 2.4. Effets sur la santé humaine
 - 2.4.1. Sources d'exposition et principaux PE du quotidien
- 2.5. Réglementation européenne
 - 2.5.1. Règlement « REACH »
 - 2.5.2. Règlement CLP
 - 2.5.3. Règlement pour les pesticides et biocides
- 2.6. Identification des PE
 - 2.6.1. La liste TEDX « *The endocrine disruption exchange* »
 - 2.6.2. Les listes ED « *Endocrine disruptors* »
 - 2.6.3. La liste CoRAP « plan d'action continu communautaire »
 - 2.6.4. La liste SIN "*Substitute it Now*"
 - 2.6.5. La liste de l'ANSES
 - 2.6.6. La base de données EASIS : « *Endocrine Active Substances Information System* »
 - 2.6.7. La base de données DEDuCT : « *Database of Endocrine Disrupting Chemicals and their Toxicity Profiles* »

3. Les parabènes : une classe émergente de PE

- 3.1. Généralités
- 3.2. Structures chimiques et propriétés
- 3.3. Effets PE
 - 3.3.1. Généralités
- 3.4. Voies d'exposition et toxicocinétique
 - 3.4.1. Voie orale
 - 3.4.2. Voie cutanée
 - 3.4.3. Voie placentaire
 - 3.4.4. Allaitement
- 3.5. Imprégnation des populations sensibles : étude de cohortes
 - 3.5.1. L'étude des déterminants pré- et post- natal de la santé et du développement de l'enfant (EDEN) (2003-2006)
 - 3.5.2. La cohorte EDDS (*Endocrine Disruptors Deux-Sèvres*) (2011-2014)
 - 3.5.3. La cohorte SEPAGES (Suivi de l'Exposition à la Pollution Atmosphérique durant la Grossesse et Effet sur la Santé) (2014-2017)
 - 3.5.4. L'étude ESTEBAN (Étude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition) (2014-2016)

3.6. Réglementations

DEUXIEME PARTIE : PARABENES ET MEDICAMENTS A DESTINATION DES POPULATIONS SENSIBLES

1. Matériel et méthode

2. Résultats

2.1. Généralités : les parabènes dans les médicaments

2.2. Femme enceinte et parabènes : indications thérapeutiques et proportion des médicaments

2.3. Enfants de moins de trois ans et parabènes : indications thérapeutiques et proportion des médicaments

3. Discussion

3.1. Répartition des parabènes selon la forme pharmaceutique

3.2. Présence de parabènes dans la prise en charge thérapeutique des maux courants de la femme enceinte

3.2.1. Les troubles digestifs de la femme enceinte

a) Les nausées et vomissements

- Physiopathologie
- Prise en charge

b) Le reflux gastro-œsophagien (RGO)

- Physiopathologie
- Prise en charge

c) La constipation

- Physiopathologie
- Prise en charge

3.2.2. Les affections ORL

a) La rhinite

- Physiopathologie
- Prise en charge

b) La toux

- Physiopathologie
- Prise en charge

3.2.3. Les dermatoses non compliquées

a) Eczéma de la grossesse

- Physiopathologie
- Prise en charge

b) La mycose vaginale

- Physiopathologie
- Prise en charge

3.2.4. Les troubles circulatoires

a) Jambes lourdes

- Physiopathologie
- Prise en charge

b) Hémorroïdes

- Physiopathologie
- Prise en charge

3.3. Présence de parabènes dans la prise en charge thérapeutique des maux courants de l'enfant de moins de trois ans

3.3.1. Les affections ORL

a) Rhinopharyngite

- Physiopathologie
- Prise en charge

3.3.2. Eczéma du nourrisson et de l'enfant

- Physiopathologie
- Prise en charge

3.3.3. Les troubles digestifs de l'enfant

a) La gastroentérite virale

- Physiopathologie

- Prise en charge
- b) Le reflux gastro-œsophagien
 - Physiopathologie
 - Prise en charge
- c) Les oxyures
 - Physiopathologie
 - Prise en charge
- 3.3.4. La fièvre chez l'enfant
 - Physiopathologie
 - Prise en charge

4. Conclusion, points fort et limites de l'étude

TROISIEME PARTIE : ENQUETE DE TERRAIN

1. Matériel et méthode

- 1.1. Type d'étude
- 1.2. Élaboration des questionnaires
- 1.3. Recrutement
- 1.4. Critères d'inclusion et d'exclusion dans l'étude
- 1.5. Considérations éthiques
- 1.6. Description des questionnaires
- 1.7. Recueil et analyse des données

2. Résultats

- 2.1.1. Partie 1 : Données socio-démographiques
- 2.1.2. Partie 2 : Niveau de connaissances des PE et professionnels de santé les mieux informés
- 2.1.3. Partie 3 : Evaluation des connaissances générales sur les PE et présence dans les médicaments
- 2.1.4. Partie 4 : Expérience des citoyens, conseils et avis des professionnels de santé sur l'exposition des PE au quotidien et dans les médicaments
 - a) Résultats concernant le groupe citoyens
 - b) Résultats concernant le groupe santé

3. Discussion

QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION, CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations

PE	perturbateur endocrinien
PNSE	Plan National Santé Environnement
SNPE	Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens
SPF	Santé Publique France
LH	hormone lutéinisante
FSH	hormone folliculostimulante
PTH	parathormone
TRH	hormone thyroïdienne
ADH	hormone antidiurétique
HDS	hydroxystéroïde déshydrogénase
SHBG	sex hormones binding globulin
hCG	hormone chorionique humaine
SA	semaine d'aménorrhée
hPL	lactogène placentaire humain
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
EFSA	Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
NOAEL	dose sans effets toxiques observables
DJA	Dose Journalière Admissible
EE2	17 α -éthinyloestradiol
TNC	trans-Nonachlore
PCB	polychlorobiphényles
POP	Polluant Organique Persistant
DES	diéthylstilbestrol
NP	nonylphénols
NPE	éthoxylates de nonylphénols
BHA	hydroxyanisole butylé
BHT	hydroxytoluène butylé
PFC	composé perfluoré
PFAS	substances per et polyfluoroalkylées
PFOA	acide perfluorooctanoïque
PFOS	acide perfluorooctanesulfonique
HAP	Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
DEP	diéthylphthalate
DEHP	diethylhexyl phthalate
DINP	diisononyl phthalate
PVC	polychlorure de vinyle
PBDE	polybromodiphényléther
HBCDD	hexabromocyclododécane
TBBPA	tétrabromobisphénol A
PBB	polybromobiphényles
REACH	Enregistrement, Evaluation et Autorisation des Produits Chimiques
ECHA	Agence Européenne des Produits Chimiques
SVHC	substances extrêmement préoccupantes
CMR	Cancérigène, Mutagène, Reprotoxique

PBT	bioaccumulables et toxiques
vPvB	très persistantes et très bioaccumulables
CLP	classification, étiquetage et emballage
ED HH	perturbateur endocrinien pour la santé humaine
ED ENV	perturbateur endocrinien dans l'environnement
PMT	persistant, mobile, toxique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
UE	Union Européenne
TEDX	<i>The endocrine disruption exchange</i>
ED	<i>Endocrine Disruptors</i>
ANSES	Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
PPPR	règlement sur les produits phytopharmaceutiques
BPR	règlement sur les produits biocides
CoRAP	plan d'action continu communautaire
SIN	<i>Substitute it Now</i>
EASIS	<i>Endocrine Active Substances Information System</i>
DEDuCT	<i>Database of Endocrine Disrupting Chemicals and their Toxicity Profiles</i>
EEN	Excipient à Effet Notoire
pHBA	acide p-hydroxybenzoïque
MP	méthylparabène
EP	éthylparabène
PP	propylparabène
BP	butylparabène
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
Log Kow	coefficient de partage octanol-eau
17 β -HSD	17 β -hydroxystéroïde deshydrogénase
PHHA	acide p-hydroxyhippurique
ISB	isobutylparabène
HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance
LOD	limite de détection
INSERM	Institut National de la Recherche et de la Santé Médicale
EDEN	Étude des déterminants pré- et postnatals de la santé et du développement de l'enfant
EDDS	<i>Endocrine Disruptors Deux-Sèvres</i>
SEPAGES	Suivi de l'Exposition à la Pollution Atmosphérique durant la Grossesse et Effet sur la Santé
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
ESTEBAN	Étude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition
BPCO	bronchopneumopathie chronique obstructive
HTA	hypertension artérielle
EMA	Agence Européenne des Médicaments
PES	parahydroxybenzoate d'éthyl sodique
PMS	parahydroxybenzoate de méthyl sodique
PPS	parahydroxybenzoate de propyl sodique

ORL	oto-rhino-laryngologie
IPP	inhibiteur de pompes à protons
CRAT	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
IgE	immunoglobuline E
RGO	reflux gastro-oesophagien
SA	semaines d'aménorrhée
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
ODF	film orodispersible
SD	écart type
ARS	Agence Régionale de Santé
DIU	diplôme Inter-Université

Table des figures

Figure 1 : Le système endocrinien : organes et principales hormones sécrétées (10).....	2
Figure 2 : Schéma de l'hypophyse et de ses organes cibles (16).....	4
Figure 3 : Stéroïdogénèse : minéralocorticoïde, glucocorticoïdes et hormones sexuelles (18).....	5
Figure 4 : Rôles des œstrogènes chez l'homme et la femme (20).....	6
Figure 5 : Le placenta : lien foëto-maternel (22).....	7
Figure 6 : Mécanismes d'action simplifiés des PE (28)	9
Figure 7 : Périodes critiques d'exposition aux perturbateurs endocriniens de l'organogénèse à l'âge adulte (38).....	11
Figure 8 : Exemple d'étiquette mentionnant les informations relatives au règlement CLP (61).....	16
Figure 9 : Structure chimique du pHBA (81).....	19
Figure 10 : Proportion du type de parabène selon la voie d'administration	30
Figure 11 : Proportion du type de parabène dans les médicaments selon la forme pharmaceutique	31
Figure 12 : Proportion des mélanges de parabènes dans les médicaments selon la forme pharmaceutique	31
Figure 13 : Proportion de médicaments unidoses ou multidoses parmi ceux contenant des parabènes et selon la forme pharmaceutique.....	32
Figure 14 : Proportion des médicaments contenant des parabènes utilisables chez la femme enceinte selon leur indication thérapeutique.....	33
Figure 15 : Proportion des médicaments contenant des parabènes utilisables chez l'enfant de moins de trois ans selon leur indication thérapeutique.....	34
Figure 16 : Répartition des étudiants en santé (n = 36)	65
Figure 17 : Répartition des professionnels de santé (n = 78)	66
Figure 18 : Répartition des professionnels paramédicaux (n = 14).....	66
Figure 19 : Sources d'informations des PE selon les participants à l'étude (question 11)	68
Figure 20 : Professionnels de santé les mieux informés sur les PE selon chaque groupe de répondants (question 13)	69
Figure 21 : Fonctionnement des PE selon les sous-groupes ayant affirmé le connaître (question 15)..	71
Figure 22 : Effets des PE selon la totalité des répondants (question 16).....	72
Figure 23 : Avis d'une partie du groupe citoyens sur les professionnels de santé leurs ayant prodigués des conseils sur les PE (question 19).....	74
Figure 24 : Contexte(s) dans le(s)quel(s) le groupe citoyens a reçu des conseils sur les PE de la part des professionnels de santé (question 20)	74
Figure 25 : Contexte(s) dans le(s)quel(s) le groupe santé a prodigué les conseils sur les PE (question 23)	75
Figure 26 : Avis du groupe santé sur le niveau de dangerosité des PE selon le type de population (question 21)	76

Figure 27 : Avis du groupe santé sur l'adaptation des conseils/prescriptions selon la présence de PE dans les médicaments en fonction du type de population (**question 24**)77

Table des tableaux

Tableau I : Molécules perturbant le système endocrinien et exemples du quotidien	13
Tableau II : Structures et propriétés physico-chimiques des principaux parabènes (82).....	20
Tableau III : Étude EDEN : concentrations urinaires de plusieurs parabènes chez 191 femmes enceintes (107).....	24
Tableau IV : Étude EDDS : concentrations moyenne en parabène dans les prélèvements urinaires de femmes enceintes (deuxième et troisième trimestres)(108)	25
Tableau V : Réglementations des parabènes selon le domaine d'utilisation	27
Tableau VI : Présence de parabènes ou non dans le traitement des nausées et vomissements de la femme enceinte	37
Tableau VII : Présence de Parabènes ou non dans le traitement du RGO de la femme enceinte	38
Tableau VIII : Présence de parabènes ou non dans les traitements de la constipation de la femme enceinte	41
Tableau IX : Présence de parabènes ou non dans les traitements de la rhinite bénigne de la femme enceinte	43
Tableau X : Présence de parabènes ou non dans les traitements de la toux chez la femme enceinte	45
Tableau XI : Présence ou non de parabènes dans les traitements de l'eczéma gravidique	46
Tableau XII : Présence de parabènes ou non dans les traitements pour la mycose vaginale de la femme enceinte	48
Tableau XIII : Présence de parabènes ou non dans les traitements l'insuffisance veineuse chez la femme enceinte	50
Tableau XIV : Présence de parabènes dans les traitements des hémorroïdes de la femme enceinte.....	51
Tableau XV : Présence ou non de parabènes dans la rhinopharyngite virale de l'enfant.....	53
Tableau XVI : Présence ou non de parabènes dans le traitement de l'eczéma du nourrisson et de l'enfant	55
Tableau XVII : Présence ou non de parabènes dans la prise en charge de la gastro-entérite virale de l'enfant	56
Tableau XVIII : Présence ou non de parabènes dans les traitements du RGO pathologique de l'enfant	58
Tableau XIX : Présence ou non de parabènes dans les traitements des oxyuroses chez l'enfant.....	59
Tableau XX : Présence ou non de parabènes dans le traitement de la fièvre de l'enfant	60
Tableau XXI : Statistiques descriptives effectuées sur les données socio-démographiques comparatives du groupe santé par rapport au groupe citoyens	65
Tableau XXII : Statistiques descriptives concernant le nombre d'années d'expérience de chaque sous-groupe de professionnels de santé (question 6 et question 9)	67
Tableau XXIII : Fréquences effectuées sur la totalité des réponses aux questions 10 et 12.....	67
Tableau XXIV : Fréquences effectuées sur les réponses à la question 14 selon chaque sous-groupe....	70

Tableau XXV : Moyennes et écarts-types des scores obtenus par les répondants ayant affirmé connaître le fonctionnement des PE (question 15)	71
Tableau XXVI : Moyennes et écarts-types des scores obtenus par les répondants concernant les effets des PE (question 16)	72
Tableau XXVII : Fréquences effectuées sur les réponses à la question 17 selon chaque sous-groupe ..	73
Tableau XXVIII : Fréquences effectuées sur les réponses à la question 18 selon le groupe citoyens ...	73
Tableau XXIX : Fréquences effectuées sur les réponses à la question 22 des sous-groupes du groupe santé	75

Préambule

Le terme perturbateur endocrinien (PE) a été employé pour la première fois lors de la réunion de Wingspread de 1991 initiée par Théo Colborn pour désigner les effets des produits chimiques de synthèse sur le système endocrinien des animaux et de l'Homme (1). Avant que ce terme ne soit employé, les chercheurs avaient déjà établi dans les années 1950 un lien entre troubles des développements sexuels et reproductifs chez certains animaux sauvages et l'exposition à certaines substances chimiques (2).

La santé environnementale est devenue un enjeu de santé publique majeur en France depuis 2004 lors de la mise en place du premier Plan National Santé Environnement (PNSE)(3). C'est en 2014 que la France cible la problématique des PE en développant une Stratégie Nationale sur les PE (SNPE), intégrée au PNSE (4). Cette stratégie s'intéresse à la recherche, l'expertise, la réglementation, la biosurveillance, la formation et l'information des substances préoccupantes (4). La question de l'exposition des populations vulnérables telles que les femmes enceintes, les enfants et les adolescents est devenue centrale dans ces recherches (4). Par exemple, le concept des 1000 premiers jours de vie, mené par Santé Publique France (SPF) propose des conseils aux parents pour limiter l'exposition aux PE pendant la grossesse et l'enfance puisqu'il s'agit de périodes cruciales de développement (5).

Les cosmétiques et l'alimentation restent les principales cibles des recherches et de la prévention (6,7). Par exemple, l'argument santé « sans parabènes » a longtemps été utilisé pour le marketing des produits cosmétiques et des produits d'hygiène, la question des pesticides dans l'environnement et les cultures est actuellement centrale (6). Pourtant, le domaine pharmaceutique contient également des PE avec par exemple les parabènes utilisés comme conservateurs dans les médicaments depuis des décennies (8). Cette question a été soulevée par le journal *Le Monde* en 2011, lorsqu'il a pointé du doigt la présence de parabènes dans 400 médicaments (9). Cette polémique a créé des questionnements autour de la présence de parabènes dans les médicaments mais aucune mesure d'interdiction n'a été envisagée.

Dans ce contexte, il semblait primordial de rappeler le fonctionnement du système endocrinien avant de s'intéresser aux mécanismes d'actions et aux effets des PE. Au travers de l'exemple des parabènes dans les médicaments, nous illustrerons l'exposition aux PE des populations vulnérables (femmes enceintes et enfants). Pour finir, une enquête auprès des professionnels de santé permettra de mettre en lumière leurs connaissances globales sur les PE et leurs impacts sur la prise en charge thérapeutique des populations sensibles.

Première partie : Introduction

1. Le système endocrinien

Le système endocrinien est composé de diverses glandes (l'hypothalamus, l'hypophyse, la thyroïde, les parathyroïdes et les surrénales) et organes (le pancréas, les ovaires chez la femme et les testicules chez l'homme) libérant respectivement diverses hormones (10). Par exemple, les surrénales libèrent l'adrénaline, la noradrénaline, le cortisol (**Figure 1**).

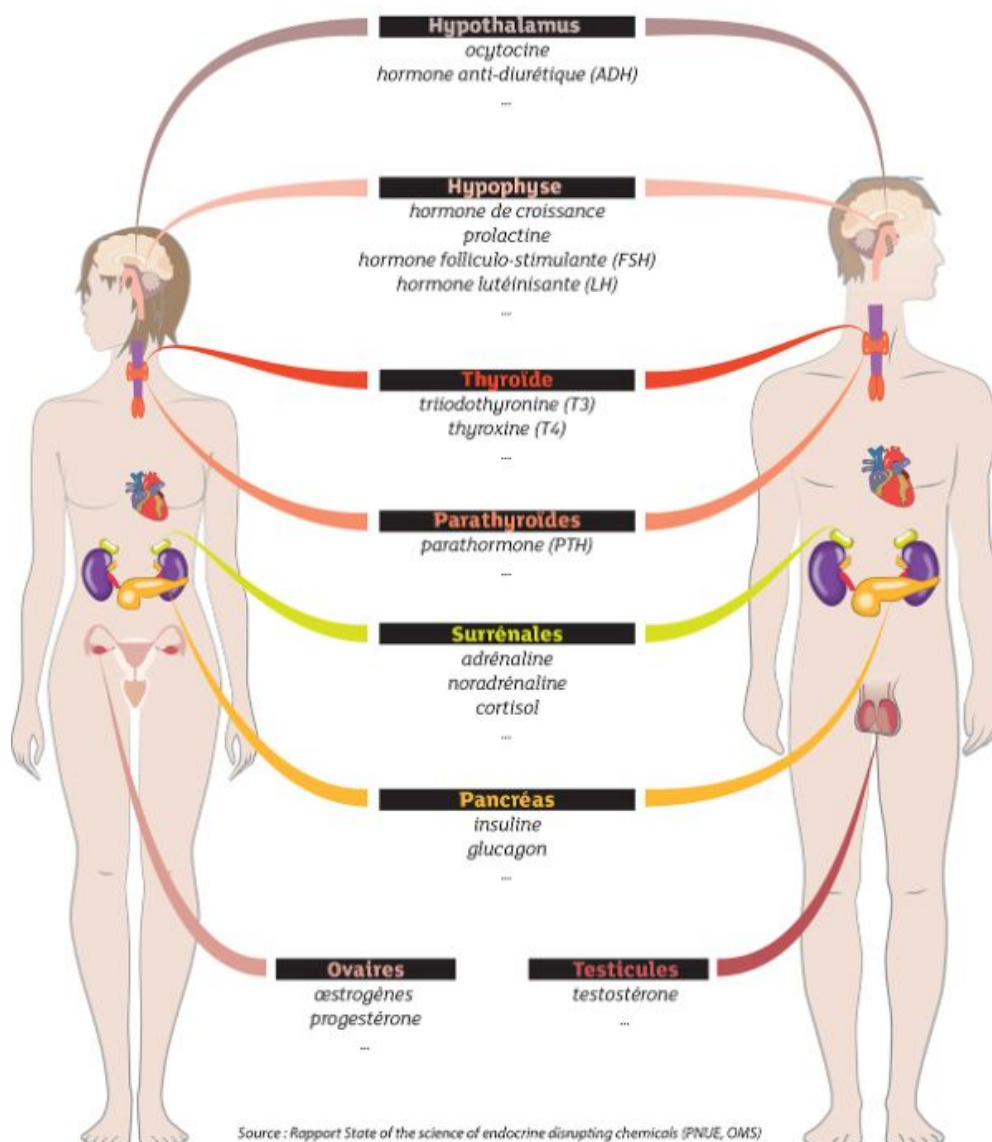


Figure 1 : Le système endocrinien : organes et principales hormones sécrétées (10)

Une hormone est produite puis libérée dans la circulation sanguine et lymphatique pour atteindre l'organe cible en se fixant à un récepteur (11). Pour cela, elle utilise la communication cellulaire endocrine (12). Il s'agit d'un système fonctionnant avec de très faibles concentrations d'hormones et de ce fait il est très sensible à tous les changements hormonaux (11). Pour assurer l'équilibre au sein de notre organisme, il existe également les communications cellulaires paracrine et juxtacrine (12).

Par exemple, elles coordonnent respectivement la signalisation synaptique et le système immunitaire (12). Ainsi, le système nerveux, immunitaire et endocrinien interagissent afin d'assurer l'homéostasie de notre organisme (12).

Il existe trois types d'hormones selon leur structure générale et leur lieu de production (13) :

- Les **hormones stéroïdiennes** fabriquées à partir du cholestérol. Les minéralocorticoïdes, les glucocorticoïdes et une partie des hormones sexuelles (les œstrogènes, les androgènes et la progestérone) sont synthétisées par les corticosurrénales et la majorité des hormones sexuelles sont synthétisées par les gonades.
- Les **hormones peptidiques** ou polypeptidiques sont synthétisées à partir d'acides aminés à plus ou moins longue chaîne. Elles regroupent l'hormone de croissance, la prolactine, les hormones hypophysaires, l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculostimulante (FSH), l'insuline, le glucagon, la parathormone (PTH) ainsi que l'hormone thyroïdienne (TRH)
- Les **amines biogènes** sont produites à partir d'acides aminés. L'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine dérivent de la tyrosine. La mélatonine dérive du tryptophane.

Ces hormones sont contrôlées et libérées grâce au stimulus hormonal assuré par la relation **hypothalamo-hypophysaire** (14). L'hypothalamus et l'hypophyse se situent dans le cerveau au niveau du diencephale (15).

L'hypothalamus est le centre de contrôle impliquant le **système nerveux** et **endocrinien** (14). Il a un rôle primordial dans beaucoup de fonctions centrales (les réactions émotionnelles, la température corporelle, le mécanisme de contrôle de la faim et de la soif, la régulation de la glycémie, la croissance...)(15). Les hormones hypothalamiques autrement appelées **libérines**, contrôlent la libération des hormones synthétisées par l'adénohypophyse (14). Les hormones hypothalamiques **stimulent** ou **inhibent** l'activité des cellules antéhypophysaires (14).

L'hypophyse, contrôlée par l'hypothalamus, régule la sécrétion des autres glandes (14). Également appelée **glande pituitaire** elle est composée de deux lobes de structure mixte (14) :

- **L'adénohypophyse** ou anté-hypophyse qui produit, libère ou inhibe la libération d'hormones. Il s'agit donc d'une structure glandulaire.
- **La neurohypophyse** ou post-hypophyse est une partie nerveuse qui libère l'hormone antidiurétique (ADH) et l'ocytocine. L'hypothalamus contient des neurones spécifiques qui synthétisent l'ocytocine et l'ADH rejoignant ensuite l'hypophyse *via* le réseau capillaire sanguin. Ces hormones seront stockées dans l'hypophyse jusqu'à ce qu'une stimulation nerveuse soit envoyée à l'hypothalamus qui permettra la libération contenue dans l'hypophyse.

Pour résumer la relation hypothalamo-hypophysaire et leurs organes cibles voici la **Figure 2** ci-dessous :

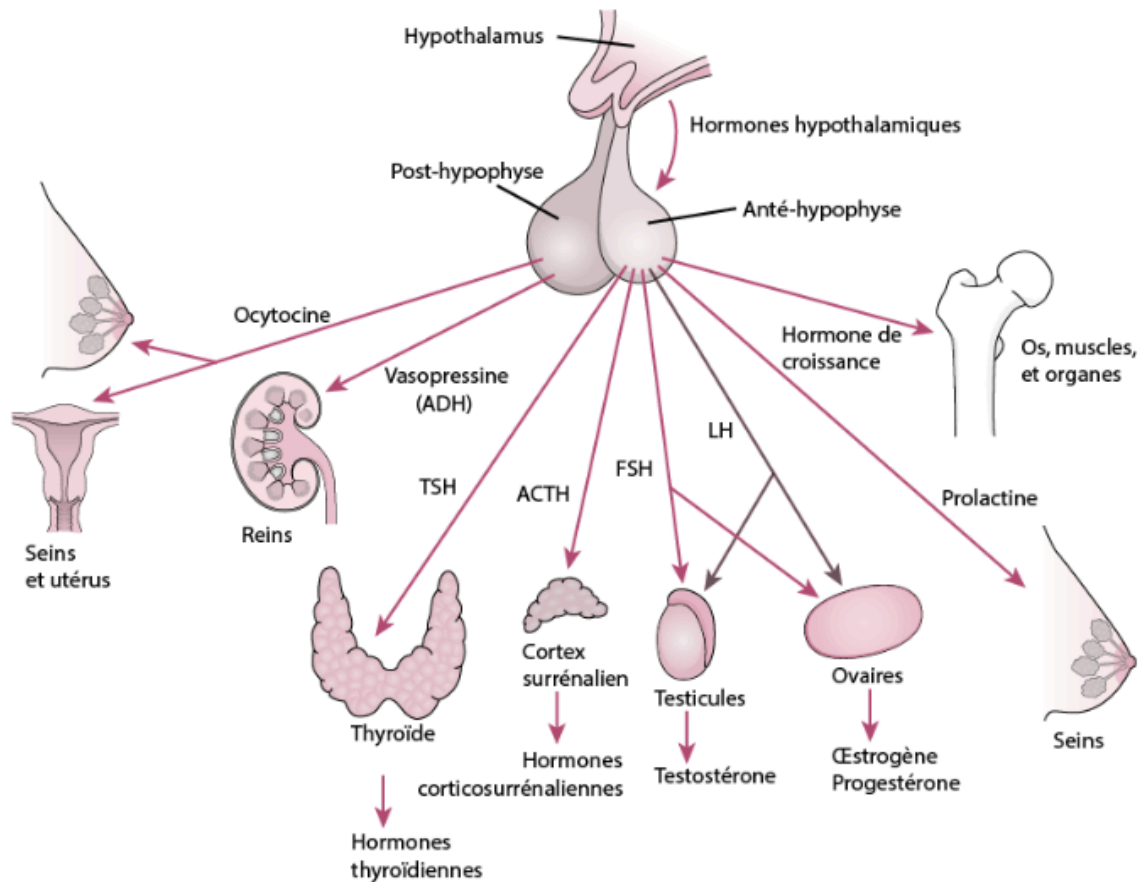


Figure 2 : Schéma de l'hypophyse et de ses organes cibles (16)

L'ensemble du système endocrinien permet de réguler les fonctions de notre organisme telles que l'alimentation, la reproduction, le métabolisme...(11).

1.1. Les œstrogènes

Les œstrogènes font partie des hormones stéroïdiennes synthétisées à partir du cholestérol (17). Chez la femme, la production a principalement lieu au niveau des ovaires avant la ménopause et au niveau du placenta durant la grossesse (17). Des quantités plus faibles sont également produites au niveau des glandes surrénales, dans le tissu adipeux, le foie et le cerveau (17).

Cette production est permise grâce à de nombreuses réactions enzymatiques illustrées dans la **Figure 3**. En effet, les progestagènes incluant la progestérone sont formées dans un premier temps (18). Ceux-ci sont précurseurs des minéralocorticoïdes (aldostérone), des glucocorticoïdes (cortisol) et des androgènes (testostérone)(18). L'œstrone (E1) et l'œstradiol (E2) dérivent des androgènes et notamment de l'androstènedione et de la testostérone grâce à l'activation de l'enzyme du cytochrome P450 aromatisation (18). La conversion E1 (faible activité œstrogénique) en E2 (forte activité œstrogénique) est assurée par l'enzyme 17 hydroxystéroïde déshydrogénase (HDS)(18). Au niveau du foie et du placenta la production d'estriol est assurée par l'action d'une 16 α hydroxylase (18)(**Figure 3**).

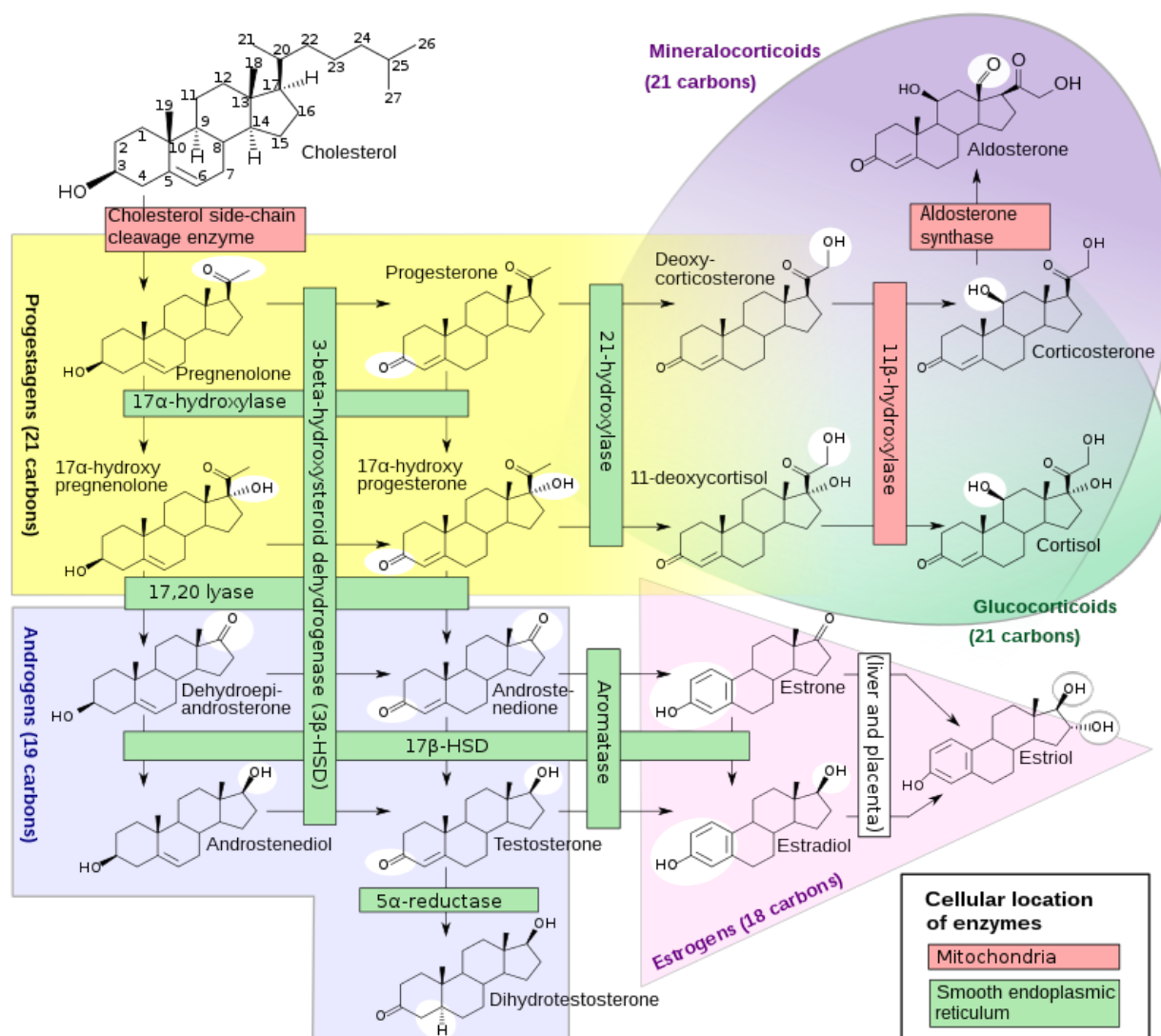


Figure 3 : Stéroïdogénèse : minéralocorticoïde, glucocorticoïdes et hormones sexuelles (18)

Compte tenu de leur métabolisme dérivant du cholestérol, il s'agit d'hormones liposolubles (19). Une fois sécrétées et libérées dans la circulation sanguine, les œstrogènes sont complexés à des protéines spécifiques de transport appelées sex hormones binding globulin (SHBG) ou à l'albumine avant d'agir au niveau des récepteurs nucléaires α et β (19). Le **récepteur α** se situe principalement dans les glandes mammaires, l'utérus, le tissu adipeux, les muscles squelettiques et les os (19). Le **récepteur β** est retrouvé au niveau des ovaires, des testicules, du système cardiovasculaire, nerveux-central et pulmonaire. Les œstrogènes sont ensuite métabolisés et éliminés dans les urines et les selles grâce à la conjugaison hépatique à l'acide glucuronique ou à un groupement sulfate (UDP glucuronosyltransférase ou sulfotransférases)(19).

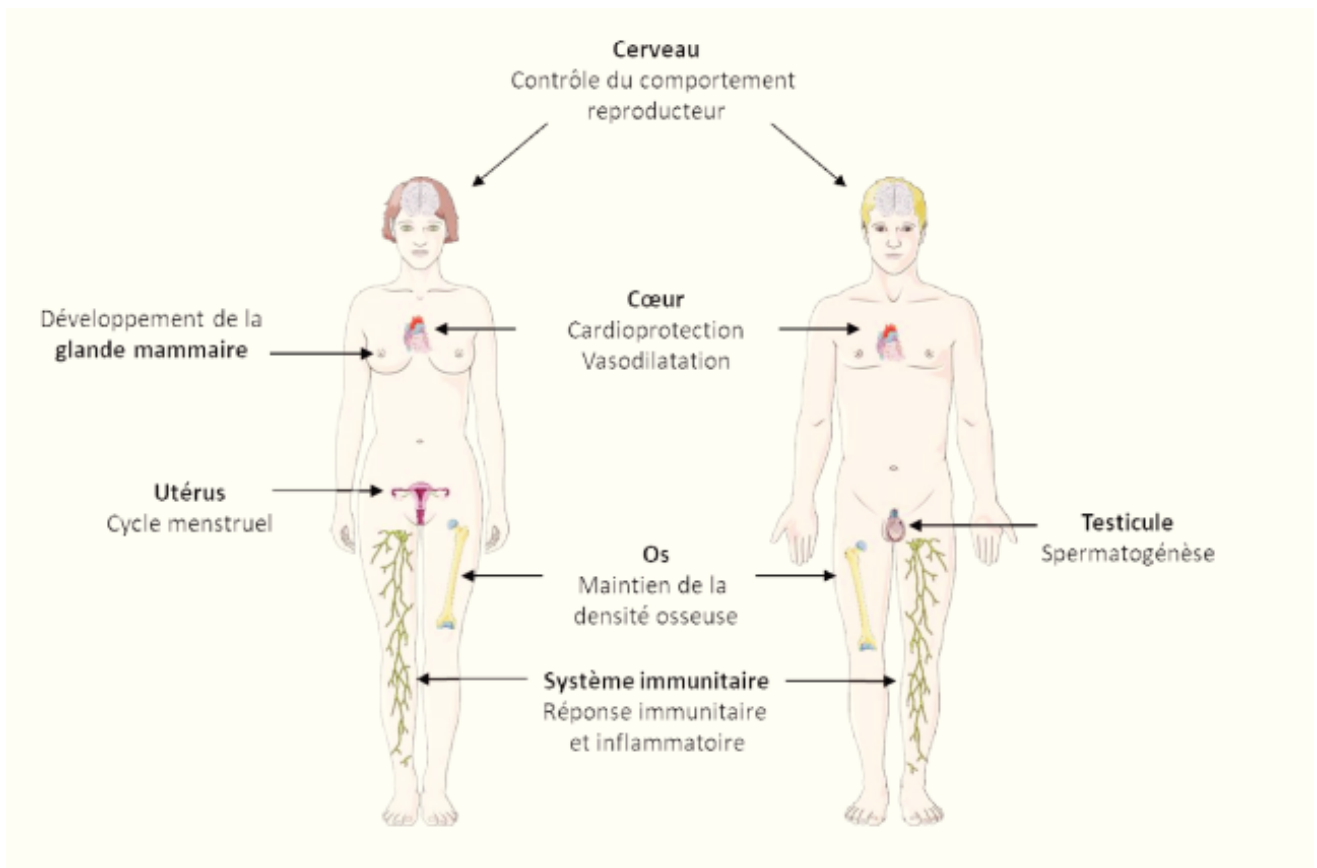


Figure 4 : Rôles des œstrogènes chez l'homme et la femme (20)

Chez la femme, les œstrogènes permettent le développement de la glande mammaire, la régulation du cycle menstruel et le fonctionnement placentaire chez la femme enceinte (19)(**Figure 4**). Chez l'homme, les œstrogènes jouent un rôle important notamment dans la spermatogénèse (19)(**Figure 4**). En cas de déficit en aromatase et donc d'une diminution d'œstrogènes, les spermatozoïdes sont moins nombreux et moins mobiles (19)(**Figure 3**). Outre les effets essentiels des œstrogènes sur la reproduction, ils interviennent dans le fonctionnement du système cardiovasculaire, immunitaire et nerveux central (19)(**Figure 4**).

1.2. Particularités de la femme enceinte

Au cours de la grossesse, l'hormonogénèse a lieu essentiellement au niveau du placenta (21). Il s'agit d'un organe essentiel aux transports materno-fœtaux (les hormones, les nutriments, l'oxygène, les déchets)(21). L'homéostasie endocrinienne placentaire est ainsi primordiale pour le développement fœtal (21).

1.3. Structures et fonctions placentaires

De manière simplifiée, six jours après la fécondation de l'ovule, le blastocyste se fixe à la paroi utérine (21). Les cellules internes forment l'embryon tandis que les cellules externes deviendront le placenta (21). Une partie des cellules placentaires permet la formation du chorion (la membrane externe à l'embryon) et de l'amnios (la membrane interne formant le liquide amniotique)(21). Le placenta forme des projections capillaires appelées villosités, pénétrant la paroi utérine (21). L'embryon est relié au placenta grâce au cordon ombilical permettant la circulation sanguine jusqu'aux villosités (21). L'espace intervillieux sépare le sang maternel et fœtal dans les villosités (21).

Le placenta, illustré dans la **Figure 5** permet six fonctions principales : la respiration, la nutrition, l'élimination, la protection, l'immunité et les fonctions endocrines (21).

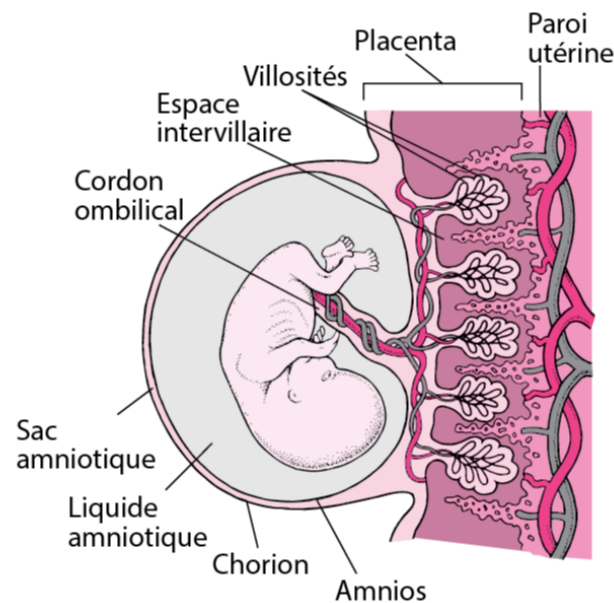


Figure 5 : Le placenta : lien fœto-maternel (22)

1.4. Les fonctions endocrines

Pendant la grossesse, le placenta agit comme une glande endocrine en synthétisant et sécrétant **l'hormone chorionique humaine (hCG)**, le **lactogène placentaire humaine (hPL)**, la **progestérone** et les **œstrogènes** sous l'influence de l'axe hypothalamo-hypophysaire (23).

Concernant les hormones protéiques, l'hétérodimère **β** de **l'hCG** est exclusivement sécrété par les cellules des villosités choriales placentaires dans la chambre intervillieuse environ trois jours après l'implantation (21). Celle-ci permet la survie du corps jaune en stimulant sa sécrétion œstroprogestative jusqu'à ce que le placenta puisse en sécréter seul (24). Le taux de β hCG double chaque jour jusqu'à huit semaines d'aménorrhée (SA), moment où le placenta devient autonome sur la sécrétion de progestérone (24). Ensuite, ce taux ne double plus mais continue d'augmenter jusqu'à deux mois et demi de grossesse (24). Il est utilisé pour le diagnostic de grossesse lors d'un test sanguin ou urinaire (21)(24).

L'**hPL** est produite cinq à six jours après la fécondation et augmente tout au long de la grossesse (21). C'est l'hormone la plus produite par le placenta (21). Elle permet de modifier le métabolisme glucidique maternel afin d'assurer un apport énergétique suffisant pour le fœtus (21). En effet, grâce à l'augmentation de la résistance à l'insuline produite par l'hPL, le glucose veineux est plus important et constitue une réserve facilement assimilable par le fœtus (21). La mère trouve son énergie grâce à la libération d'acide gras liée à l'augmentation de la lipolyse induite par l'hPL (21). Le fœtus peut également utiliser les cétones induites par le métabolisme des acides gras si le glucose maternel devient insuffisant (21).

Concernant les hormones stéroïdiennes, la **progestérone** est d'abord synthétisée par le corps jaune, lui-même stimulé par la β hCG puis par le placenta à partir du cholestérol maternel avant d'être libérée dans la circulation materno-fœtale (21). Dans un premier temps, elle est nécessaire à l'implantation utérine de l'ovule fécondé en réduisant les contractions utérines, puis elle permet de supprimer la réponse immunologique maternelle face aux antigènes fœtaux, empêchant ainsi le rejet maternel du trophoblaste (21). Au niveau fœtal, la progestérone est utilisée pour la synthèse des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes par ses glandes surrénales (21). Sa concentration augmente jusqu'à la naissance (21).

L'**œstriol**, œstrogène principal de la grossesse est synthétisé dans un premier temps par le corps jaune (21). Puis, lorsque le placenta devient autonome, il synthétise l'œstriol grâce au foie et aux surrénales du fœtus (21). En effet, le placenta n'a pas les enzymes nécessaires pour synthétiser les œstrogènes à partir du cholestérol (21). Cet œstrogène a plusieurs rôles importants, notamment celui d'augmenter le débit sanguin au fœtus permettant ainsi une oxygénation et un apport nutritif suffisant pour le développement des organes (21). En fin de grossesse, il permet d'augmenter la sécrétion de prolactine et de déclencher le travail naturellement (21). Comme la progestérone, l'œstriol augmente de manière constante tout au long de la grossesse.(21)

Ces hormones stéroïdiennes et protéiques jouent aussi un rôle majeur dans l'adaptation des fonctions autonomes maternelles (la thermorégulation, les changements cardiovasculaires et respiratoires) liées à l'état de grossesse (25).

L'homéostasie du système endocrinien général et/ou placentaire peut à tout moment être déséquilibrée à cause des PE (26).

2. Les perturbateurs endocriniens

2.1. Définition

Faute de définition officielle, la définition la plus communément utilisée pour décrire un PE est celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) datant de 2002 et mise à jour en 2012 (27). Elle définit un PE comme « une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations. »(27).

2.2. Mécanismes d'action

Les PE vont modifier le fonctionnement normal du système endocrinien vu précédemment.

Ils agissent selon **3 modes principaux** simplifiés et illustrés dans la **Figure 6** (28) :

- **Imiter** l'action d'une hormone naturelle et perturber l'homéostasie de l'organisme (effet hormono-mimétique). En effet, la structure similaire à l'hormone naturelle présente dans l'organisme permet la fixation au récepteur cible et donc l'induction des effets.
- **Bloquer** l'action d'une hormone naturelle en l'empêchant d'agir sur ses cellules cibles suite à la saturation des récepteurs par des molécules similaires. Les hormones endogènes ne peuvent plus se fixer, entraînant ainsi un effet antagoniste.
- **Perturber** la production, le transport, l'élimination ou la régulation d'une hormone naturelle ou de son récepteur (exemple : inhibition de l'enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol).

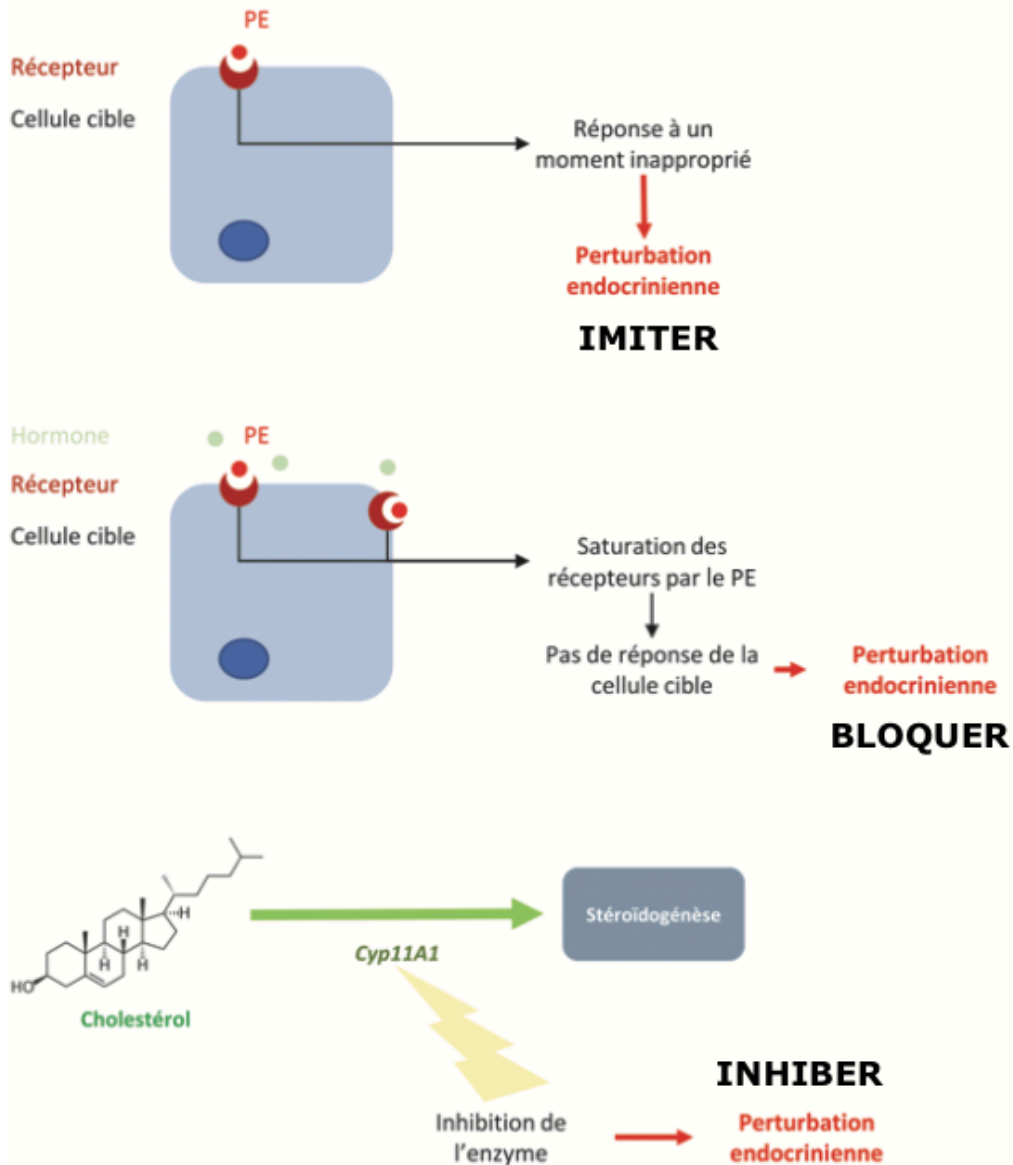


Figure 6 : Mécanismes d'action simplifiés des PE (28)

Ces mécanismes vont provoquer une stimulation ou une inhibition du système endocrinien entraînant un déséquilibre du flux d'hormones produites (28).

2.3. Effets généraux

En plus de leurs mécanismes d'action variés, les PE se définissent par des effets singuliers rendant complexe l'étude de leurs impacts.

2.3.1. Effet non proportionnel à la dose

Les PE semblent dans certains cas remettre en cause le précepte toxicologique de Paracelse « tout est poison ; rien n'est poison ; c'est la dose qui fait le poison. » (29). L'Autorité Européenne de sécurité des aliments (EFSA) définit la relation dose-effet non monotone des PE comme : « 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 ». » (30). Par exemple, le bisphénol A possède un effet à faible dose sur les récepteurs aux œstrogènes (31). Ainsi, les notions de seuils de toxicité, de dose sans effet toxique observable (NOAEL), de dose journalière admissible (DJA) peuvent être remises en cause concernant les PE puisque certains peuvent avoir un effet important même à faible dose (32,33).

2.3.2. Effet cocktail

L'effet cocktail est l'action simultanée cumulative ou synergique de plusieurs PE (34). Par exemple, en 2015, Delfosse *et al.* ont mis en évidence l'effet synergique entre le 17 α -éthynylestradiol (EE2) retrouvé dans certains contraceptifs hormonaux et un pesticide retrouvé dans les sols, le trans-Nonachlore (TNC)(35). Leur action synergique se manifeste par l'activation du gène PXR associé au cytochrome P450. Cette activation n'est pas vraie pour une utilisation séparée des deux composés (35).

2.3.3. Effet de bioaccumulation

Certains PE sont lipophiles, s'accumulent dans les graisses et contaminent une grande partie de la chaîne alimentaire (36). Par exemple, la famille des polychlorobiphényles (PCB) contient des polluants organiques persistants (POP) qui s'accumulent dans l'environnement et plus particulièrement dans les poissons (37). Les autres POPs seront résumés ultérieurement dans le **Tableau I**.

2.3.4. Effets selon l'âge

Il existe une « fenêtre de vulnérabilité » aux PE (38). Celle-ci concerne les populations sensibles telles que les femmes enceintes, les enfants de moins de trois ans, les adolescents ainsi que les couples en âge de procréer (38). L'activité hormonale dans les périodes de développement fœtale, embryonnaire, du petit enfant et de l'adolescent est cruciale pour la santé future de l'adulte (38)(**Figure 7**).

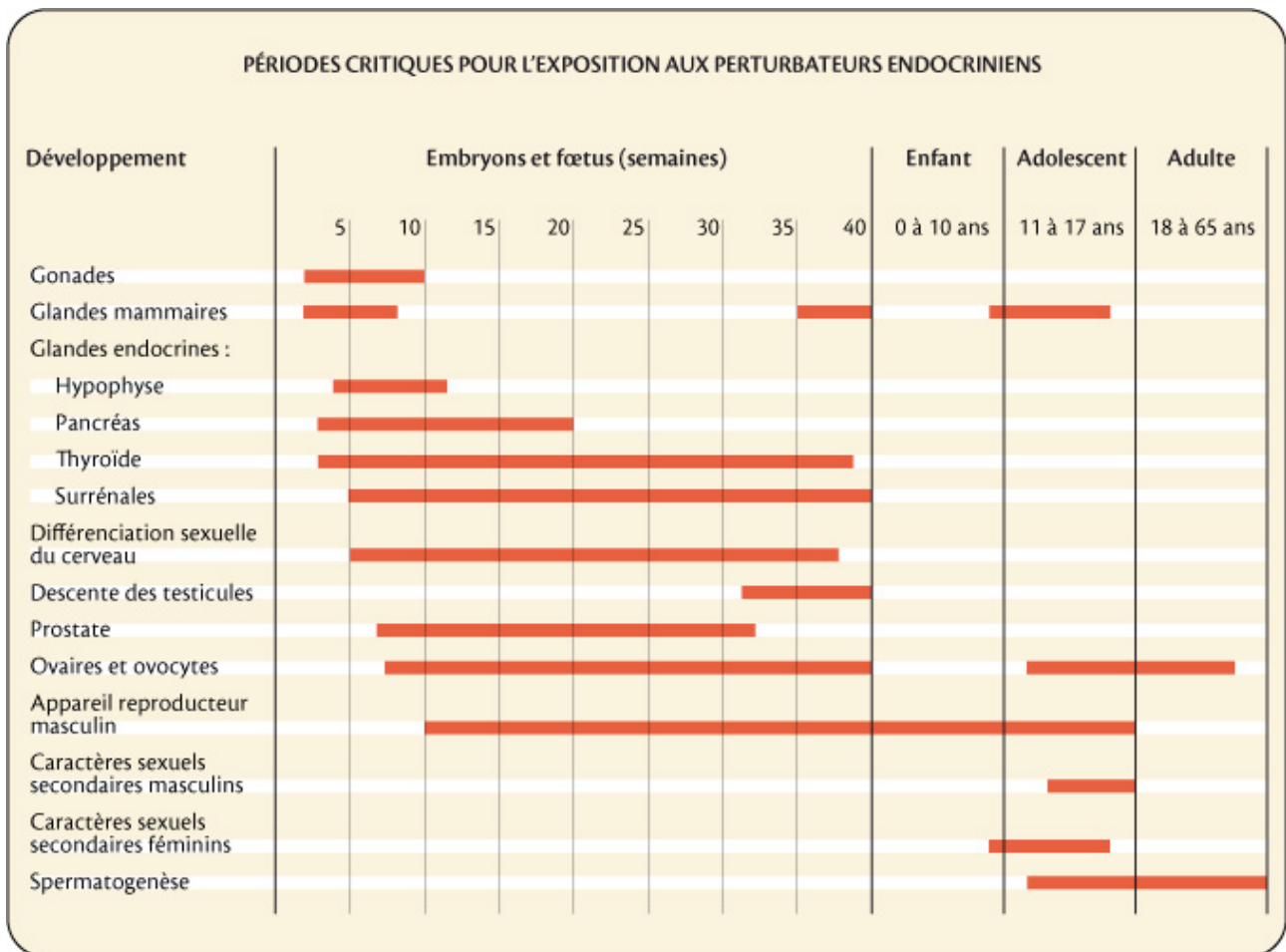


Figure 7 : Périodes critiques d'exposition aux perturbateurs endocriniens de l'organogénèse à l'âge adulte (38)

2.3.5. Effets transgénérationnels et épigénétiques

Les périodes de développement embryonnaire et fœtal sont d'autant plus importantes que les PE peuvent avoir des impacts épigénétiques entraînant des modifications génétiques héréditaires (39). Un exemple marquant est celui de l'utilisation du diéthylstilbestrol (DES) ou Distilbène® chez les femmes enceintes (40). Cet œstrogène de synthèse prescrit dès 1950 et pendant 20 ans permettait de prévenir les fausses couches (40). Dans les années 70, les premiers adénocarcinomes cervico-vaginaux ont été diagnostiqués chez les jeunes femmes entraînant l'interdiction de son utilisation aux Etats-Unis, puis en France seulement en 1977 (40). Plusieurs dizaines d'années plus tard, les enfants issus de la deuxième et troisième génération après l'exposition in utero au DES ont présentés des anomalies du développement (hypospadias, cryptorchidie, anomalie de la forme de l'utérus...) ainsi que des troubles métaboliques, de l'hypertension et de l'ostéoporose, illustrant la toxicité différée du DES (40).

2.4. Effets sur la santé humaine

Étant donné la diversité des mécanismes d'action et des effets généraux des PE, leurs effets sur la santé humaine s'avèrent multiples et complexes. Nous en exposerons ici une liste non exhaustive.

Les effets majoritairement retrouvés sont les **troubles du métabolisme** (le diabète de type 2, l'obésité...)(41), la **malformation des appareils reproducteurs** (la cryptorchidie, l'hypospadias, la réduction de la distance entre l'anus et l'appareil génital)(42), et l'**altération de leurs fonctions** (la diminution de la fertilité et de la fécondité, la diminution de la cyclicité ovarienne et de la qualité spermatique...)(42,43,44), le **développement de cancers hormono-dépendants** (sein, prostate...)(42), les **troubles du développement neurologique et des fonctions cognitives** (45). Ces dernières peuvent être illustrées par l'impact des PE sur les fonctions thyroïdiennes essentielles au neurodéveloppement in utero (46).

Ainsi, en imitant, bloquant et perturbant les voies endocriniennes, les PE peuvent avoir un effet délétère sur le développement des cellules et des tissus. Cela peut perturber à la fois le développement de l'organisme dans les phases embryonnaire et fœtale, la croissance, la puberté et l'homéostasie du système endocrinien à l'âge adulte.

2.4.1. Sources d'exposition et principaux PE du quotidien

Au quotidien, nous sommes exposés à ces PE *via* la voie **orale** (l'alimentation, l'eau, les médicaments, les plastiques en contact avec les aliments...), la voie **respiratoire** (l'air, l'inhalation de pesticides, de produits d'entretien, de peintures...) et la voie **cutanée** (l'application de produits cosmétiques ou d'hygiène, de médicaments...)(47).

De plus, les **voies parentérale** (dispositifs médicaux), **fœto-placentaire** ainsi que par le biais de l'**allaitement** ont été décrites comme voies d'exposition aux PE (48).

Afin d'illustrer les principaux PE présents au quotidien, le **Tableau I** expose une liste non exhaustive de différents PE ainsi que des exemples de leurs sources.

Tableau I : Molécules perturbant le système endocrinien et exemples du quotidien

Molécules	Rôles principaux	Exemples
<p>Alkylphénols (49) Exemples : nonylphénols (NP), éthoxylates de nonylphénols (NPE)</p>	<p>>Tensioactif >Plastifiant</p>	<p>Produits cosmétiques Produits ménagers Textiles Emballages plastiques</p>
<p>Hydroxyanisole butylé (BHA) et Hydroxytoluène butylé (BHT)(49)</p>	<p>>Antioxydant</p>	<p>Alimentation (E320, E321) Produits cosmétiques Produits d'hygiène (dentaire, corps, cheveux, bébé) Médicaments Peintures Pesticides</p>
<p>Bisphénols – 3 molécules (49,50) Exemple : bisphénols A, S, F</p>	<p>>Fabrication de plastique et résine</p>	<p>Boîtes de conserve Jouets Textiles</p>
<p>Composés perfluorés (PFC) – plus de 4700 molécules obtenues par synthèse chimique (51) Exemples : les per- et polyfluoroalkylées (PFAS), Acide perfluorooctanoïque (PFOA), Acide perfluorooctanesulfonique (PFOS) ect. PFOA : interdit depuis 2020</p>	<p>>Hydrofuge >Lipophile</p>	<p>Air, sol, eau Revêtements anti-adhésion (exemple : téflon) Emballages en papier, cartons Agents imperméabilisants (exemple : vêtements de pluie) Lubrifiants pour voiture Mousses anti-incendie Dispositifs médicaux Composants d'insecticides Cosmétiques</p>
<p>Polychlorobiphényles (PCB) - 209 molécules (37) Exemple : dioxines</p>	<p>>Stabilité thermique >Isolant</p>	<p>Installation électrique Encres Par migration : alimentation (œufs, fromage poissons gras, viande, fruits de mer)</p>

<p>Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) - environ 100 composés (52) Exemples : Benzo[a]pyrène, naphthalène, etc.</p>	<p>>Produit de combustion incomplète</p> <p>>Composants naturels</p>	<p>Air, sol, eau</p> <p>Par migration : alimentation (huiles, viandes, poissons fumés, café, préparation d'aliments grillés)</p> <p>Fumée de tabac, volcanique</p> <p>Gaz d'échappement des transports</p> <p>Charbon, pétrole</p> <p>Sidérurgie, aciérie, etc.</p>
<p>Parabènes (parahydroxybenzoates d'alkyls) – 10 molécules (53) Exemples : parahydroxybenzoate de méthyl, parahydroxybenzoate d'éthyl, etc.</p>	<p>>Conservateur</p>	<p>Alimentation (E 214 à E 219)</p> <p>Produits cosmétiques</p> <p>Produits d'hygiène (corps, cheveux, dentaire, bébé)</p> <p>Produits solaires</p> <p>Lessive</p> <p>Médicaments</p> <p>Tabac</p>
<p>Triclosan (49)</p>	<p>>Conservateur</p>	<p>Produits d'hygiène et cosmétiques</p>
<p>Produits phytosanitaires - environ 600 produits (54)</p>	<p>>Fongicide</p> <p>>Insecticide</p> <p>>Herbicide</p>	<p>Air, eau, alimentation</p> <p>Produits de jardinage</p> <p>Anti-fourmis, anti-mouches</p>
<p>Produits Biocides – environ 1000 produits (54)</p>	<p>>Insecticide</p> <p>>Répulsif</p>	<p>Désinfectants</p> <p>Produit de protection du bois</p> <p>Produits d'hygiène vétérinaire</p>
<p>Phtalates – 9 molécules (55) Exemples : diéthylphtalate (DEP), diethylhexylphthalate (DEHP), diisononyl phthalate (DINP), etc.</p>	<p>Assouplit le plastique</p>	<p>Plastiques (exemple : polychlorure de vinyle (PVC) présent dans les emballages alimentaires, ustensiles, jouets, dispositifs médicaux, etc.)</p> <p>Cosmétiques</p> <p>Produits ménagers</p> <p>Médicaments</p>

Retardateurs de flammes bromés - (56,57) 5 catégories : Polybromodiphényléther (PBDE), Hexabromocyclododécane (HBCDD), Tétrabromobisphénol A (TBBPA), Polybromobiphényles (PBB)	Ralentit l'inflammation d'un produit	Air, sol, eau Par migration : alimentation Plastiques Matériaux de construction Meubles Jouets Textiles Appareils électriques, électroniques
Hormones (49) Exemple : œstrogènes		Pilule contraceptive Soja (phytoœstrogènes)

S'agissant des **PCB, HAP et certains pesticides** abordés dans le **Tableau I**, ils appartiennent à la famille des **POPs** décrits comme **persistants, bioaccumulables, toxiques et mobiles** (36). Ainsi, ils s'accumulent dans les organismes vivants (graisses), dans les produits de la chaîne alimentaire (lait, viande...) et se dispersent et se dégradent lentement dans l'environnement (36).

2.5. Réglementation européenne

Le mécanisme d'action, les effets, les multiples sources d'exposition rendent complexe la mise en place d'un cadre réglementaire adapté.

2.5.1. Règlement « REACH »

Le règlement **REACH** (Enregistrement, Évaluation et Autorisation des Produits Chimiques) encadre l'utilisation de toutes substances (naturelles, organiques, métalliques...) en Europe (58,59). En effet, les entreprises européennes doivent déclarer toutes substances importées ou fabriquées (\geq une tonne par an) afin d'en étudier les risques avant leur utilisation et donc leur mise sur le marché (58,59). Puis, l'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA) analyse ces données et évalue les risques liés à ces substances (58,59). S'il s'agit de substances extrêmement préoccupantes (SVHC) telles que les substances cancérigènes, mutagènes, reprotoxiques (CMR), avérées perturbatrices endocriniennes et engendrant des effets graves sur la santé ou l'environnement et/ou ayant des propriétés persistantes, bioaccumulables et toxiques (PBT) ou très persistantes et très bioaccumulables (vPvB) elles seront soumises à des restrictions et des obligations d'autorisation quant à leur utilisation (58,59).

Le but de ce règlement est donc de protéger la santé du citoyen, du travailleur ainsi que l'environnement. Il étudie en permanence les nouveaux produits chimiques pour éventuellement les remplacer par des produits plus sûrs.

2.5.2. Règlement CLP

Le règlement CLP encadre la **classification**, **l'étiquetage** et **l'emballage** de toutes substances ou mélanges mis sur le marché européen *via* le règlement **REACH** (60). Il définit des classes de dangers **physiques**, pour la **santé**, pour **l'environnement**, pour la **couche d'ozone** (60). Ces classes sont identifiées grâce à des étiquettes accompagnées de mentions d'avertissement, de danger, d'informations supplémentaires, de conseils de prudence et de pictogrammes de danger (60)(**Figure 8**).

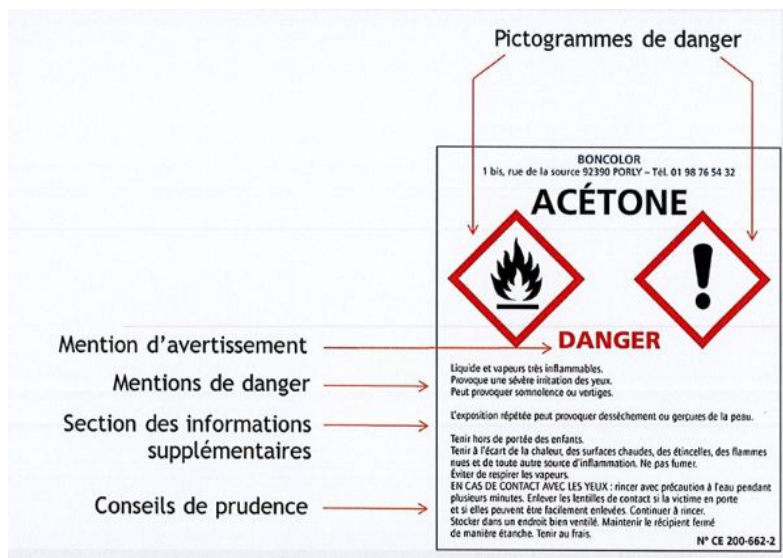


Figure 8 : Exemple d'étiquette mentionnant les informations relatives au règlement CLP (61)

Depuis avril 2023, le règlement délégué **n°2023/707**, a modifié le règlement CLP en mentionnant des nouvelles classes de dangers relatives aux **PE** (62) :

- ED HH de catégorie 1 et de catégorie 2 (perturbateur endocrinien pour la santé humaine)
- ED ENV de catégorie 1 et de catégorie 2 (perturbateur endocrinien dans l'environnement)
- PBT (persistant, bioaccumulable et toxique), vPvB (très persistant et très bioaccumulable)
- PMT (persistant, mobile, toxique), vPvM (très persistant, très mobile)

A ce jour (mai 2024), aucun pictogramme n'est associé à ces nouvelles classes de dangers (63).

2.5.3. Règlement pour les pesticides et biocides

Les produits biocides (les désinfectants, les produits de protection du bois, du cuir... ; les produits de lutte contre les nuisibles insecticides ; autres) sont encadrés par le règlement européen **n°528/2012** (64).

Par ailleurs, en 2017, la commission européenne a adopté trois critères permettant d'identifier les PE dans les produits biocides et pesticides (65):

- produire un effet négatif,
- avoir un mode d'action qui altère les fonctions du système hormonal,
- démontrer que cet effet négatif est une conséquence directe de ce mode d'action.

Concernant les produits phytopharmaceutiques ou pesticides tels que les insecticides, les fongicides, les herbicides,... ; ils sont encadrés par le règlement européen **n°1107/2009** (66).

Ces règlements sont en vigueur pour protéger la santé humaine, animale et environnementale face à ces produits en prévenant les effets à long terme tels que les effets cancérigènes, toxiques, persistants, bioaccumulables (67,68). Chaque produit doit disposer d'une AMM pour son utilisation dans l'Union Européenne (UE)(68).

2.6. Identification des PE

Grâce aux critères d'identification vus précédemment, les substances PE sont répertoriées et évaluées en permanence au travers de plusieurs listes et bases de données. Les listes et la base de données ci-après sont présentées de manière non exhaustive.

2.6.1. La liste TEDX « *The endocrine disruption exchange* »

La liste TEDX a été fondée par Theo Colborn (69). Il s'agissait d'un institut de Recherche scientifique à but non lucratif, basé aux Etats-Unis, qui a étudié de 2003 à 2019 de nombreux produits chimiques interférant avec le système hormonal (70). Ses recherches ont, entre autres, permis l'élaboration d'une liste de 1482 PE potentiels (70).

2.6.2. Les listes ED « *Endocrine disruptors* »

Au niveau **européen**, la France, la Belgique, le Danemark, les Pays-Bas, l'Espagne, la Suède participent à l'élaboration de trois listes de potentiels PE à partir des sources nationales publiées (par exemple : l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) pour la France)(71). La mise à jour est biannuelle, la dernière version date de novembre 2023 (71). Selon les molécules, des effets sur la santé et l'environnement ont pu être mis en évidence (71).

La **liste 1** contient **109 substances** identifiées comme PE au niveau européen (72). Cette liste contient des substances qui ont fait l'objet d'une évaluation complète de la perturbation endocrinienne telle que réglementée dans l'UE dans le cadre du règlement sur les produits phytopharmaceutiques (PPPR), du règlement sur les produits biocides (BPR) ou de REACH (les listes de candidats et d'autorisation). Par exemple : le bisphénol A, B, S, le butylparabène, les alkylphénols, les phtalates (72).

La **liste 2** contient **71 substances** qui font actuellement l'objet d'une évaluation dans le cadre d'un processus législatif de l'UE en raison d'éventuelles propriétés de perturbation endocrinienne (73). Par exemple : le triclosan, les butylparabènes, les méthylparabènes et les propylparabènes, les benzophénones 1,2,4,5 (73).

La **liste 3** contient **neuf substances** considérées par l'autorité nationale d'évaluation comme ayant des propriétés de perturbation endocrinienne (74). Au niveau de l'UE, cette substance peut ou non être considérée comme perturbatrice endocrinienne. Elle peut faire l'objet d'études plus approfondies ultérieurement (74). Par exemple : le bisphénol A,F, le dipenthyll phtalate, l'acide salicylique, l'octamethylcyclo-tetrasiloxane (D4)...(74).

2.6.3. La liste CoRAP « plan d'action continu communautaire »

Dans le cadre du plan d'action continu communautaire, REACH et les états membres ont élaboré la liste **CoRAP** destinée aux substances nécessitant une évaluation en priorité (75). Des critères de sélection s'intéressent à la dangerosité des substances (persistance, bioaccumulation, toxicité, PE, cancérogénicité, mutagénicité, toxicité pour la reproduction) (75). Chaque substance inscrite sur cette liste a trois ans pour être évaluée (75). Ce plan d'action est mis à jour tous les ans afin d'ajouter de nouvelles substances à évaluer (75). Actuellement (mai 2024), la liste contient **28 substances** prioritaires à évaluer (75).

2.6.4. La liste SIN «Substitute it Now»

La liste **SIN** comprend des produits chimiques que **ChemSec**, une organisation à but non lucratif, a identifié comme « substances extrêmement préoccupantes » telles que définies par la réglementation REACH (76). Cela comprend les substances CMR, PBT et PE et/ou PMT (76). Dans cette liste, **32 substances** sont décrites comme ayant des propriétés uniquement PE avec par exemple, le propylparabène, le butylparabène, le benzophénone, les phtalates (76). La dernière mise à jour date de novembre 2023 (76).

2.6.5. La liste de l'ANSES

Au niveau **national**, dans le cadre de la SNPE2, l'**ANSES** publie en 2019 une liste de **906 substances** ayant potentiellement une activité perturbatrice endocrinienne (77). Ces molécules seront étudiées en priorité *via* une méthode permettant de les classer en tant que PE « suspecté » ou « présumé » et « avéré » (77).

2.6.6. La base de données EASIS : « Endocrine Active Substances Information System »

La base de données **EASIS** établie par le centre commun de recherche, service scientifique de la commission européenne, regroupe plus de **600 substances** PE étudiées grâce à plus de 10 000 études scientifiques (données *in vitro* et *in vivo*)(78).

2.6.7. La base de données DEDuCT : « Database of Endocrine Disrupting Chemicals and their Toxicity Profiles »

DEDuCT est une base de données indienne créée en 2019 permettant d'identifier à ce jour (mai 2024) **792** PE et leurs profils de toxicité grâce à l'analyse permanente de la littérature scientifique (dernière version 2.0 publiée le 2 octobre 2020)(79).

Les PE identifiés sont classés en fonction de leur source environnementale (l'agriculture et l'élevage, les produits de consommation, l'industrie, les intermédiaires, la médecine et les soins de santé, les sources naturelles, les polluants) puis en quatre catégories (79):

- **Catégorie I** (1%) : les effets PE rapportés à la suite d'expériences *in vivo* (humains)
- **Catégorie II** (21,6%) : les effets PE rapportés à la suite d'expériences *in vivo* (rongeurs) et *in vitro* (cellules humaines)
- **Catégorie III** (51,8%) : les effets PE rapportés à la suite d'expériences *in vivo* (rongeurs)
- **Catégorie IV** (25,6%) : les effets PE rapportés à la suite d'expériences *in vitro* (cellules humaines)

Les voies d'exposition et les effets sur la santé sont également étudiés (79).

3. Les parabènes : une classe émergente de PE

3.1. Généralités

Depuis 1920, les parabènes de synthèse sont largement utilisés comme conservateurs grâce à leurs propriétés antimicrobiennes et antifongiques (8). Nous les retrouvons dans les produits de soins personnels et les cosmétiques, dans l'alimentation (E214 jusqu'à E219), ainsi que dans les médicaments (80). Ces 20 dernières années, cette classe de conservateur est de plus en plus discutée quant à sa sécurité d'emploi, non plus à cause de ses effets allergisants associés à son appellation excipient à effet notoire (EEN) dans les médicaments (80), mais plutôt à cause de ses propriétés perturbatrices du système endocrinien (39).

3.2. Structures chimiques et propriétés

Les parabènes sont des esters de l'acide p-hydroxybenzoïque (pHBA) illustré ci-dessous **Figure 9**.

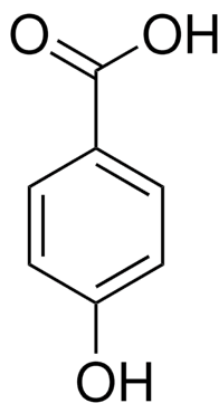
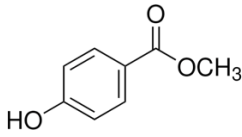
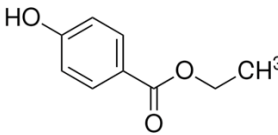
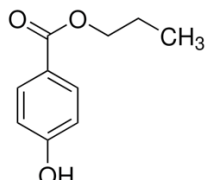
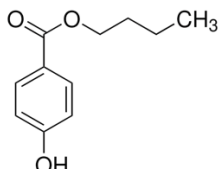


Figure 9 : Structure chimique du pHBA (81)

Tableau II : Structures et propriétés physico-chimiques des principaux parabènes (82)

	Méthylparabène (MP)	Ethylparabène (EP)	Propylparabène (PP)	Butylparabène (BP)
Structure chimique	(83) 	(84) 	(85) 	(86) 
N° CAS	99-76-3	120-47-8	94-13-3	94-26-8
Désignation additif (ester/sel)	E218/E219	E214/E215	E216/E217	/
Masse molaire (g/mol)	152,05	166,06	180,08	194,09
Point de fusion (°C)	131	116-118	96-98	68-69
Point d'ébullition (°C)	270-280	297-298	285	300
Solubilité dans l'eau (25°C)	0,25%	0,17%	0,05%	0,02%
Log Kow	1,96	2,47	3,04	3,57
pKa	8,17	8,22	8,35	8,37
Apparence (25°C)	Cristaux incolores sans odeur et sans goût			

Le **Tableau II** ci-dessus illustre les propriétés physicochimiques des parabènes les plus courants. La banque de données du Chemical Abstracts Service (CAS) utilise le numéro d'enregistrement CAS pour l'identification des substances chimiques (87).

Concernant leur rôle de conservateur, les parabènes sont plus actifs contre les levures et les moisissures que contre les bactéries (88). Ils sont également plus actifs contre les bactéries Gram-positives (exemple : *Staphylococcus aureus*) que contre les bactéries Gram-négatives (exemple : *Escherichia coli*) (88). Leur activité antimicrobienne augmente avec la longueur de la chaîne alkyle, mais dans ce cas, leur solubilité diminue (88). De plus, plus la longueur de la chaîne alkyle augmente, plus le coefficient de partage octanol-eau (Log Kow) augmente (88). Cette mesure illustre le caractère lipophile de la molécule. Ainsi, le butylparabène est plus actif que le méthylparabène mais moins soluble dans l'eau. Enfin, il s'agit de molécules stables compte tenu de leur point d'ébullition élevé (**Tableau II**) (88). Ils sont facilement utilisables dans l'alimentation et les médicaments au vu de leur faible coût et de leur caractère inodore et insipide (88). Pour ces raisons, le **méthylparabène, l'éthylparabène, le propylparabène et le butylparabène** sont les parabènes les plus utilisés (88). Ces parabènes sont souvent utilisés en combinaison pour leurs effets synergétiques (88).

3.3. Effets PE

3.3.1. Généralités

Comme vu précédemment, les parabènes sont également identifiés comme ayant des propriétés perturbatrices du système endocrinien dans plusieurs listes officielles. L'isolement de parabènes dans des tissus mammaires cancéreux par Darbre *et al.* a initié les nombreuses recherches quant à leurs propriétés œstrogéniques (89). En effet, leur structure leur confère des propriétés agonistes et/ou antagonistes principalement au niveau des récepteurs aux œstrogènes (89).

Le mécanisme d'action le plus étudié est celui affectant directement les récepteurs nucléaires aux œstrogènes (Er α et Er β). Les parabènes agissent comme agonistes complets. Autrement dit, ils interagissent de manière compétitive avec les récepteurs aux œstrogènes en mimant l'action des œstrogènes naturellement synthétisés dans le corps (90). L'effet des parabènes à chaînes longues (PP et BP) et des parabènes à chaînes courtes (MP et EP) serait respectivement 10 000 à 100 000 fois inférieur à l'effet de l'estradiol physiologique (90). Cela a été démontré pour la première fois en 1998 suite aux études *in vitro* et *in vivo* (chez le rat) de Routledge *et al.* (90). Récemment, Libei Sun *et al.* ont étudiés l'effet œstrogénique des parabènes chez le rat proche de la dose journalière acceptable pour l'homme (0 à 10/mg/kg/jour)(91). L'œstrogénicité a été prouvée grâce à l'activité utéro-trophique des MP et EP ainsi qu'à l'analyse de l'expression de gènes biomarqueurs de l'activité œstrogénique au niveau de l'utérus du rat (91). De plus, selon Pugazhendhi. D *et al.*, le métabolite commun à tous les parabènes, le pHBA semblerait avoir une activité œstrogénique équivalente à celle du MP en ce qui concerne la fixation sur le récepteur aux œstrogènes (92).

Par ailleurs, il existe un autre mécanisme d'action moins connu impliquant les parabènes, les oxydoréductases et la 17 β hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (17 β -HSD1) et 2 (17 β -HSD2)(93). La 17 β -HSD1 permet de catalyser la réduction de l'estrone (E1) (faible activité œstrogénique) en 17 β -estradiol (E2)(**Figure 3**), œstrogène puissant essentiel à la puberté, à la reproduction et la minéralisation osseuse par exemple. La 17 β -HSD2 catalyse la réaction inverse à 17 β -HSD1, c'est-à-dire qu'elle inactive E2 par oxydation en E1. En 2017, Engeli *et al.* ont mis en évidence ce mécanisme d'action grâce à une étude *in vitro* (93). Les parabènes testés (le pHBA, le méthylparabène, l'éthylparabène, le propylparabène, l'isopropylparabène, le butylparabène, l'isobutylparabène (IBP), le butylparabène...) ont tous, sauf pHBA, interféré avec l'activité de la 17 β -HSD2 (93). La 17 β -HSD1 serait la cible des parabènes à longue chaîne tel que le butyl parabène par exemple (93). Ainsi, en affectant les 17 β -HSD1 et 17 β -HSD2, les parabènes produisent des effets œstrogéniques et anti-œstrogéniques.

3.4. Voies d'exposition et toxicocinétique

La toxicocinétique est l'étude de la toxicité potentielle d'une substance en fonction de son absorption, sa distribution, son métabolisme et son élimination au sein d'un organisme (94).

3.4.1. Voie orale

Chez l'Homme, l'absorption s'effectue rapidement par le tractus gastro-intestinal (95). La liaison ester est ensuite hydrolysée par des carboxylestérases du foie (hCE1), de l'intestin grêle (hCE2) et du rein pour donner dans le compartiment sanguin du pHBA, métabolite commun à tous les parabènes (95,96).

Ensuite, ce métabolite peut être conjugué à la glycine, l'acide glucuronique ou le sulfate pour donner l'acide p-hydroxyhippurique (pHHA), le glucuronide p-hydroxybenzoïque, le sulfate p-carboxyphényle, facilement excrétés par voie urinaire (95,96). Les parabènes sont ensuite excrétés dans l'urine dans les 24h après consommation, ils sont donc considérés comme des biomarqueurs d'une exposition récente (95,97).

En 2016, une étude de Rebecca K. Moos *et al.* a permis d'évaluer la pharmacocinétique du MP, de l'isobutylparabène et du n butylparabène après administration orale chez l'Homme (95). Cette étude a permis de montrer que plus la chaîne alkyle est courte, plus l'absorption est rapide (95). En effet, la concentration plasmatique maximale du MP était supérieure à celle de l'isobutylparabène et du n butylparabène (95). De plus, les parabènes à chaîne courte sont excrétés rapidement dans les urines suggérant une meilleure solubilité (95). Ainsi, des concentrations urinaires identiques témoignent d'une exposition plus importante pour des parabènes à chaîne longue que pour des parabènes à chaîne courte (95).

En 2019, une étude de Mi-Yeon Shin a pour la première fois étudié la pharmacocinétique du PP après exposition par voie orale humaine (96). Ces résultats ont permis d'élaborer un modèle pharmacocinétique illustrant l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du PP chez l'Homme (96). Effectivement, une absorption et une distribution systémique en moins de deux heures ont été observées (96). De plus, les parabènes retrouvés étaient majoritairement sous forme conjuguée (PHHA) comparée à la forme libre (pHBA) et 39% du PP a été éliminé dans les urines dans les 72h suivant l'exposition orale (96).

3.4.2. Voie cutanée

La peau est l'organe le plus grand du corps humain, constamment en contact avec l'environnement extérieur (98). L'épaisseur varie notamment en fonction de l'âge (98).

En 2023, une étude de Mi-Yeon Shin a permis de s'intéresser à la pharmacocinétique cutanée des parabènes chez l'Homme grâce à une crème formulée avec 0,26% de MP, 0,26% d'EP et 0,28% de PP soit 0,8% de mélange de parabènes conformément à la réglementation (**Tableau V**) (99). Les résultats sanguins ont montrés la présence majoritaire de parabènes conjugués et de parabènes libres suggérant, comme pour la voie orale, une absorption et métabolisation grâce aux estérases cutanées hCE2 avec ou sans conjugaison du pHBA (99). De plus, 48h après application, les parabènes (sauf le PP qui a été détecté jusqu'à 24h) étaient toujours présents dans le sérum (99). En effet, le temps de demi-vie a été respectivement de 12,2h pour le MP, de 12h pour l'EP et de 9,3h pour le PP (99). De plus, la concentration maximale plasmatique était décroissante pour l'EP, le MP et le PP, témoignant d'un passage systémique plus important pour les parabènes à courte chaîne (EP et MP) malgré une plus faible lipophilie (99). D'après les résultats urinaires, la proportion de parabènes totaux dans les urines allait de 1,7 à 2,3% selon les parabènes, suggérant une excrétion urinaire faible des parabènes (99).

Les résultats de cette étude ont été comparés à ceux de l'étude de Mi-Yeon Shin en 2019 vus précédemment. Ils montrent que l'absorption cutanée et l'excrétion urinaire sont relativement lentes comparées à l'exposition par voie orale. Néanmoins, les concentrations maximales plasmatiques plus élevées suite à l'exposition par voie orale témoignent d'une biodisponibilité plus importante comparée à la voie cutanée.

3.4.3. Voie placentaire

L'abondance des récepteurs hormonaux, notamment stéroïdiens, rend le placenta très sensible aux PE (26). Grâce à un modèle de perfusion placentaire *ex vivo*, une récente étude au Danemark a pu mettre en évidence le transport placentaire des EP, MP, PP et BP (100). Une vingtaine de placentas ont été récupérés et nettoyés quelques minutes après l'accouchement (100). Pendant trois heures, la circulation fœtale et maternelle ont été reconstituées au plus proche des conditions physiologiques (100). Au sein du compartiment maternel, les quatre parabènes ou leur métabolite, le pHBA, ont été ajoutés (100). Suite à l'analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) de plusieurs échantillons, un passage placentaire élevé et passif des parabènes a été mis en évidence (100).

De plus, les parabènes ayant une chaîne d'acide gras longue (BP et PP) auraient tendance à plus s'accumuler dans le placenta impactant le métabolisme et la croissance placentaire (100). Concernant le métabolisme des parabènes, le pHBA n'a pas été retrouvé dans les échantillons où le pHBA n'a pas été ajouté initialement (100). Alors que des carboxylestérases sont présentes dans le placenta, cela suggère qu'il n'y a pas de métabolisme des parabènes par le placenta (100).

In vivo, l'étude américaine publiée par la revue *Nature* confirme le passage transplacentaire des parabènes (MP et BP)(101). En effet, le MP a été retrouvé à une concentration moyenne de 20,41 ng/l dans le sang de 94% des mères prélevées (101). Concernant le sang de cordon, 94% des cordons prélevés contenaient un niveau moyen de 36,54 ng/l de MP (101). Aucune différence significative n'a été constatée entre les niveaux moyens de MP retrouvés chez la mère et ceux de l'enfant (101). Le BP a également été retrouvé dans le sang maternel de quatre mères (40,54 ng/L) ainsi que dans le sang de cordon (32,5 ng/L)(101).

Concernant les principaux effets sur le passage placentaire, les parabènes affectent notamment la croissance du placenta immature ainsi que l'efficacité placentaire (26)(102).

3.4.4. Allaitement

Le lait maternel apporte les nutriments, anticorps et facteurs de croissance nécessaires au développement du nourrisson (103). A notre connaissance il n'existe pas aujourd'hui de biosurveillance française concernant les parabènes dans le lait maternel. Cependant, en 2020, une étude de biosurveillance espagnole a mis en évidence la présence de quatre parabènes (MP, EP, PP et BP) dans le lait maternel de 120 femmes permettant d'illustrer l'exposition de la mère et de l'enfant (104). Le lait a été recueilli deux semaines après l'accouchement (104). Les résultats montrent que le MP est le plus retrouvé (89%) suivi du PP (72%), de l'EP (70%) et BP (61%)(104). Les métabolites conjugués étaient la principale forme de parabène retrouvé dans le lait humain, à l'exception du BP (104). De plus, les niveaux totaux de certains parabènes étaient significativement plus élevés chez les mères qui utilisaient quotidiennement certains produits cosmétiques (des produits solaires, des parfums...)(104). Ainsi, les niveaux de parabènes retrouvés dans le lait maternel sont positivement corrélés à l'utilisation de certains produits cosmétiques (104). L'étude conclut que les nouveaux-nés sont exposés à des doses bien inférieures à la DJA recommandée par l'EFSA pour le MP (6,7 µg/kg/jour) et l'EP (1,2 µg/kg/jour)(104).

En 2021, une étude canadienne a permis de doser le taux de parabènes (le MP, l'EP, le PP, le IBP et le BzP) présents dans les urines de 80 femmes enceintes jusqu'à trois mois après l'accouchement (105). Les parabènes dans le lait maternel ont également été dosés deux à trois mois après l'accouchement (105). Les résultats montrent encore une fois la présence majoritaire au-dessus de la limite de détection du MP, que ce soit dans les urines (100%>LOD) ou dans le lait maternel (82%>LOD)(105).

Ainsi, l'allaitement peut exposer de manière indirecte le nourrisson aux PE.

3.5. Imprégnation des populations sensibles : étude de cohortes

Compte tenu de l'utilisation des parabènes dans de nombreux domaines, de leurs effets PE et de leur toxicocinétique, intéressons-nous à leur imprégnation chez la femme enceinte et l'enfant. Plusieurs cohortes françaises ont utilisé la concentration urinaire des parabènes séparés (le MP, l'EP, le PP et le BP) comme biomarqueur d'exposition (97).

3.5.1. L'étude des déterminants pré- et post- natals de la santé et du développement de l'enfant (EDEN) (2003-2006)

La cohorte EDEN est une cohorte épidémiologique longitudinale française encadrée par l'Institut National de la Recherche et de la Santé Médicale (INSERM)(106). Globalement, l'objectif était d'étudier les relations potentielles entre expositions maternelles et état de santé du fœtus, du nourrisson et de l'enfant jusqu'à huit ans (106). Pour ce faire, des recueils biologiques et d'informations ont été relevés auprès des parents et de l'enfant (106). Entre 2003 et 2006, cette cohorte a permis d'étudier l'exposition des femmes enceintes et des fœtus aux parabènes à Poitiers et Nancy (106). Chez 191 femmes enceintes, les concentrations urinaires en BP, EP, MP et PP ont été mesurées (107). Le MP était le parabène le plus retrouvé (**Tableau III**)(107).

Tableau III : Étude EDEN : concentrations urinaires de plusieurs parabènes chez 191 femmes enceintes (107).

Parabène	Concentrations brutes (µg/l)			Concentrations divisées par la créatinine (µg/g cr)		
	Médiane	25th	75th	Médiane	25th	75th
Butyl parabène	1,7	0,20	8,3	1,4	0,28	8,0
Éthyl parabène	4,1	0,71	13,9	3,5	0,81	13,3
Méthyl parabène	97,8	34,70	280,0	102,9	33,20	279,6
Propyl parabène	12,5	3,50	46,5	11,7	3,00	51,1

La cohorte EDEN a également permis d'étudier certains effets de l'exposition aux parabènes pendant la grossesse (102). Par exemple, chez 473 couples mères-fils, la modification du poids placentaire à la naissance et du rapport poids placentaire/poids à la naissance ont été observés en lien avec la détection urinaire de parabènes (102). En effet, comme vu précédemment, le placenta a un rôle primordial dans les échanges mère-enfant permettant le développement fœtal (21).

3.5.2. La cohorte EDDS (*Endocrine Disruptors Deux-Sèvres*) (2011-2014)

De 2011 à 2014, la cohorte EDDS illustre l'exposition de 152 femmes enceintes à quatre parabènes (le MP, l'EP, le PP et le BP) grâce à l'analyse de leur prélèvement urinaire (108).

Tableau IV : Étude EDDS : concentrations moyenne en parabène dans les prélèvements urinaires de femmes enceintes (deuxième et troisième trimestres)(108)

Composé	Concentration deuxième trimestre en ng/mL (m ± SD)	Concentration troisième trimestre en ng/mL (m ± SD)
Méthyl-parabène	14,000 ± 103,970	36,277 ± 237,826
Ethyl-parabène	0,299 ± 0,783	0,500 ± 2,318
Propyl-parabène	0,813 ± 3,230	0,564 ± 2,022
Butyl-parabène	0,032 ± 0,058	0,028 ± 0,046

Le MP est le parabène le plus retrouvé dans les prélèvements urinaires (108). En effet, sa concentration est bien supérieure à la concentration des trois autres parabènes réunis que ce soit au deuxième ou au troisième trimestre de grossesse (**Tableau IV**)(108).

3.5.3. La cohorte SEPAGES (*Suivi de l'Exposition à la Pollution Atmosphérique durant la Grossesse et Effet sur la Santé*) (2014-2017)

La cohorte SEPAGES est une cohorte épidémiologique longitudinale française encadrée par l'INSERM, l'Université Grenoble Alpes ainsi que le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble Alpes (109). L'objectif est de caractériser l'exposition des femmes enceintes et des enfants aux contaminants de l'environnement et leurs effets sur la santé de la femme enceinte, du fœtus et de l'enfant du premier trimestre de grossesse aux dix ans de l'enfant (109). De 2014 à 2017, la cohorte SEPAGES a étudié les concentrations urinaires de phénols et parabènes chez 479 femmes enceintes au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse et chez 150 nourrissons de deux mois à un an (109). Parmi les parabènes étudiés, le MP reste le plus retrouvé, suivi de l'EP et du PP (109). Comparés aux résultats de l'étude de la cohorte EDEN, les parabènes retrouvés dans les urines des femmes enceintes étaient plus faibles (110). Cela peut s'expliquer entre autres par une évolution de la réglementation de certains parabènes, des différences dans les catégories socio-démographiques des participants ainsi que par la situation géographique (110).

3.5.4. L'étude ESTEBAN (*Étude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition*) (2014-2016)

L'étude ESTEBAN menée par SPF a permis de recueillir sur le long terme des données concernant l'imprégnation aux substances de l'environnement de la population française de six à 74 ans (8). Elle s'intéresse également aux habitudes alimentaires, aux activités sportives ainsi qu'à la prévalence de maladies chroniques (l'asthme, le diabète, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'hypertension artérielle (HTA)...) dans cette population (8). Dans le cadre de la SNPE2, entre avril 2014 et mars 2016 cette étude a permis pour la première fois de mettre en évidence aléatoirement l'imprégnation de 600 adultes (273 hommes et 327 femmes de 18 à 74 ans) et 398 enfants (208 garçons et 190 filles de six à 17 ans) français aux parabènes grâce au biomarqueur d'exposition urinaire (8). Des limites de détection et de quantification ont respectivement été déterminées à 200 µg L-1 et 500 µg L-1 (8). Le MP a été quantifié chez plus de 90% des adultes, suivi de l'EP (54,5%), du PP (44,5%), puis du BP (8,5%) (8).

Des déterminants de l'imprégnation ont pu être mis en évidence pour les adultes tels que l'âge croissant, la fréquence d'utilisation de produits cosmétiques ou de vernis à ongles (8). Chez les enfants, le MP a également été quantifié à plus de 90% suivi du PP (30,9%), de l'EP (29,4%), puis du BP (4,3%)(8). Les autres parabènes (l'isopropylparabène, l'isobutylparabène, le benzylparabène, le pentylparabène, l'heptylparabène) étaient soit non retrouvés, soit en faible quantité chez les adultes et les enfants (8). Ces résultats ont été comparés à ceux retrouvés aux Etats-Unis, au Canada, en Corée, en Belgique et en Grèce ; il s'avère qu'ESTEBAN obtient des valeurs plus faibles (8). Néanmoins, compte tenu des différences de méthodes d'analyses et d'effectifs, ces résultats sont à nuancer (8).

Ces études s'alignent sur le fait que les femmes enceintes et les enfants français sont majoritairement exposés au MP, à l'EP et au PP quels que soient l'âge ou le sexe.

3.6. Réglementations

Le MP (111), l'EP (112), le PP (113) et BP (114) sont enregistrés au titre de la réglementation REACH. Le **Tableau V** ci-dessous expose la différence de réglementation selon le domaine d'utilisation des parabènes. En effet, si le dosage dans les cosmétiques et l'alimentation est explicitement contraint, la réglementation des médicaments reste floue.

Tableau V : Réglementations des parabènes selon le domaine d'utilisation

	Cosmétique	Alimentation	Médicament
MP et sels	0,4% pour les esters et 0,8% pour les mélanges d'esters dans les préparations prêtes à l'emploi (115).	Additif alimentaire DJA : jusqu'à 10 mg/kg/jour (116).	EEN, DJA : jusqu'à 2 mg/kg/jour (117). Selon l'agence européenne des médicaments (EMA), dans les formulations orales jusqu'à 0,2 % de MP n'est pas préoccupante (117).
EP et sels			EEN, DJA : jusqu'à 2 mg/kg/jour (117).
PP et sels	0,14 % (en acide) pour la somme des concentrations individuelles (115). 0,8 % (en acide) pour les mélanges (115). Interdit dans les produits non rincés enfants de moins de trois ans (zone siège)(115).	Pas de DJA à cause des effets PE avérés (118). Interdit depuis 2006 dans l'alimentation humaine au sein de l'UE (118). Interdit depuis 2017 dans l'alimentation animale au sein de l'UE (119).	EEN, pas de DJA à cause des effets PE avérés (118). Encore utilisé dans les médicaments
BP et sels		Non utilisé	EEN (80).

L'utilisation dans les cosmétiques est encadrée par le règlement **n°1004/2014** (115). En 2014, le règlement européen **n°358/2014** a interdit l'utilisation de cinq parabènes dans les cosmétiques à cause de l'absence de preuves quant à leur innocuité sur la santé humaine (l'isopropylparabène, l'isobutylparabène, le phenylparabène, le benzylparabène et le pentylparabène)(120). De plus, l'allégation « sans parabènes » est désormais interdite dans les produits cosmétiques pour ne pas induire de confusion chez le consommateur quant au reste de la composition des produits (121).

Concernant les additifs alimentaires, les parabènes E214, E215, E218, E219 font partie des conservateurs définis par le règlement européen n°1333/2008 (116).

Concernant les médicaments, selon l'article **R5121** du Code de la santé publique, les parabènes font partie des excipients à effets notoires définis comme « tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories de patients » (80,122). En effet, sans effet de seuil, les parabènes E214, E215, E218, E219 utilisés par voie orale, oculaire ou topique peuvent provoquer des réactions allergiques (80). Par voie parentérale ou *via* l'inhalation, cette exposition peut provoquer des réactions allergiques et éventuellement des bronchospasmes (80). Il n'y a pas de mention du PP dans les effets allergisants (80). Compte tenu de leur statut d'excipients à effets notoires et/ou d'additifs alimentaires, les parabènes ont l'obligation d'être mentionnés sur les emballages des produits (116,123).

Depuis plusieurs années, il s'agit de conservateurs de plus en plus controversés. Le 3 mai 2011, l'Assemblée Nationale acceptait en première lecture une proposition de loi interdisant « la fabrication, l'importation ou l'offre des produits contenant des phtalates, des parabènes ou des alkylphénols » à cause de leurs effets toxiques pour la reproduction et PE (124,125). A ce jour (mai 2024), aucune évolution de cette proposition de loi n'est à noter. Peu après, le 23 mai 2011, un article du journal *Le Monde* pointait du doigt la présence des parabènes dans 400 médicaments, ce qui n'a plus laissé les cosmétiques comme seule source de préoccupations concernant leur composition (9).

Deuxième partie : Parabènes et médicaments à destination des populations sensibles

Au fil de l'introduction, nous avons vu l'importance de l'homéostasie du système endocrinien notamment durant l'organogenèse et la petite enfance. L'exemple de l'exposition quotidienne aux parabènes a mis en évidence leurs rôles PE et leur imprégnation chez la femme enceinte et l'enfant. Si les parabènes dans les cosmétiques et l'alimentation semblent réglementés et surveillés, cette exposition par le biais des thérapeutiques est très peu abordée. Cela nous invite à nous poser la question suivante :

A quel point les parabènes sont-ils considérés dans la prise en charge thérapeutique des maux courants de la femme enceinte et de l'enfant de moins de trois ans ?

Notre hypothèse étant que les parabènes font partie des conservateurs utilisés dans certains médicaments consommés quotidiennement par les femmes enceintes et les enfants, sans attention particulière de leur présence dans les médicaments.

1. Matériel et méthode

Grâce à Thériaque® (126), base de données française, nous avons fait une actualisation des parabènes contenus dans les médicaments. En effet, Aurélien Chartier a proposé une première version de l'étude des parabènes dans les médicaments en utilisant Thériaque® (127). Après avoir fait une étude générale des parabènes contenus dans les médicaments répertoriés, nous avons isolé ceux utilisés chez la femme enceinte et l'enfant. Cela a permis de faire une étude de la présence et de la considération des parabènes dans la prise en charge thérapeutique globale de la femme enceinte et de l'enfant.

Pour ce faire, nous avons dans un premier temps effectué une **recherche avancée générale** en sélectionnant « excipient » et en précisant « parahydroxybenzoate » (excipient père). Nous avons ensuite listé chaque famille de parabènes présents dans les médicaments en effectuant une nouvelle recherche avancée **par excipient** (l'EP ou le parahydroxybenzoate d'éthyl sodique (PES), le PM ou le parahydroxybenzoate de méthyl sodique (PMS), le PP ou le parahydroxybenzoate de propyl sodique (PPS), le PB) et **par voie d'administration**. Par exemple après avoir sélectionné « excipient » et précisé « PM OU PMS », nous avons sélectionné « voie d'administration » en précisant orale. Nous avons obtenu 160 résultats. Ensuite, nous nous sommes intéressés à la proportion de parabènes selon la forme pharmaceutique selon le même schéma de recherche avancée vu précédemment. Nous avons par la suite croisé ces résultats afin d'étudier l'existence de mélanges de parabènes selon la forme pharmaceutique. Puis, en prenant en compte leur conditionnement et leur monographie tous les médicaments contenant des parabènes ont été triés selon leur conditionnement (unidoses ou multidoses) et selon leur forme pharmaceutique.

2. Résultats

2.1. Généralités : les parabènes dans les médicaments

Selon la recherche effectuée le 8 mars 2024, **340 médicaments** ont été répertoriés comme contenant l'excipient père parahydroxybenzoate (**Annexe 1**).

Pour préciser cette liste, les recherches avancées effectuées selon le type de parabène, la voie d'administration et la forme pharmaceutique ainsi que les conditionnements (unidoses ou multidoses) ont permis l'élaboration d'un tableau Microsoft Excel (**Annexe 2**) essentiel à la réalisation des graphiques (**Figures 10, 11, 12, 13**) présentés ci-après.

Les parabènes utilisés dans les médicaments destinés aux voies **ophtalmique, nasale, buccale, orale, gastroentérale, cutanée, intradermique, intramusculaire, intra-articulaire, intraveineuse, urétrale, vaginale, rectale** et les **autres** (endosinusale, intravésicale, intrabursale) ont été répertoriés dans la **Figure 10**. Pour faciliter la lecture des résultats, le médicament de la voie gingivale a été ajouté à la voie buccale et nous ne distinguerons pas les résultats concernant les dérivés sodiques de leur parent.

Les médicaments contenant des parabènes sont majoritairement destinés aux **voies orale et cutanée**. De plus, le **PM/PMS** et de **PP/PPS** sont les plus retrouvés dans les médicaments quelle que soit la voie d'administration (**Figure 10**).

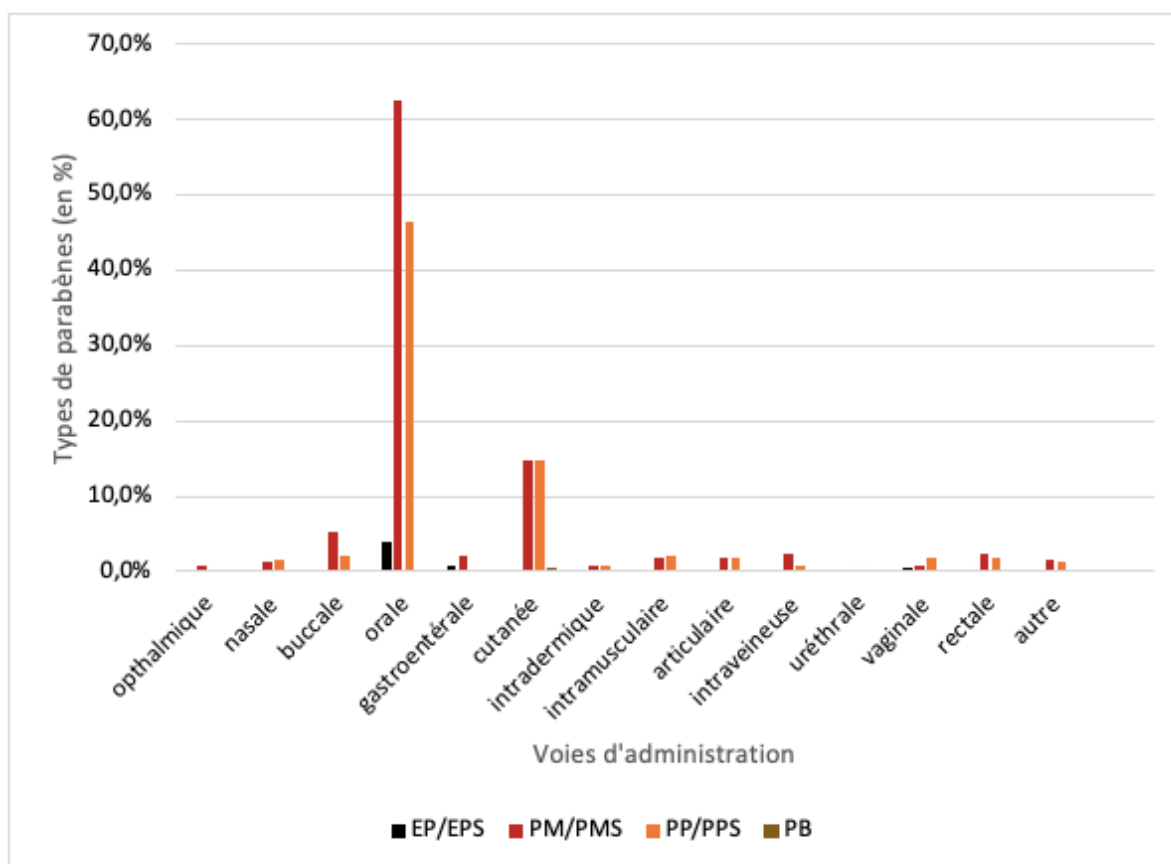


Figure 10 : Proportion du type de parabène selon la voie d'administration

S'agissant de la proportion de parabènes selon la forme pharmaceutique : les parabènes contenus dans les **formes liquides** (collutoire, collyre, solution, suspension, sirop), **semi liquides** (gel, émulsion, crème, emplâtre, pommade, pâte) et **solides** (poudre, lyophilisat, film, capsule, gélule, comprimé) ont été répertoriés dans la **Figure 11** ci-dessous.

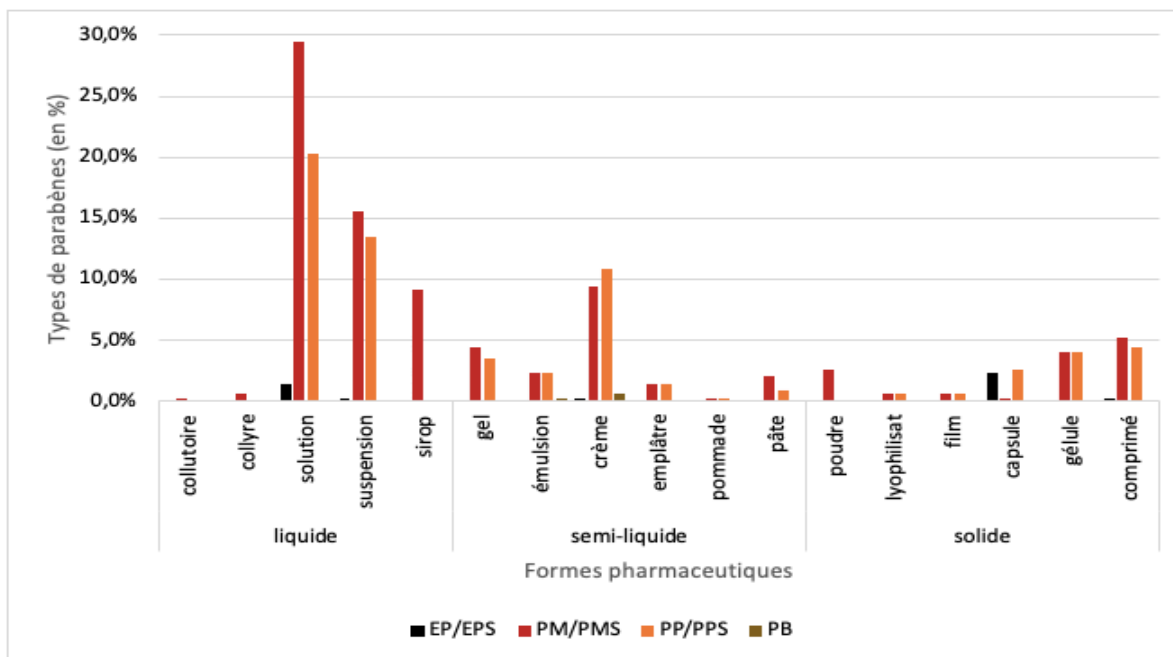


Figure 11 : Proportion du type de parabène dans les médicaments selon la forme pharmaceutique

La **Figure 12** ci-après illustre la proportion des mélanges de parabènes contenus dans les médicaments. Nous observons que 226 spécialités, soit 92% des médicaments contenant des parabènes sont formulés à base d'un mélange allant de deux à quatre parabènes. Le mélange **PM/PMS et PP/PPS** est le plus retrouvé parmi toutes les formes pharmaceutiques en excluant les capsules qui sont principalement formulées d'un mélange **PE/PES et PP/PPS**. Par ailleurs, la forme poudre est la seule non concernée par les mélanges.

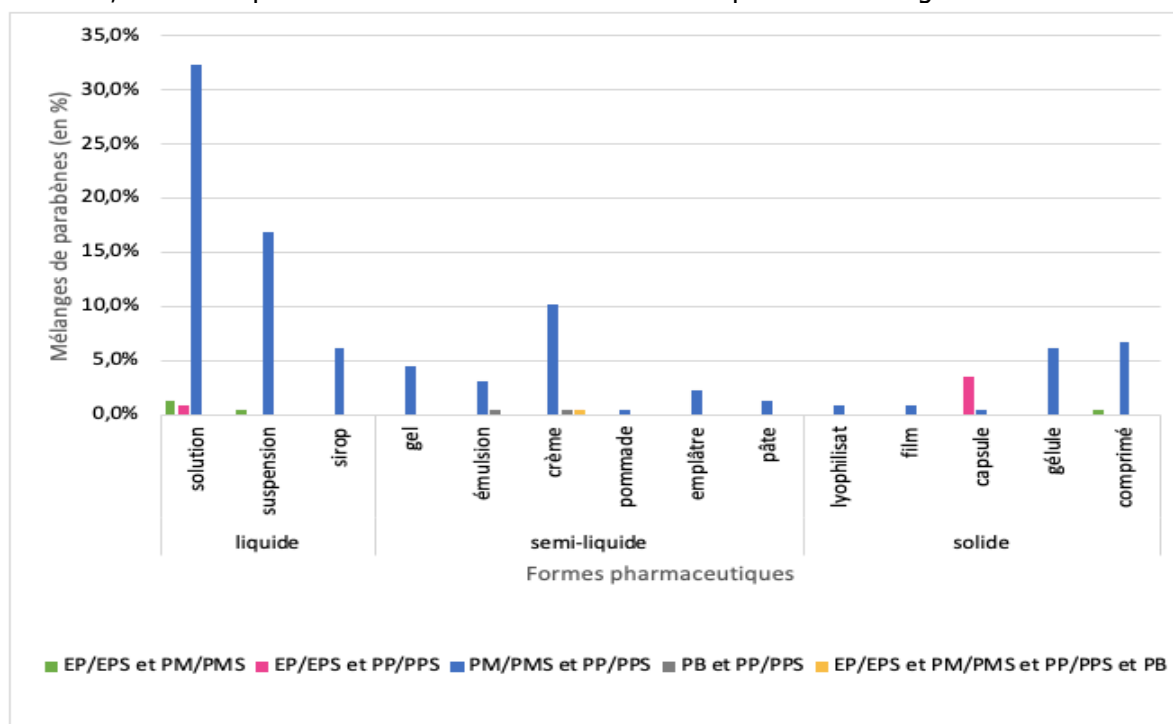


Figure 12 : Proportion des mélanges de parabènes dans les médicaments selon la forme pharmaceutique

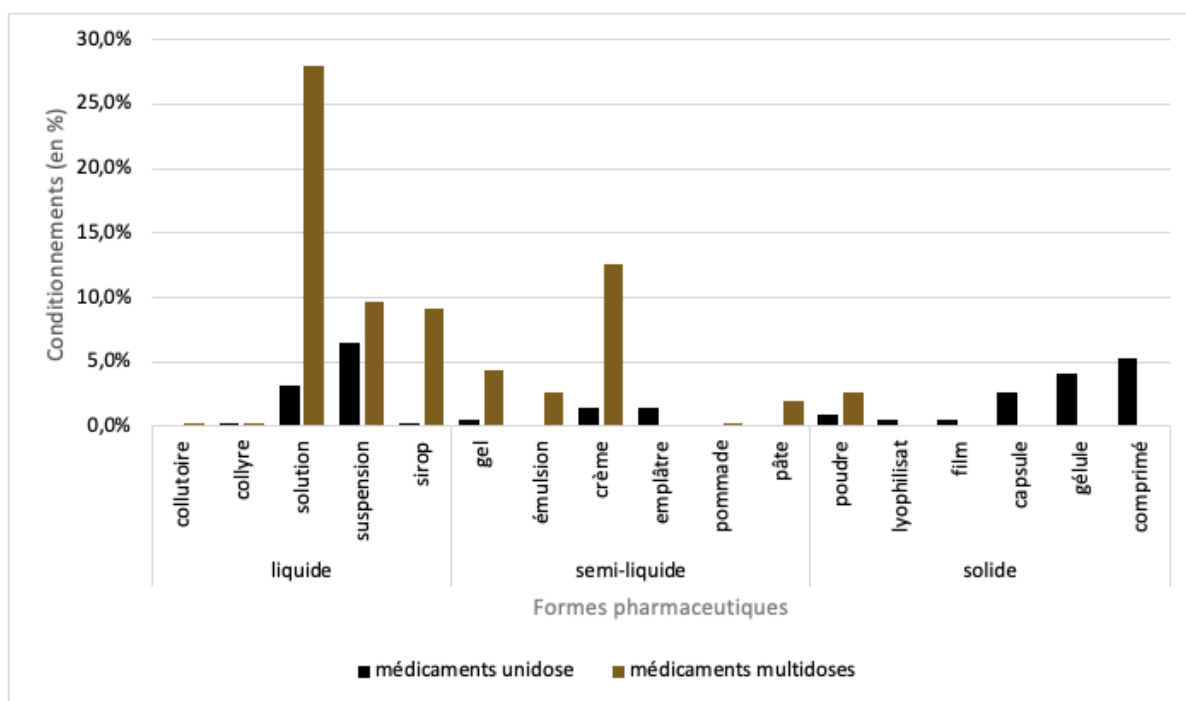


Figure 13 : Proportion de médicaments unidoses ou multidoses parmi ceux contenant des parabènes et selon la forme pharmaceutique

Parmi les 340 médicaments, la majorité (72,1%) est conditionnée sous forme multidoses. Néanmoins, la forme unidoses est majoritairement représentée par la suspension (6,5%), suivie de près par les comprimés (5,3%)(**Figure 13**).

En conclusion, les médicaments dont la formulation contient des parabènes se retrouvent majoritairement dans les **voies orale et cutanée** respectivement sous forme de **solution** et de **crème multidoses**. La plupart des médicaments contient un mélange de **PM/PMS et PP/PPS**.

2.2. Femme enceinte et parabènes : indications thérapeutiques et proportion des médicaments

Les médicaments vus précédemment ont ensuite été triés selon leurs utilisations chez la femme enceinte et l'enfant de moins de trois ans. Intéressons-nous d'abord aux médicaments utilisables par la femme enceinte. Il s'avère que 40,3% des médicaments contenant des parabènes peuvent être utilisés par la femme enceinte. Ces médicaments ont été identifiés selon leur classe thérapeutique puis regroupés selon leurs indications thérapeutiques (**Annexe 3**) permettant l'élaboration de la **Figure 14**.

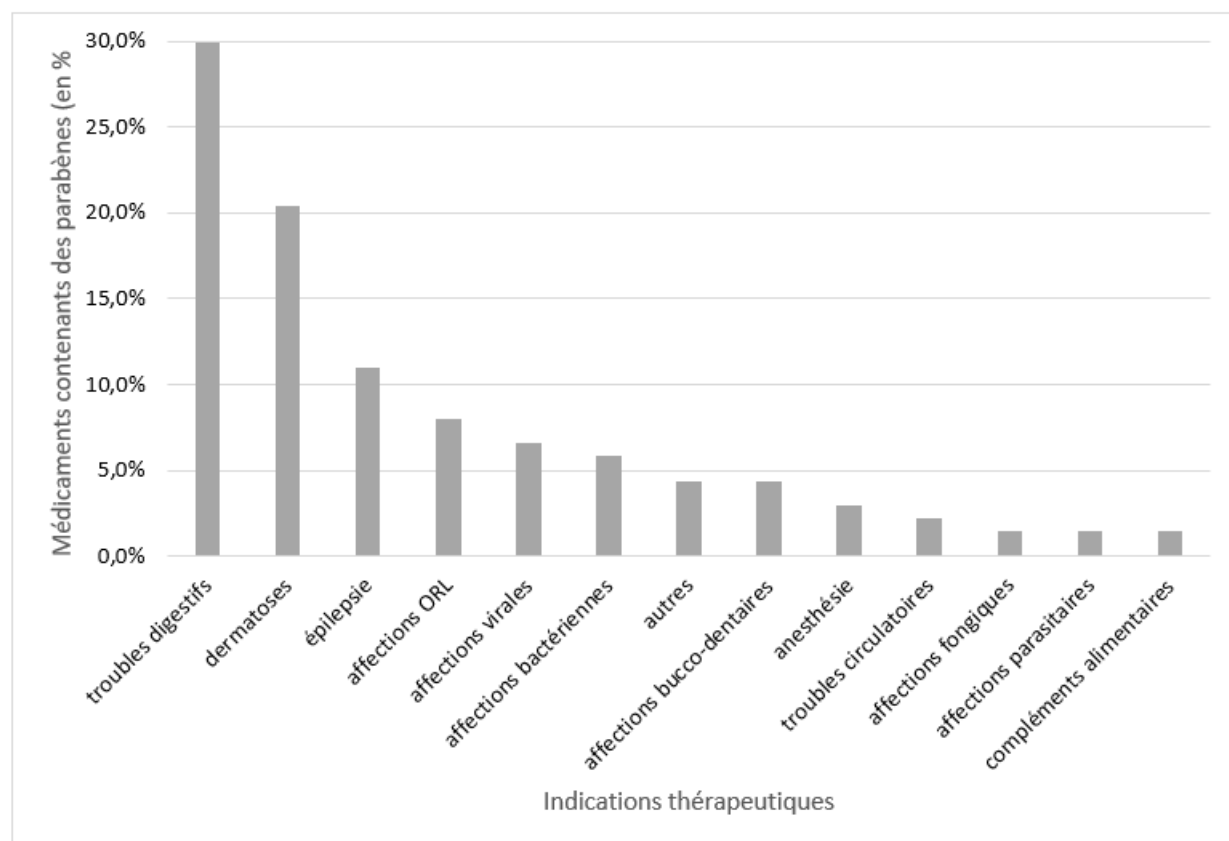


Figure 14 : Proportion des médicaments contenant des parabènes utilisables chez la femme enceinte selon leur indication thérapeutique

Nous nous intéresserons aux indications associées aux maux courants de la grossesse : les **troubles digestifs**, les **affections liées à l'oto-rhino-laryngologie (ORL)**, les **dermatoses** ainsi que les **troubles circulatoires**.

Parmi les médicaments contenant des parabènes et utilisés chez la femme enceinte, 29,9% sont des traitements pour les **troubles digestifs** : des antiacides (14,6%), des inhibiteurs de pompes à protons (IPP)(10,2%), des antiémétiques et/ou des antinauséux (4,4%) et un lavement (0,7%)(**Figure 14**).

Les traitements des **dermatoses** représentent 20,4% des médicaments à savoir des émoullissants et protecteurs cutanés (8,0%), des dermocorticoïdes (5,8%), des protecteurs cutanés (2,9%), des antifongiques (2,2%) et des antiparasitaires/antibactériens (1,5%)(**Figure 14**).

Les **affections ORL** représentent 8,0% des traitements, soit des sirops expectorants (3,6%), des antitussifs (2,2%), des antihistaminiques (1,5%) et un spray nasal et buccal (0,7%)(**Figure 14**).

Puis, 2,2% sont des traitements pour les **troubles circulatoires** (deux crèmes anti-hémorroïdaires et une crème veinotonique)(**Figure 14**).

La catégorie « autre » regroupe un antianémique, un diurétique, un vaccin, un antidépresseur, un antipyrétique et un médicament indiqué pour l'hyposialie.

Pour conclure, les **troubles digestifs** sont les indications thérapeutiques les plus représentées par les traitements contenant des parabènes et utilisables chez la femme enceinte.

2.3. Enfants de moins de trois ans et parabènes : indications thérapeutiques et proportion des médicaments

Intéressons-nous maintenant aux médicaments utilisables par l'enfant de moins de trois ans. En effet, 41,8% des médicaments contenant des parabènes peuvent être utilisés chez l'enfant de moins de trois ans. Comme pour la femme enceinte, ces médicaments ont été identifiés selon leur classe thérapeutique puis regroupés selon leurs indications thérapeutiques (**Annexe 4**) permettant l'élaboration de la **Figure 15**.

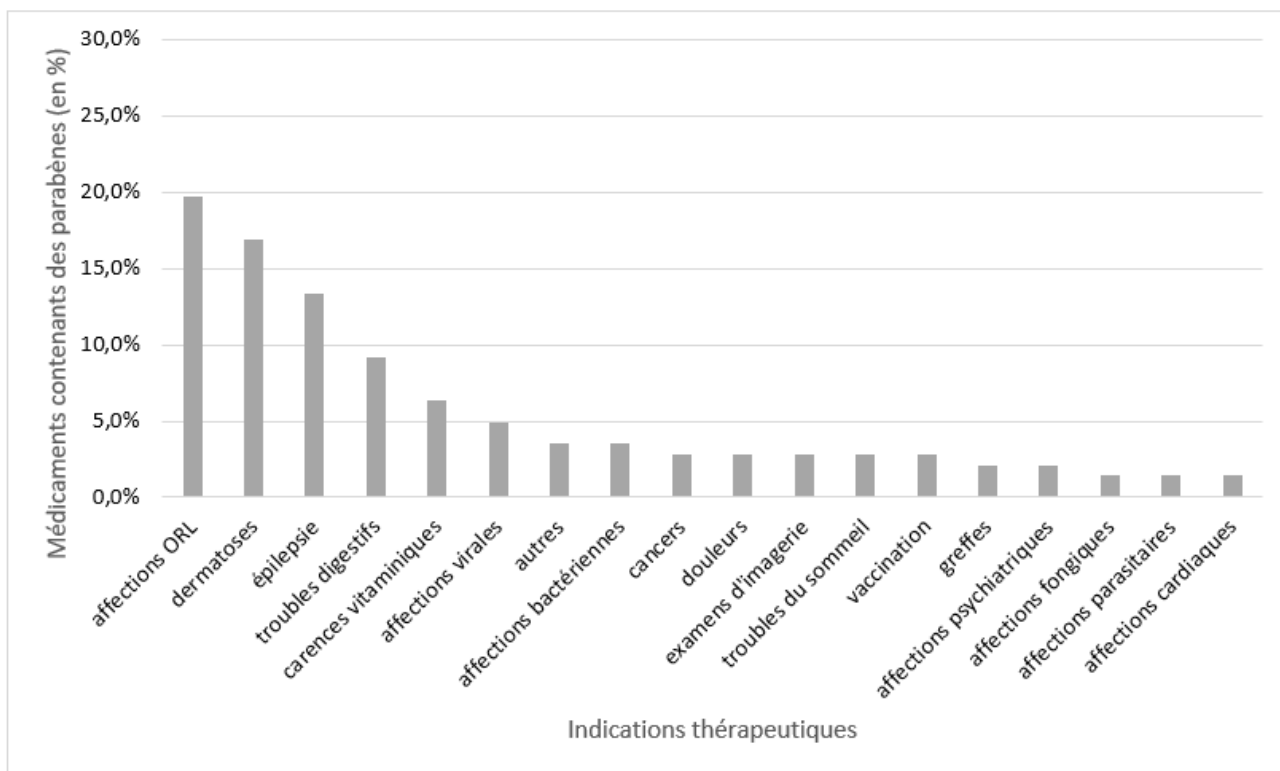


Figure 15 : Proportion des médicaments contenant des parabènes utilisables chez l'enfant de moins de trois ans selon leur indication thérapeutique

Nous nous intéresserons aux indications associées aux maux courants des enfants : les **affections ORL**, les **dermatoses**, les **troubles digestifs** et la **fièvre**.

Parmi les médicaments contenant des parabènes, près de 19,7% sont des traitements pour les **affections ORL** : des expectorants (8,5%), des antihistaminiques (4,2%), des antitussifs (2,8%), des médicaments à base d'enzyme anti-inflammatoire (1,4%), un collutoire (0,7%), un médicament par voie orale pour la rhinite et/ou la rhinopharyngite (0,7%), un décongestionnant nasal (0,7%) et un nasal et buccal (0,7%)(**Figure 15**).

Concernant les **dermatoses**, 16,9% des médicaments contiennent des parabènes, à savoir 10,6% sont des médicaments pour traiter la sécheresse (les émoullients et/ou les protecteurs cutanés) des peaux atopiques, 4,9% sont des dermocorticoïdes, une crème est antihistaminique (0,7%) et l'autre antiseptique (0,7%)(**Figure 15**).

Les médicaments pour traiter les **troubles digestifs** (9,2%) sont composés d'antiacides (6,3%) et d'antiémétiques et/ou antinauséeux (2,8%)(**Figure 15**).

La catégorie « douleurs » qui représente 2,8% des médicaments contenant des parabènes utilisables chez l'enfant, regroupe entre autres un médicament **antipyrétique** (**Figure 15**)(**Annexe 4**).

La catégorie « autre » regroupe un anticholinergique, un médicament urologique, un diurétique de l'anse ainsi qu'un médicament pour traiter le priapisme et un acide aminé pour le déficit en carnitine (**Figure 15**)(**Annexe 4**).

Pour conclure, les **affections ORL** sont les indications thérapeutiques les plus représentées par les traitements contenant des parabènes et utilisables chez l'enfant de moins de trois ans.

3. Discussion

L'actualisation de la liste de parabènes dans les médicaments a permis d'étudier les types de parabènes présents dans les médicaments selon la voie d'administration et la forme pharmaceutique. L'étude des classes thérapeutiques et des indications pharmaceutiques ont permis ensuite de s'intéresser aux médicaments indiqués chez les femmes enceintes et les enfants de moins de trois ans.

Les formes pharmaceutiques solution et crème étant majoritairement représentées par les médicaments contenant des parabènes, l'étude et la discussion des formulations permettra dans un premier temps de comprendre cette répartition. Ensuite, dans une démarche de prise en charge thérapeutique globale, la discussion de la place des médicaments contenant des parabènes parmi les autres médicaments destinés à traiter les maux courants vus précédemment devient centrale dans notre étude. L'évaluation de la balance bénéfice risque étant primordiale dans le choix thérapeutique, les risques fœtotoxiques, les effets indésirables et les précautions d'emploi des molécules présentées seront également discutés ci-après. Pour ce faire, nous avons pris soin d'élaborer des listes de médicaments les plus exhaustives possibles grâce à la combinaison des données de Thériaque®, du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) et des monographies de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

3.1. Répartition des parabènes selon la forme pharmaceutique

Comme vu précédemment, les formes **solution** et **crème multidoses** sont celles qui contiennent le plus de parabènes majoritairement représentés par les **MP/MPS** et **PP/PPS**. Cette répartition peut s'expliquer par trois arguments. Premièrement, la composition est associée à la forme pharmaceutique (128). Une solution se caractérise par l'ajout du principe actif à un solvant à base d'eau ou à un mélange alcool et eau (129). Pour la crème il s'agit d'une formulation plus ou moins à base d'eau (129). En effet, une phase aqueuse et lipophile sont associées de manière à obtenir des émulsions huile dans eau (mélange hydrophile) ou eau dans huile (mélange hydrophobe)(129). Contrairement à un sirop ou une pommade, la présence d'eau dans ces formulations favorise le développement des microorganismes nécessitant d'ajouter un conservateur (129). Deuxièmement, comme vu dans la première partie, l'activité antimicrobienne augmente avec la longueur de la chaîne alkyle, mais la solubilité diminue. Or, le MP et le PP sont le plus souvent utilisés en mélange dans les médicaments. Ce mélange permettrait de créer une balance entre efficacité antimicrobienne et absorption du médicament. Troisièmement, dans les conditionnements multidoses, l'utilisation de conservateurs est justifiée par le développement bactérien possible avec l'air une fois le médicament ouvert. Néanmoins, il est possible de discuter la présence des parabènes dans 27,9% des médicaments unidoses puisque ceux-ci ont déjà le conditionnement qui les protège d'une colonisation bactérienne (**Figure 13**).

3.2. Présence de parabènes dans la prise en charge thérapeutique des maux courants de la femme enceinte

Les femmes enceintes sont 80 à 90% à utiliser un médicament pour soulager des maux courants de la grossesse (130). Dans ce contexte, il semble primordial de discuter la présence des parabènes dans la prise en charge globale de ces maux.

3.2.1. Les troubles digestifs de la femme enceinte

a) Les nausées et vomissements

▪ Physiopathologie

Ces symptômes touchent 50 à 90% des femmes enceintes (131). Ils sont la plupart du temps bénins et s'estompent à la fin du premier trimestre de grossesse (131). Chez 35% des femmes enceintes, ces nausées et vomissements sont invalidants au quotidien (131). Dans 0,3 à 3,6% des grossesses les vomissements nécessitent une hospitalisation à cause de la perte de poids, de la déshydratation et d'un trouble des bilans hydroélectrique et acidobasique (131). Récemment, la revue *Nature* a publié un article donnant une éventuelle explication physiopathologique. En effet, l'hormone GDF15 sécrétée par le fœtus entraînerait des nausées et vomissements plus importants chez les femmes enceintes peu ou non exposées à cette hormone avant la grossesse (132). Un des traitements prometteurs serait la désensibilisation à la GDF15 (132).

- **Prise en charge**

Premièrement, des mesures hygiéno-diététiques telles que le fractionnement des repas, l'éviction d'aliments gras et/ou épicés peuvent être proposées (133). La phytothérapie à base de gingembre aurait également montré son efficacité (134). Si cela ne suffit pas, une prise en charge pharmacologique pourra être envisagée (**Tableau VI**). Cependant, à ce jour il n'existe pas de recommandations cliniques précises quant aux traitements des nausées et vomissements gravidiques, notamment vis-à-vis de l'utilisation de médicaments hors autorisation de mise sur le marché (AMM)(135,136).

Tableau VI : Présence de parabènes ou non dans le traitement des nausées et vomissements de la femme enceinte

Molécule (princeps)	Forme	Parabène
1^{ère} intention		
Doxylamine 15 mg (Donormyl®) Hors AMM	comprimé (137), comprimé effervescent (138)	Non
Doxylamine 10 mg/ vitamine B6 (Cariban®)	comprimé (139)	Non
Dimenhydrinate (Nausicalm®)	sirop (unidoses et multidoses)(140)	Oui
Métopimazine (Vogalène®)	solution buvable (141)	Oui
	solution injectable (142), lyophilisat (143), suppositoire (144), gélule (145)	Non
Métoclopramide (Anausin®, Primpéran®, Prokinyl®) Hors AMM	solution buvable (146)	Oui – Primpéran®
	comprimé (147)	Non
2^{ème} intention		
Ondansétron (Zophren®) Hors AMM, à privilégier après le premier trimestre	lyophilisat (148)	Oui

Compte tenu des propriétés atropiniques et sédatives des médicaments à base de doxylamine, leur utilisation en fin de grossesse est déconseillée (137). Concernant le dimenhhydrinate, il n'est à utiliser que si nécessaire et sur une courte période à cause, de ses effets atropiniques ayant été rapportés dans des cas d'exposition prolongées, des troubles digestifs (difficulté d'expulsion du méconium, d'alimentation...), cardiaques (tachycardies) et neurologiques (140). La métopimazine doit être utilisée avec prudence compte tenu du manque de données chez la femme enceinte (141). Pour le métoclopramide, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'a été mis en évidence sur plus de 1000 naissances (146,147). Néanmoins, l'utilisation doit être évitée en fin de grossesse à cause de l'apparition d'un éventuel syndrome extrapyramidal néonatal (146,147). Enfin, l'ondansétron est à utiliser seulement si nécessaire à cause de cas de malformations orofaciales et cardiaques rapportées au premier trimestre de grossesse (148).

Parmi ces médicaments, toutes les formes liquides contiennent des parabènes (**Tableau VI**). Concernant la forme solide, l'ondansétron est le seul à en contenir (**Tableau VI**). La métopimazine et le métoclopramide sous forme de comprimés peuvent être une alternative car ils ne contiennent pas de parabènes (**Tableau VI**). L'ondansétron, lui, n'existe pas sous une autre forme (**Tableau VI**).

b) Le reflux gastro-œsophagien (RGO)

▪ Physiopathologie

Le RGO se manifeste par des douleurs dues à la remontée dans l'œsophage du contenu acide de l'estomac (149). Ce symptôme est retrouvé dans 30 à 50% des grossesses (149). Ce RGO s'explique par une hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage (149). De plus, il est plus présent en fin de grossesse du fait de la pression exercée par le fœtus sur l'estomac (150).

▪ Prise en charge

Dans un premier temps, des mesures hygiéno-diététiques peuvent être proposées : limiter les aliments irritants (le café, les épices...), limiter les aliments réduisant la pression du sphincter inférieur (le chocolat, le café...), fractionner les repas, manger en petite quantité, ne pas s'allonger directement après avoir mangé (151). Si les reflux persistent, des classes médicamenteuses présentées dans le **Tableau VII** peuvent être proposées en complément (152,153).

Tableau VII : Présence de Parabènes ou non dans le traitement du RGO de la femme enceinte

Molécule (Princeps)	Forme	Parabène
Les antiacides		
Alginat de sodium / Bicarbonate de sodium – Gaviscon® Gavisconell®, GavisconPro®	suspension buvable (154)	Oui – tous les génériques et certains princeps
	comprimé à croquer (155)	Non
Sels d'aluminium et de magnésium / Maalox®, Xolaam®	suspension buvable (156)	Oui - Tous
	comprimé à croquer (157)	Non

Aluminium, gomme guar et magnésium hydroxyde / Moxydar® Neutricid®	suspension buvable (158,159)	Oui - Tous
Aluminium phosphate : Phosphalugel®, Rocgel®	suspension buvable (160,161)	Oui - Rocgel®
Diméticone, Polysilane UPSA®	gel buvable (162,163)	Oui - unidoses ou multidoses
Diméticone, gaïazulène : Pepsane®	gel buvable (164)	Oui
Les inhibiteurs de pompes à protons		
Ésoméprazole (Inexium®, Nexium control®) <small>18/07/2024 16:56:00</small>	gélule (165), comprimé (166), sachet (167)	Oui - Certains génériques Non princeps
Oméprazole (Mopral®, Mopralpro®, Zoltum®)	gélule (168), comprimé (169)	Non
Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®, Ogastoro®)	gélule (170), comprimé (171)	Non
Les antihistaminiques H2		
Famotidine	comprimé (172)	Non

Les spécialités à base d'alginates de sodium et de bicarbonate de sodium (Gaviscon®) n'ont révélé aucun effet malformatif à la suite d'études cliniques (154,155). Concernant l'étude clinique de l'utilisation des spécialités à base de sels d'aluminium et de magnésium (Maalox®, Xolaam®, Moxydar®, Neutricid®, Phosphalugel®, Rocgel®) chez la femme enceinte, le nombre de données reste faible. De plus, à cause des effets laxatifs du magnésium et constipant de l'aluminium ces médicaments doivent être utilisés avec prudence, si nécessaire, ponctuellement et à faible dose (156,157,158,159,160,161). Les spécialités à base de diméticone associée ou non à la gaïazulène n'ont cliniquement montrées aucun effet malformatif (162-164). Même si la diméticone n'est pas absorbée, ces médicaments sont à utiliser uniquement si nécessaire (162-164). Concernant les IPP, l'oméprazole (168,169) a été étudié sur plus de 1000 grossesses, l'ésooméprazole (165) entre 300 et 1000 grossesses et aucun effet malformatif n'a été découvert. Le lansoprazole n'a pas été étudié cliniquement chez la femme enceinte, il est donc à utiliser avec prudence (170,171). Pour finir, la famotidine a été étudiée cliniquement sur plus de 1000 grossesses en n'indiquant aucuns effets malformatifs (172).

Parmi les antiacides présentés, toutes les formes liquides contiennent des parabènes sauf le Phosphalugel® (**Tableau VII**). Concernant le Gaviscon® et ses génériques, le taux de parabènes est différent en fonction des génériques et des princeps (126). Ce taux varie également en fonction des conditionnements unidoses ou multidoses, ce qu'on retrouve également dans le Maalox® et Xolaam® (126). Aucune forme solide ne contient de parabènes (**Tableau VII**). Concernant les IPP, il s'agit uniquement de formes solides, seuls certains génériques d'ésoméprazole contiennent des parabènes (**Tableau VII**).

c) La constipation

▪ Physiopathologie

Elle affecte plus de 80% des femmes enceintes quel que soit le stade de la grossesse (151). Il s'agit d'une difficulté à évacuer les selles provoquée entre autres, par la progestérone, hormone particulièrement présente pendant la grossesse (173). Elle relâche les fibres musculaires de l'utérus et de l'intestin et entraîne une altération des mouvements péristaltiques (174). La constipation nécessite un traitement lorsque les ballonnements deviennent douloureux, que l'évacuation est impossible et/ou douloureuse (174). Si les selles s'accompagnent de sang, de glaires et de fièvre, l'avis d'un médecin est nécessaire (175).

▪ Prise en charge

Premièrement, des conseils hygiéno-diététiques tels qu'une bonne hydratation (au moins un litre et demi à deux litres d'eau par jour), une alimentation riche en fibres (fruits et légumes) et une activité physique adaptée (la marche, la natation...) sont recommandés (173). Les laxatifs présentés dans le **Tableau VIII** peuvent être un complément si ces mesures sont insuffisantes (176).

Tableau VIII : Présence de parabènes ou non dans les traitements de la constipation de la femme enceinte

Molécule (princeps)	Forme	Parabène
Laxatifs de lest (mucilages)		
Ispaghul (Psyllium®)	graines en vrac (177)	Non
Ispaghul (Spagulax®, Spagulax mucilage pur®, mucilage pur Psylia®)	poudre pour suspension buvable (178-180)	Non
Gomme de sterculia, solution hypertonique (Normacol lavement®, Normafibe®)	solution rectale (181)	Oui
	granulés enrobés en sachets (182)	Non
Laxatifs osmotiques		
Macrogol (Forlax®, Transipeg®, Movicol®)	poudre pour suspension buvable (183-186)	Non
Lactulose (Duphalac®)	solution buvable (187,188)	Non
Lactitol (Importal ®)	poudre pour solution buvable (189)	Non
Sorbitol (Sorbitol Delalande®, Microlax®)	poudre pour solution buvable (190)	Non
	solution rectale (191)	Non

Laxatifs lubrifiants (ponctuellement)		
Huile de paraffine (Lansoyl®, Mélaxose®, Transulose®)	gel oral (192–194)	Non
Laxatifs stimulants (ponctuellement)		
Produits à base de Séné (exemple : Séné de Belloc®)	mélange pour tisane (195)	Non

Les laxatifs de **lests** et les laxatifs **osmotiques** sont indiqués en première intention dans le traitement de la constipation de la femme enceinte (176).

Concernant les **laxatifs de lests**, ils ne sont pas absorbés par le tube digestif, ils agissent en 48h en rendant les selles plus molles et volumineuses grâce à leur teneur en fibres et mucilages permettant la rétention d'eau (176). Seul **l'unidose Normacol®** contient un parabène (**Tableau VIII**). Concernant les médicaments à base **d'ispaghul ou de gomme de sterculia**, peu de données cliniques sont actuellement disponibles (196,197). Néanmoins, compte tenu du recul quant à leurs utilisations et de l'absence d'effets malformatifs, leur utilisation est possible chez la femme enceinte si nécessaire (196,197).

Les laxatifs **osmotiques** agissent en 24 à 48h en rendant les selles plus molles et volumineuses grâce à un appel d'eau au niveau des intestins (176). Concernant les médicaments à base de macrogol, de lactulose, de lactitol ou de sorbitol, les données cliniques sur l'utilisation chez femme enceinte sont peu nombreuses voire inexistantes. Cependant, au vu de l'exposition systémique négligeable ces médicaments peuvent être utilisés chez la femme enceinte si nécessaire (176).

Les laxatifs **lubrifiants** (huile de paraffine, Lansoyl®) ou **stimulants** (Dulcolax®, séné...) doivent être utilisés avec prudence et ponctuellement seulement s'il y a inefficacité des laxatifs de lests et osmotiques (176). En effet, les laxatifs lubrifiants peuvent diminuer l'absorption des vitamines liposolubles alors que les laxatifs stimulants contiennent des dérivés anthracéniques qui accélèrent le péristaltisme en irritant la muqueuse intestinale (198). Compte tenu des données importantes concernant l'exposition sans risques aux femmes enceintes au séné, il sera préféré en priorité si un laxatif irritant est indispensable (176). Concernant l'effet malformatif des autres molécules, il n'existe pas d'études d'exposition chez la femme enceinte. Par ailleurs, l'utilisation d'association de plusieurs laxatifs doit être évitée (lactulose, vaseline, paraffine Melaxose® Transulose®, paraffine psyllium Parapsyllium®)(176).

3.2.2. Les affections ORL

Les affections ORL non compliquées de la femme enceinte se résument à la rhinite (allergique ou non) et à la toux (199).

a) La rhinite

▪ Physiopathologie

Elle se traduit par une inflammation de la muqueuse nasale entraînant une congestion nasale accompagnée ou non d'une rhinorrhée (200). Elle peut être due à une infection virale bénigne ou à une allergie (200). Si ces symptômes s'accompagnent de fièvre, d'écoulement purulent et/ou de difficultés respiratoires, une consultation médicale est nécessaire (201).

▪ **Prise en charge**

Le lavage au sérum physiologique (hypo ou hypertonique) et le mouchage régulier sont les gestes de première intention que ce soit pour un rhume ou une rhinite allergique (202). Si le sérum physiologique n'est pas suffisant, certains traitements peuvent être proposés (**Tableau IX**)(202). Concernant la rhinite allergique, l'éviction des allergènes dans l'environnement (exemple : matelas antiacariens, aération des pièces le matin) permet de limiter les crises d'allergie (203).

Tableau IX : Présence de parabènes ou non dans les traitements de la rhinite bénigne de la femme enceinte

Molécule (princeps)	Forme	Parabènes
Chlorure de sodium (exemple : Physiodose®, Physiomer®...)	solution (204)	Non
Monosulfure de sodium, extrait de levure (Actisoufre®)	solution nasale ou buccale (205)	Oui
Antihistaminiques		
Cétirizine (Zyrtec®, Zyrtecset®, Alairgix®)	solution buvable (206- 208)	Oui - Tous
	comprimé (209), comprimé à sucer (210)	Non
<u>Lévocétirizine</u> (Xyzall®)	comprimé (211)	Non
Desloratadine (Aerius®)	solution buvable (212), comprimé (213)	Non
		Non
<u>Loratadine</u> (Clarityne®)	comprimé (214)	Non
<u>Fexofénadine</u> (Telfast®)	comprimé (215)	Non
Cromoglycate de sodium (Alairgix®, Cromorhinol®)	solution nasale (216)	Non
Azélastine (Allergodil®) Après dix SA	solution nasale (217)	Non
Corticoïdes - Voie nasale		
Tixocortol (Pivalone®)	suspension nasale (218)	Non
Mométasone (Nasonex®)	suspension nasale (219)	Non

Anticholinergique – voie nasale		
Ipratropium bromure (Atrovent®) Rhinite hypertrophique	solution nasale (220)	Non

Les antihistaminiques par voie orale représentés par la cétirizine, la lévocétirizine, la loratadine, la desloratadine et plus rarement par la fexofénadine ont fait l'objet de nombreuses études rassurantes chez la femme enceinte rendant possible leur utilisation si nécessaire (221). Les génériques et le princeps à base de cétirizine sous forme liquide contiennent tous des parabènes contrairement aux spécialités sous forme de comprimés (**Tableau IX**).

Concernant les solutions nasales, le monosulfure de sodium, extrait de levure (Actisoufre®) n'est pas étudié chez la femme enceinte concernant ses effets fœtotoxiques (205). Par ailleurs, nous savons qu'il contient des parabènes, il est donc, pour ces raisons, à utiliser avec prudence pendant la grossesse (**Tableau IX**). L'utilisation du cromoglicatate de sodium a été de nombreuses fois étudiée cliniquement pendant la grossesse et n'a montré aucun effet malformatif (222). L'étude chez l'animal de l'azélaïne à la suite d'une exposition orale à dose élevée a montré des effets malformatifs musculosquelettiques, des retards de croissance intra-utérin et des morts fœtales (217). Même si le passage systémique est faible, le manque de données chez l'Homme encourage à utiliser ce médicament avec prudence et après la période d'organogénèse (dix SA)(223). Les corticoïdes en solutions nasales sont représentés par le tixocortol et le mométasone. Peu d'études illustrent l'utilisation du tixocortol chez la femme enceinte alors que le mométasone est plus étudié notamment au premier trimestre de grossesse (224,225). De plus, les données de l'exposition aux corticoïdes pendant la grossesse quelle que soit la voie d'exposition sont nombreuses et rassurantes (226).

Concernant le bromure d'ipratropium, peu d'études sont disponibles quant à l'exposition lors de la grossesse (220). Ces études ne mentionnent pas d'effets malformatifs tout comme les études menées chez l'animal. En cas d'utilisation en fin de grossesse, il faudra être vigilant quant aux propriétés atropiniques de la molécule et aux effets chez le nouveau-né (220).

Enfin, chez la femme enceinte tout décongestionnant contenant des vasoconstricteurs (la phényléphrine ou la pseudoéphédrine), seuls ou associés à un antihistaminique et/ou à un antipyrétique tels que par exemple : Actifed Rhume®, Dolirhume®, Fervex®, Humex Rhume®, Rhinadvil ®...) sont déconseillés voire contre indiqués que ce soit par voie orale ou nasale (227).

b) La toux

▪ Physiopathologie

La toux est un phénomène naturel de défense de l'organisme (199). Elle peut être sèche ou grasse (199). Lorsqu'elle est grasse, elle est accompagnée de glaires (199). Si elle n'est pas associée à de la fièvre, des douleurs thoraciques ou des expectorations purulentes, elle est considérée comme peu grave chez la femme enceinte (199).

- **Prise en charge**

Concernant la toux sèche, il est d'abord conseillé de limiter l'exposition aux substances irritantes telles que la fumée de cigarette, les parfums (199)... De plus, le miel permet d'apaiser l'irritation de la gorge (199). Pour la toux grasse, il est conseillé de ne pas surchauffer son intérieur afin que l'air soit humide (199). Un lavage régulier des fosses nasales au sérum physiologique tout en se mouchant est préconisé régulièrement (199).

Si la toux devient trop invalidante le **Tableau X** présente les expectorants et antitussifs envisageables chez la femme enceinte.

Tableau X : Présence de parabènes ou non dans les traitements de la toux chez la femme enceinte

Molécule (princeps)	Forme	Parabènes
Expectorants		
Ambroxol (Muxol®, Surbronc®) Après le 1 ^{er} trimestre	solution buvable (228-230)	Oui – Ambroxol, Muxol®
	comprimé (231)	Non
Acétylcystéine (Exomuc®, Fluimucil®) Après le 1 ^{er} trimestre	solution buvable (232)	Oui – Fluimucil®
	poudre (233)	Non
Antitussifs		
Codéine (Neocodion®, Paderyl®)	sirop (234,235)	Oui - Tous
	comprimé (236,237)	Non
Dextrométophane (Tussisidal®)	sirop (238)	Oui Tussisidal®
	comprimé (239)	Non

Concernant les **expectorants** chez la femme enceinte, l'acétylcystéine et l'ambroxol sont les seuls indiqués (240). **L'ambroxol** et **l'acétylcystéine** sont autorisés après le premier trimestre de grossesse compte tenu des études cliniques rassurantes menées lors du deuxième et troisième trimestres de grossesse (241,242). Tous les génériques sous forme de solution contiennent des parabènes ainsi que le princeps Muxol® (**Tableau X**). Ceux sous forme de comprimés n'en contiennent pas (**Tableau X**). Parmi les spécialités à base **d'acétylcystéine**, le Fluimucil® en solution buvable est le seul à contenir des parabènes (**Tableau X**).

Parmi les **antitussifs**, la codéine et le dextrométophane sont les plus étudiés chez la femme enceinte (243,244). Ils ne provoquent, à ce jour, pas d'effets malformatifs (243,244). Cependant, s'agissant d'opiacés, un phénomène de dépendance peut entraîner un syndrome de sevrage ainsi qu'une dépression respiratoire chez le nouveau-né surtout si l'utilisation a lieu quotidiennement au troisième trimestre de grossesse (243,244). Pour ces raisons, ces spécialités sont déconseillées. De plus, les parabènes sont présents dans ces spécialités pour la forme solution (**Tableau X**).

En pratique l'Hélicidine®, une mucoprotéine à base de bave d'escargot et contenant des parabènes, reste majoritairement prescrite même si peu étudiée chez la femme enceinte (245).

3.2.3. Les dermatoses non compliquées

a) Eczéma de la grossesse

Il s'agit de la plus fréquente des dermatoses retrouvées chez la femme enceinte (246). Dans près de 80% des cas, l'éruption débute au premier ou au deuxième trimestre de grossesse (246).

▪ Physiopathologie

Le diagnostic s'effectue souvent dans un contexte de terrain atopique personnel ou familial, par la présence d'une peau sèche et de lésions eczématiformes prurigineuses et inflammatoires localisées souvent au niveau du creux poplité et des coudes (246). Lors d'analyses sanguines, un taux d'immunoglobulines E (IgE) sérique élevé peut également être révélé (246). Ces poussées aiguës d'eczéma gravidique seraient dues à des modifications immunologiques. Ces lésions sont à différencier de la pemphigoïde gestationnelle qui est une dermatose auto-immune grave pouvant entraîner un retard de croissance intra-utérin (246). En phase chronique, les lésions ne sont plus inflammatoires mais sèches et lichénifiées à la suite du grattage (247).

▪ Prise en charge

Les dermocorticoïdes à activité modérée, forte voire très forte restent les meilleurs traitements lors d'une phase aiguë d'eczéma (248). Les formes galéniques de type crème et pommade sont respectivement utilisées pour les lésions suintantes et sèches alors que la lotion est réservée pour le cuir chevelu (248). A cela, s'ajoutent les soins quotidiens de la peau en limitant les facteurs favorisant son irritation (savons agressifs, lavages excessifs) et en favorisant l'hydratation grâce à l'application d'émollient (lait, émulsion, crème, pommade, baume, cérat)(248). Le **Tableau XI** regroupe les émollissants et dermocorticoïdes prescrits chez la femme enceinte. Si le grattage est trop important, l'utilisation d'antihistaminiques par voie orale peut être envisagée (**Tableau IX**).

Tableau XI : Présence ou non de parabènes dans les traitements de l'eczéma gravidique

Molécule (princeps)	Forme	Parabènes
Émollissants		
Glycérol, vaseline, paraffine (Dexeryl®)	crème (249,250)	Oui – génériques Non - princeps
Dermocorticoïdes à activité modérée		
Désonide (Locapred®, Locatop®, Tridésone®)	crème (251-253)	Oui - Locapred®, Tridésone®
Dermocorticoïdes à activité forte		
Bétaméthasone (Betneval®, Diprosone®)	émulsion (254)	Oui – Betneval®
	crème (255)	Non

Diflucortolone (Nérisone®)	crème (256)	Oui
Difluprednate (Epicopic®)	crème (257)	Non
Fluticasone (Flixovate®)	crème (258)	Non
Hydrocortisone (Efficort®, Locoid®)	émulsion (259)	Oui - Locoid®
	crème (260-262)	Oui - Locoid®
	crème épaisse (263)	Oui - Locoid®
	pommade (264)	Non
Dermocorticoïdes à activité très forte		
Bétaméthasone (Diprolène®)	pommade (265)	Non
Clobétasol (Clarelux®, Clobex®, Dermoval®)	crème (266,267), mousse (268), gel (269), shampooing(270)	Non

Concernant les émoullients, il existe une multitude de références sans parabènes mais non remboursées par la sécurité sociale. Les génériques du Dexeryl® restent les seuls émoullients remboursés mais contenant des parabènes. Compte tenu du faible passage systémique du Dexeryl® et/ou de ces génériques, aucun effet malformatif n'est attendu (249).

Parmi les dermocorticoïdes, les formes crème et émulsion sont celles qui contiennent des parabènes (**Tableau XI**). A propos des effets malformatifs, peu de données cliniques chez la femme enceinte concernent l'exposition aux médicaments à base de désionide (271), de bétaméthasone (272), de diflucortolone (273), de defluprednate (274), d'hydrocortisone (275) et de clobétasol (276) alors que le fluticasone est largement étudié (277). A ce jour, aucun effet malformatif n'est à mentionner pour ces corticoïdes cutanés.

b) La mycose vaginale

La mycose vaginale est une affection courante chez de nombreuses femmes et prédominante chez la femme enceinte surtout au troisième trimestre de grossesse (278).

▪ Physiopathologie

Elle est causée par une levure appelée *Candida albicans* qui prolifère particulièrement dans les milieux chauds et humides du corps humain (279). Pendant la grossesse, la progestérone et l'œstrogène permettent entre autres, l'augmentation de la teneur en glycogène des tissus vaginaux favorisant la germination de la levure (279). Une baisse du potentiel hydrogène (pH) vaginal et des défenses immunitaires seraient également en faveur d'un développement mycosique (279). Souvent bénigne, elle se manifeste par des sensations désagréables de démangeaisons au niveau de la vulve et du vagin parfois accompagnées de rougeurs et d'un écoulement blanc épais et odorant (278).

- **Prise en charge**

Dans un premier temps, le port de sous-vêtements en coton non serrés et l'utilisation de produits de douches adaptés à la flore intime sont préconisés pour soulager et éviter toute récurrence (278). Ensuite, des antifongiques locaux voire oraux présentés dans le **Tableau XII** pourront être utilisés chez la femme enceinte (280).

Tableau XII : Présence de parabènes ou non dans les traitements pour la mycose vaginale de la femme enceinte

Molécule (princeps)	Forme	Parabènes
Première intention		
Clotrimazole (Mycohydralin®)	crème (281), comprimé (282) ou capsule vaginale (283)	Non
Sertaconazole (Candazol®, Monazol®)	crème (284)	Oui - Monazol
	ovule (285,286)	Non
Deuxième intention > premier trimestre de grossesse		
Econazole (Pevaryl®, Myleugyn®...)	crème (287), émulsion (288), poudre (289), ovule (290)	Non
Fenticonazole (Lomexin®, Terlomexin®)	crème (291), capsule vaginale (292)	Non
Isoconazole (Fazol®)	crème (293), émulsion (294), poudre (295)	Non
Tioconazole (Gynotrosyd®, Trosyd®)	crème (296)	Oui - Trosyd
	ovule (297)	Non
Si nécessité absolue		
Fluconazole (Beagyn®, Triflucan®, Orofluco®)	suspension buvable (298), gélule (299)	Non

Les médicaments à base de clotrimazole sont largement étudiés chez la femme enceinte et les données sont rassurantes. La seule recommandation lors de la grossesse est de ne pas utiliser l'applicateur pour insérer les comprimés ou capsules dans le vagin (300). Concernant les médicaments à base de sertaconazole, les études sont également très nombreuses et rassurantes et ne mentionnent pas d'effets malformatifs lorsqu'ils sont utilisés pendant la grossesse. De plus, compte tenu du faible passage systémique, les effets malformatifs sont peu attendus (301).

Cependant, il est important de souligner la présence de parabènes dans le Monazol® (**Tableau XII**).

Les données concernant l'éconazole (302), le fenticonazole (303), l'isoconazole (304) et le tioconazole (305) sont peu nombreuses et concernent pour certains médicaments surtout les deuxième et troisième trimestres de grossesse. Les études sur l'éconazole (287,288,289,290) et le fenticonazole (291,292) ont mis en évidence des effets embryotoxiques chez l'animal à la suite d'une exposition par voie orale ou sous-cutanée, à des doses allant de 10 à 40 mg/kg/jour. Même si l'exposition locale est négligeable, compte tenu de l'absence de résultats chez l'Homme, ces médicaments ne doivent être utilisés que si les bénéfices sont supérieurs aux risques en privilégiant les deuxième et troisième trimestres de grossesse. Par ailleurs, le Trosyd® est la seule spécialité préconisée en deuxième intention à contenir des parabènes (**Tableau XII**).

Le fluconazole est un antifongique systémique utilisé par voie orale ou injectable (306). Les études cliniques rapportent des cas de malformations osseuses, faciales et des membres à des posologies faibles (<150mg/jour) et/ou élevées (400 à 800mg/jour)(306). L'ANSM mentionne également le risque d'avortement spontané augmenté au cours du premier et deuxième trimestre de grossesse. Dans tous les cas, le fluconazole doit être utilisé chez la femme enceinte seulement en cas de nécessité absolue (298)(299)..

3.2.4. Les troubles circulatoires

Une femme enceinte sur deux est concernée par des troubles de la circulation veineuse (307). Ces troubles se majorent avec la répétition des grossesses (307). Ils se manifestent surtout au niveau des veines des jambes et de l'anus respectivement par une sensation de jambes lourdes et/ou des varices et par une poussée hémorroïdaire (307).

a) Jambes lourdes

▪ Physiopathologie

La sensation de jambes lourdes s'explique en partie par les variations hormonales (307). En effet, les œstrogènes induisent un œdème au niveau des membres inférieurs et la progestérone une vasodilatation importante (307). Mécaniquement, le fœtus comprime les veines situées au niveau du plancher pelvien, limitant le retour veineux. Ces troubles s'accroissent généralement 24 à 48h après l'accouchement (308).

▪ Prise en charge

Plusieurs règles hygiéno-diététiques permettent de limiter et soulager ces symptômes, notamment éviter la stase debout prolongée, pratiquer une activité physique adaptée, privilégier les vêtements amples, prendre des douches tièdes ou froides... (307). A cela s'ajoute la compression veineuse grâce aux chaussettes, bas ou collants de contention de classe II (307). Si cela ne suffit pas, le **Tableau XIII** regroupe les traitements médicamenteux envisageables chez la femme enceinte (307).

Tableau XIII : Présence de parabènes ou non dans les traitements l'insuffisance veineuse chez la femme enceinte

Molécule (princeps)	Forme	Parabènes
Diosmine (Diovenor®, Eudion®, Médiveine®, Vénaclar®)	comprimé (309)	Non
Fraction flavonoïque (Daflon®)	comprimé (310)	Non
Hespéridine (Cyclo3 fort®)	gélule (311)	Non
Petit houx, mélilot (Cyclo3®)	crème (312)	Oui
Troxérutine (Rhéoflux®, Veinamitol®)	poudre (313,314)	Non
Rutoside (Veliten®)	comprimé (315)	Non

L'utilisation des médicaments à base de diosmine (309), de fraction flavonoïque (310), d'hespéridine (311), de troxérutine (313,314) et de rutoside (315) ne sont pas ou peu étudiés pendant la grossesse, mais des études sur l'animal sont rassurantes et sans effets malformatifs. Ces spécialités sont donc à utiliser avec précaution, seulement si nécessaire. Compte tenu des propriétés vasoactives de l'heptaminol et antiagrégantes du ginkgo biloba, le Ginkor Fort® est déconseillé pendant la grossesse (316). Deux études cliniques témoignent de la non toxicité du mélilot (317) et du petit houx (318) chez la femme enceinte. Mais s'agissant de petits échantillons étudiés, ces plantes restent déconseillées chez la femme enceinte. De plus, la crème cyclo3® contient des parabènes (**Tableau XIII**). L'EsberivenFort® contient du rutoside mais également de la coumarine responsable de malformations du système nerveux et osseux pendant la grossesse, cette spécialité est donc contre-indiquée chez la femme enceinte (319).

b) Hémorroïdes

Les hémorroïdes touchent 8% des femmes enceintes et sont le plus souvent externes (307).

▪ Physiopathologie

Les hémorroïdes se traduisent par une insuffisance veineuse au niveau des veines de l'anus (307). Les facteurs favorisant ce phénomène sont les variations hormonales et la constipation (307).

▪ Prise en charge

Des mesures hygiéno-diététiques telles qu'une bonne hydratation à raison d'un à deux litres par jour en limitant la caféine, des repas riches en fibres non épicés et un traitement de la constipation sont à mettre en place en première intention (307). Des traitements locaux (320) (**Tableau XIV**) associés ou non aux veinotoniques vus précédemment (**Tableau XIII**) peuvent par la suite être envisagés.

Tableau XIV : Présence de parabènes dans les traitements des hémorroïdes de la femme enceinte

Molécule (princeps)	Forme	Parabènes
Carraghénates, dioxyde de titane, oxyde de zinc (Titanoréine®)	crème (321)	Oui
	suppositoire (322)	Non
Lidocaïne, carraghénates, dioxyde de titane, oxyde de zinc (Titanoréine lidocaïne®)	crème (323)	Oui
Pramocaïne (Tronothane®)	gel (324)	Non
Cinchocaïne, prednisolone (Deliproct®)	pommade (325), suppositoire (326)	Non
Cinchocaïne, fluocortolone (Ultraproct®)	pommade (327), suppositoire (328)	Non

Les parabènes sont essentiellement retrouvés dans les traitements locaux sous forme de crème (**Tableau XIV**). La Titanoréine®, crème sans lidocaïne, est le seul médicament qui contient les quatre parabènes en même temps (**Annexe 2**). Aucune étude clinique chez la femme enceinte n'a été publiée à ce jour concernant les médicaments cités dans le **Tableau IV**. Ces médicaments sont donc à utiliser avec prudence.

Pour conclure, les parabènes sont présents dans de nombreux traitements des maux courants de la grossesse. Nous avons vu que pour la plupart des médicaments il existait des alternatives sans parabènes. Ces alternatives ne sont pas toujours envisageables compte tenu des risques fœtotoxiques de certaines molécules. Selon les monographies de l'ANSM et du CRAT vues précédemment, la présence de parabènes dans les médicaments n'engendrerait pas d'autres effets hormis les effets associés aux excipients à effets notoires.

3.3. Présence de parabènes dans la prise en charge thérapeutique des maux courants de l'enfant de moins de trois ans

La revue scientifique *The Lancet* a récemment étudié deux cohortes d'enfants français concernant respectivement les prescriptions ambulatoires pédiatriques entre 2010-2011 et entre 2018-2019 (329,330). Il s'avère que les enfants de moins de six ans sont les plus exposés aux prescriptions médicamenteuses en France (329,330). En 2018-2019, les classes médicamenteuses les plus prescrites par ordre décroissant étaient les analgésiques, les antibiotiques, les corticoïdes par voie nasale, la vitamine D, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les antihistaminiques, les corticoïdes par voie orale, les antitussifs, les médicaments pour troubles fonctionnels intestinaux, les antidiarrhéiques, les antiémétiques, les anesthésiques topiques et les bêta-agonistes à courte durée d'action (329,330). Dans la continuité de notre étude, nous allons décrire la présence des parabènes dans la prise en charge globale des maux courants de l'enfant de moins de trois ans. Avant six ans, les formes pharmaceutiques liquides ou dissolvables étant recommandées pour faciliter l'administration des médicaments par voie orale, les formes comprimés et gélules ne seront pas décrites ci-après (331).

3.3.1. Les affections ORL

Les affections ORL sont fréquentes chez l'enfant et sont le plus souvent d'origine virale (332). Elles comprennent avant tout les rhinopharyngites (333) mais également les angines, les otites moyennes aiguës et les rhino-sinusites (332). Ici, nous illustrerons uniquement la rhinopharyngite.

a) Rhinopharyngite

▪ Physiopathologie

Il s'agit d'une inflammation des muqueuses nasales et du fond de la gorge (333). Elle se manifeste par des signes respiratoires tels qu'une toux associée ou non à des maux de gorge, une rhinorrhée et/ou une obstruction nasale souvent accompagnés de fièvre (332).

▪ Prise en charge

Dans un premier temps, le lavage nasal grâce à des solutions à base de chlorure de sodium associé au mouchage régulier est essentiel (333). Dans certains cas, les médicaments présentés dans le **Tableau XV** peuvent être associés.

Tableau XV : Présence ou non de parabènes dans la rhinopharyngite virale de l'enfant

Molécule (Princeps)	Forme	Parabènes
Rhinorrhée		
Chlorure de sodium (Physiodose®, Physiomer®...)	solution (204)	Non
Monosulfure de sodium, extrait de levure (Actisouffre®)	solution nasale (dès la naissance) ou buccale (dès 3 ans)(205)	Oui
Congestion nasale		
Tixocortol (Pivalone®)	suspension (218)	Non
Toux sèche – antitussifs		
Hélicidine (Hélicidine®) (dès 2 ans)	sirop (334)	Oui
Oxoméazine (Toplexil®) (dès 2 ans)	sirop (335)	Non
Dextrométophane (Tussidane®) (dès 30 mois)	solution buvable (336)	Oui - Tussisédal®
Citrate d'oxéladine (Paxéladine®) (dès 30 mois)	sirop (337)	Non
Coquelusédal nourissons® Coquelusédal enfants®	suppositoires (338,339)	Non
Toux grasse – expectorants, mucolytiques		
Acétylcystéine (Exomuc®, Fluimucil expectorant ®) (dès 2 ans) 18/07/2024 16:56:00	solution buvable (340)	Oui – Fluimucil®
	poudre pour suspension buvable (233)	Non
Carbocystéine (Broncathiol®, Broncokod®) (dès 2 ans)	sirop, solution buvable (341)	Oui - Tous
Sulfogaïacol, Benzoate de sodium (Passédyl®)	sirop (342)	Oui
Lierre grimpant (Prospan®) (dès 2 ans)	sirop (343)	Oui – Prospan®

Maux de gorge		
Alpha amylase (Maxilase®) (dès 6 mois)	sirop (344)	Oui – générique

Concernant les solutions nasales et/ou buccales, en cas de rhinopharyngite chronique, l'Actisoufre®, contenant des parabènes est souvent prescrit malgré son efficacité mal établie (205)(**Tableau XV**). Le Pivalone® ne contient pas de parabènes et n'engendre des effets systémiques qu'après des expositions à doses élevées (218)(**Tableau XV**). Il conviendra donc d'être vigilant chez l'enfant pour s'affranchir des effets indésirables (le retard de croissance, la diminution de la densité osseuse...)(218).

Par ailleurs, l'irritation des voies respiratoires entraîne une toux sèche que l'on peut traiter avec des antitussifs (345). Les enfants de plus de deux ans voire deux ans et demi peuvent être exposés aux parabènes au travers de l'Hélicidine® et du Tussisédal® (**Tableau XV**). L'Hélicidine® est préconisé en première intention, après le Tussisédal® qui contient du dextrométorphane qui est une molécule sédatrice, contre-indiquée chez l'asthmatique (240). Le Coquelusédal® est une alternative à base de phytothérapie intéressante, dépourvue de parabènes et utilisable chez le nourrisson (**Tableau XV**).

Cette toux peut également être grasse, permettant d'éliminer les sécrétions bronchiques. Des médicaments expectorants peuvent faciliter cette élimination à la différence des antitussifs qui entraîneraient une accumulation des mucosités (345). Cette classe est beaucoup plus représentée par des médicaments contenant des parabènes (345). Chez le jeune enfant, le Maxilase® est un des seuls à être indiqué pour le mal de gorge sachant que la forme sirop contient des parabènes (346).

3.3.2. Eczéma du nourrisson et de l'enfant

- **Physiopathologie**

Il s'agit d'une pathologie inflammatoire cutanée qui débute le plus souvent dès trois mois et souvent avant un an (247). Cette pathologie serait due à des facteurs génétiques (mutation du gène codant pour la protéine filaggrine, essentielle à la construction de la barrière cutanée), à des facteurs immunologiques (augmentation des IgE) et à des facteurs environnementaux (les lavages excessifs, l'utilisation de savons agressifs, la sueur...)(247). La symptomatologie est semblable à celle décrite précédemment chez la femme enceinte si ce n'est la localisation des lésions. En effet, chez le nourrisson les lésions apparaissent au niveau du visage, des paupières, du cuir chevelu, du cou et des extrémités (247). Chez l'enfant comme chez l'adulte, les lésions apparaissent au niveau du cou, des plis du coude et des creux poplités (247).

- Prise en charge

Les conseils associés à l'hygiène, l'hydratation et l'utilisation d'antihistaminiques sont équivalents à ceux cités partie 3.2.4 (347). Les traitements et la prise en charge indiqués chez le nourrisson et l'enfant sont résumés dans le **Tableau XVI**.

Tableau XVI : Présence ou non de parabènes dans le traitement de l'eczéma du nourrisson et de l'enfant

Molécule (princeps)	Forme	Parabènes
Émollients		
Glycérol, vaseline, paraffine (Dexeryl®)	crème (249)	Oui – génériques
Dermocorticoïdes à activité modérée		
Désonide (Locapred®, Locatop®, Tridésanit®)	crème (251-253)	Oui - Locapred®, Tridésanit®
Dermocorticoïdes à activité forte		
Bétaméthasone (Betneval®, Diprosone®)	émulsion (254)	Oui – Betneval®
	crème (255)	Non
Diflucortolone (Nérisone®)	crème (256)	Oui
Difluprednate (Epitopic®) Fluticasone (Flivoxate®)	crème (257,258)	Non
Hydrocortisone (Efficort®, Locoid®)	émulsion (259)	Oui- Locoid®
	crème (260-262)	Oui – Locoid®
	crème épaisse (263)	Oui- Locoid®
	pommade (264)	Non
Antihistaminiques		
Cétirizine (Zyrtec®) (dès 2 ans)	solution (208)	Oui – tous
Desloratadine (Aérius®) (dès 1 an)	solution (212)	Non

S'agissant majoritairement de traitements sous forme de crème, un certain nombre de médicaments contient des parabènes et notamment deux des spécialités utilisées en première intention (**Tableau XVI**). Les dermocorticoïdes à activité faible sont inefficaces dans le traitement de la dermatite atopique (347). Chez le nourrisson et l'enfant en bas âge, les corticoïdes à activité très forte sont contre-indiqués en raison d'un possible impact sur la fonction des surrénales (265). Dans tous les cas, une cure courte de deux à trois jours de corticoïdes locaux est à privilégier (348).

Concernant les antihistaminiques, la spécialité contenant de la cétirizine contient des parabènes à la différence de la desloratadine (**Tableau XVI**). La desloratadine doit être utilisée avec précaution chez les enfants ayant des risques de crises convulsives compte tenu des résultats obtenus lors d'une étude observationnelle exposant l'augmentation de la fréquence des crises chez des patients traités par la desloratadine (212).

3.3.3. Les troubles digestifs de l'enfant

a) La gastroentérite virale

Il s'agit du trouble digestif le plus répandu chez l'enfant de moins de cinq ans (349). La cause la plus fréquente est un virus de la famille des rotavirus (349). Il s'agit d'un virus extrêmement contagieux se propageant par transmission surtout par voie oro-fécale (349). Chez l'enfant cette transmission est facilitée par un contact main-bouche important (349).

▪ Physiopathologie

Il s'agit d'une inflammation du tube digestif qui se manifeste par des diarrhées, des vomissements ou les deux avec ou sans fièvre (349). Ces symptômes peuvent entraîner des crampes abdominales, un manque d'appétit et dans les cas les plus graves une déshydratation due à la perte d'électrolytes dans les selles et/ou les vomissements (349).

▪ Prise en charge

Le rotavirus persiste cinq à sept jours chez le nourrisson et le jeune enfant (349). Dans un premier temps, il faut veiller à l'hydratation suffisante en proposant des petites quantités de soluté de réhydratation si l'enfant a des vomissements (349). En cas de diarrhées seules, le soluté de réhydratation doit également être proposé sans fractionner les doses (349). Pour limiter les diarrhées, les produits à base de lactose doivent être réduits au profit d'aliments tels que le riz, les carottes bouillies et les bananes (349). Dans les cas les plus graves, des solutés de réhydratation par voie intraveineuse peuvent être administrés. Des traitements médicamenteux peuvent être associés aux mesures hygiéno-diététiques citées ci-dessus afin de limiter les diarrhées et/ou vomissements et donc la déshydratation (**Tableau XVII**).

Tableau XVII : Présence ou non de parabènes dans la prise en charge de la gastro-entérite virale de l'enfant

Molécule (princeps)	Forme	Parabènes
Solutés de réhydratation		
Glucose, électrolytes (Adriaril®...)	poudre pour suspension buvable (350)	Non
Antiémétique		
Métopimazine (Vogalène®)	solution buvable (141)	Oui
	suppositoire (dès 7,5 kg)(144)	Non

Antidiarrhéiques		
Racécadotril (Tiorfan®)	poudre pour suspension buvable (351,352)	Non
	suspension buvable (353)	
Diosmectite (Smecta®) (> 2 ans)	poudre pour suspension buvable (354)	Non
Antispasmodiques		
Phloroglucinol (spasfon®) (> 2 ans)	lyophilisat (à dissoudre dans un verre d'eau)(355)	Non

Le Vogalène® en solution buvable est le seul médicament contenant des parabènes dans la prise en charge proposée (**Tableau XVII**). Il sera prescrit uniquement si les vomissements sont importants et très gênants. En effet, il s'agit d'un neuroleptique caché pouvant causer des effets neurologiques (dyskinésies) non négligeables (356). De plus, les données sur l'efficacité chez l'enfant sont peu nombreuses (356).

Les antidiarrhéiques Tiorfan® et Smecta® ne contiennent pas de parabènes (**Tableau XVII**). Le Tiorfan® est utilisable à partir d'un mois à une dose de 1,5 mg/kg/prise alors que le Smecta® est indiqué à partir de deux ans (351,352,353,354,357).

b) Le reflux gastro-œsophagien

▪ Physiopathologie

Chez le nourrisson, le RGO est souvent dû à l'immaturation physiologique des sphincters de l'œsophage, à l'alimentation liquide ainsi qu'à sa capacité gastrique (358). Il s'accompagne souvent de vomissements appelés « possets » car sans effort (359,360). Il s'agit d'un phénomène physiologique normal retrouvé chez au moins 40% des nourrissons majoritairement avant huit semaines et jusqu'à un an (359,360). Ce RGO est à différencier du RGO pathologique qui provoque des difficultés d'alimentation, engendrant une stagnation voire une perte du poids, des œsophagites, une toux chronique... (361)

▪ Prise en charge

Pour le RGO physiologique, des mesures hygiéno-diététiques telles que le fractionnement des repas, l'épaississement de l'alimentation et l'adoption d'une position verticale post prandiale sont souvent suffisantes (362). Dans le cas d'un RGO pathologique, les médicaments associés sont présentés dans le **Tableau XVIII**.

Tableau XVIII : Présence ou non de parabènes dans les traitements du RGO pathologique de l'enfant

Molécule (princeps)	Forme	Parabènes
Première intention (si ≥ un an) - Inhibiteurs de pompes à protons		
Ésoméprazole (Inexium®)	sachet de granulés pour suspension buvable (167)	Non
Oméprazole (Mopral®)	gélule (168) (ouverture possible, contenu à mélanger avec un liquide ou une compote, à consommer dans les 30 minutes après ouverture)	Non
Première intention (si < un an) ou association possible avec première intention si ≥ un an		
Alginat de sodium, Bicarbonate de sodium (Gaviscon®)	suspension buvable (363)	Oui
Deuxième intention		
Cimétidine (Tagamet®)	comprimé effervescent (364)	Non

Chez l'enfant de moins de 12 ans il n'existe qu'une référence de Gaviscon® en suspension buvable, celui-ci contient des parabènes (**Tableau XVIII**). Pour les enfants de moins d'un an il est en théorie le seul traitement possible pour le RGO. Cependant, s'il n'existe pas d'AMM pour l'utilisation d'IPP pour les enfants de moins d'un an, la revue *The Lancet* illustre qu'en pratique 2% des nourrissons de moins de six semaines ont été traités par IPP durant l'année 2018-2019 (329). Si les autres alternatives thérapeutiques ne sont pas suffisantes, un IPP est prescrit hors AMM chez l'enfant de moins d'un an (365). Nexocet®, une spécialité contenant de l'oméprazole et disposant d'une AMM pour le RGO pathologique de l'enfant d'un mois et jusqu'à un an a reçu un avis favorable pour le remboursement chez cette tranche d'âge. Néanmoins, elle n'est pas encore commercialisée en France (365).

c) Les oxyures

▪ Physiopathologie

L'oxyurose est fréquemment diagnostiquée chez l'enfant (366). Elle est due à un ver rond blanc pouvant vivre jusqu'à deux semaines en dehors de l'organisme (366). La contamination s'effectue par voie orale : les embryons présents sur les mains, les objets ou les vêtements sont avalés puis éclosent dans l'intestin (366). En trois semaines les larves deviennent adultes et progressent dans l'intestin jusqu'à la marge anale où les femelles vont pondre en moyenne 10 000 œufs surtout la nuit (366). La ponte engendre le prurit anal entraînant lui-même une recontamination possible par voie orale. Par ailleurs, des petits vers blancs dans les selles, des diarrhées, de la nervosité et des troubles du sommeil sont les autres symptômes de l'oxyurose (366).

- **Prise en charge**

Dans un premier temps, plusieurs mesures d'hygiène sont recommandées : couper les ongles courts, laver les doudous, les draps, les pyjamas, les serviettes, changer les sous-vêtements tous les jours et se laver les mains avant de manger et plusieurs fois dans la journée (367). En complément, les traitements médicamenteux sont illustrés dans le **Tableau XIX**. Il est préférable de traiter l'ensemble de la famille en même temps pour éviter une recontamination (367).

Tableau XIX : Présence ou non de parabènes dans les traitements des oxyuroses chez l'enfant

Molécule (Princeps)	Forme	Parabènes
Flubendazole (Fluvermal®) (dès 1 an)	suspension buvable (368)	Oui
Albendazole (Zentel®) (dès 1 an)	suspension buvable (369)	Non
Pamoate de pyrantel, Helmintox (Combantrin®) (dès 10kg)	suspension buvable (370)	Non

Le Fluvermal® en suspension buvable contient des parabènes (**Tableau XIX**). Il est indiqué chez l'enfant dès un an, compte tenu du manque de données cliniques chez l'enfant plus jeune (368). Le Zentel® et le Combantrin® ne contiennent pas de parabènes mais sont respectivement recommandés à partir d'un an et déconseillé chez le nouveau-né à cause du taux de benzoate de sodium transformant l'ictère néonatal en ictère nucléaire (369,370). Il est recommandé d'utiliser le Combantrin® à partir de 10kg chez l'enfant (370).

3.3.4. La fièvre chez l'enfant

La fièvre est le premier motif de consultation pédiatrique (371).

- **Physiopathologie**

La fièvre se définit par une augmentation de la température corporelle (>38°C en prise rectale) dans un environnement tempéré, chez un enfant normalement couvert et n'ayant pas pratiqué d'activité physique (372). Elle est souvent le signe d'alerte d'une réponse de l'organisme à une infection virale souvent bénigne à différencier d'une infection bactérienne nécessitant un traitement antibiotique (372). Elle peut provoquer des sensations d'inconfort (céphalées, diminution de l'activité, de l'appétit...)(372). Chez 2 à 5% des enfants jusqu'à cinq ans, la fièvre peut provoquer des convulsions ainsi qu'une déshydratation aigüe (372).

- **Prise en charge**

Pour les enfants de plus d'un mois, un traitement antipyrétique présenté dans le **Tableau XX** peut être initié d'emblée (371). Il est également préconisé de veiller à l'hydratation de l'enfant et à ne pas trop le couvrir (371). Si les signes cliniques ne s'améliorent pas, la température doit être prise régulièrement (372). Chez le nouveau-né, la température axillaire est

comparable à la température rectale. Chez l'enfant de plus de deux ans, une mesure par thermomètre électronique ou à infrarouge est moins précise mais en pratique mieux acceptée (372).

Tableau XX : Présence ou non de parabènes dans le traitement de la fièvre de l'enfant

Molécule (Princeps)	Forme	Parabènes
Antipyrétiques et antalgiques		
Paracétamol (Doliprane®, Efferalgan®, Dolko®)	solution (373)	Oui – Dolko®
	suspension (374,375), poudre pour solution (376) buvable, granulé en sachet, lyophilisat (à dissoudre dans un verre d'eau)(377), suppositoire (378)	Non
AINS		
Ibuprofène (Advil®, Antarène®)	suspension (379,380)	Oui – Antarène®
Aspirine (Aspégic®) (dès 6kg)	poudre pour solution buvable (381)	Non

Le paracétamol est la molécule de référence dans le traitement de l'état fébrile (371). Il comporte peu d'effets indésirables (très rares réactions d'hypersensibilité, cytolysse hépatique à hautes doses) et peu de précautions d'emplois (373,374,375,376,377,378). A ce jour, seul le Dolko® (**Tableau XX**) sous forme de solution buvable contient des parabènes alors qu'en 2023 le Doliprane® en contenait encore selon l'étude menée par Aurélien Chartier (127). Après la suppression en 2020 de l'azorubine, colorant rose suspecté cancérigène et entraînant des troubles de l'attention (382), les parabènes sont également retirés. Ceux-ci ont été remplacés par le benzoate de sodium (E211) et du sorbitol (E420), additifs alimentaires également considérés comme excipients à effets notoires (383). Leurs effets sont respectivement l'irritation cutanée, l'augmentation du risque de jaunisse chez le nouveau-né par voie parentérale et un léger effet laxatif (383). Les raisons de cette modification de formulation sont à ce jour (mai 2024) non présentées publiquement. Le E211 est présent dans 268 médicaments (au 11/05/2024) et le E420 dans 527 médicaments (au 11/05/2024)(126). L'E420 est normalement interdit comme additif alimentaire dans les préparations des enfants en bas âge à cause de ses effets laxatifs (384). Les numéros CAS 532-32-1 (385) pour le E211 et le numéro CAS 50-70-4 (386) pour le E420 nous ont permis de vérifier s'ils faisaient partie des listes identifiant les PE vues lors de l'introduction. A ce jour (mai 2024), ils n'ont été identifiés dans aucune de ces listes.

Les AINS sont également des molécules antipyrétiques. Elles peuvent provoquer des effets indésirables digestifs (des ulcérations œsophagiennes, gastriques voire exceptionnellement des hémorragies digestives) et/ou rénaux (une insuffisance rénale aiguë)(387). Ces médicaments ne doivent pas être utilisés en cas d'infections bactériennes en raison du risque de complications infectieuses graves (387). L'Antarène® est le seul contenant des parabènes (**Tableau XX**). Par ailleurs, l'utilisation de l'Aspégic® doit être de préférence encadrée d'un avis médical à cause du risque rare mais grave du syndrome de Reye (381).

Les études des traitements médicamenteux des maux courants confirment donc la présence de parabènes dans de nombreuses spécialités destinées à l'enfant de moins de trois ans. Par voie orale, les formes liquides sont actuellement privilégiées compte tenu de leur facilité d'administration, leur flexibilité de dosage ainsi que de leur appétence. Cependant ces formes favorisent l'exposition aux conservateurs des jeunes enfants. Afin de s'affranchir des parabènes, le film orodispersible semble une formulation innovante et prometteuse ne nécessitant pas de conservateur. L'étude de Viviane Klingmann *et al.* randomisée, croisée et bidirectionnelle sur 150 enfants de deux jours à un an a en effet montré que le placebo sous forme de film orodispersible (ODF) était aussi bien voire mieux accepté que le placebo sous forme de sirop (388). Les ODF sont stables, formés de monocouches ou multicouches, se dissolvent en 30 secondes maximum et peuvent être découpés pour adapter le dosage (388). A ce jour (mai 2024), les ODF chez l'enfant sont représentés en France par le Zophren® (148) indiqué à partir de six mois dans les nausées et vomissements chimio-induits ou postopératoires dès quatre ans. L'inconvénient de cette forme est son coût de production et d'emballage important (388).

4. Conclusion, points fort et limites de l'étude

Cette étude nous a permis de mettre en évidence la présence de mélanges de parabènes dans les médicaments surtout sous forme de solution et de crème multidoses. Les classes et indications thérapeutiques de chaque molécule ont ensuite permis de visualiser la proportion de médicaments contenant des parabènes parmi ceux utilisés dans les maux courants des femmes enceintes et des enfants. Chez la femme enceinte, les parabènes sont présents dans certains médicaments destinés à traiter les troubles digestifs, les affections ORL, les dermatoses non compliquées (eczéma et mycoses) et les troubles veineux (jambes lourdes et hémorroïdes). Chez l'enfant de moins de trois ans, ils sont présents dans certains médicaments indiqués dans le traitement des affections ORL, des troubles digestifs, de l'eczéma et de la fièvre. Il s'agit d'un exemple concret et précis de la présence de PE dans les médicaments destinés à des populations sensibles. La discussion a initié la prise en compte des PE dans l'étude de la balance bénéfique risque aujourd'hui surtout représentée par l'étude des risques fœtotoxiques, des effets indésirables, des précautions d'emploi et des contre-indications.

Une des limites est que nous avons étudié seulement les médicaments de la base de données Thériaque®, excluant les spécialités homéopathiques et une grande partie des produits conseils (phytothérapie, parapharmacie). Par ailleurs, la dose de parabènes présente dans les médicaments n'a pas été abordée à cause de la multitude de spécialités étudiées et de l'absence de données pour diverses molécules. De plus, seules les pathologies aiguës ont été détaillées, laissant de côté les pathologies chroniques exposées quotidiennement aux parabènes (exemple : épilepsie).

Troisième partie : Enquête de terrain

La première partie de cette thèse a permis l'illustration des parabènes comme PE omniprésents dans divers domaines. La deuxième partie a pointé du doigt la présence de parabènes dans le domaine pharmaceutique notamment au travers des médicaments pour traiter des maux courants chez les femmes enceintes et les enfants. Dans ce contexte et compte tenu du peu d'enseignements sur les PE dans le cursus de santé de façon générale, les questions suivantes nous interrogent :

Quelles sont les connaissances des professionnels de santé sur les PE et leur présence dans les médicaments destinés à la femme enceinte et à l'enfant ? Quelles places ont ces connaissances dans l'adaptation de leurs prescriptions ou de leurs conseils thérapeutiques ?

Notre hypothèse étant que les professionnels de santé connaissent les PE mais ne sont pas suffisamment formés pour permettre une adaptation de leurs conseils dans leur pratique professionnelle.

1. Matériel et méthode

1.1. Type d'étude

Il a été choisi de mener cette étude sous forme **d'enquête épidémiologique transversale**. Il s'agit d'une enquête observationnelle et descriptive permettant d'investiguer au sein d'une population définie à un moment donné (389).

1.2. Élaboration des questionnaires

Cette étude est basée sur l'élaboration d'un questionnaire à destination des professionnels de santé et d'un autre questionnaire à destination des citoyens non professionnels de santé sachant que certaines questions étaient communes aux deux. L'intérêt d'avoir deux questionnaires est de comparer le niveau d'informations d'un public expert de la santé humaine ou du médicament avec un groupe contrôle. Nous les appellerons respectivement groupe santé et groupe citoyens.

Afin de récolter un maximum de réponses exploitables, ces questionnaires devaient être clairs, concis et faciles d'accès pour ne pas être ambigus ni chronophages.

Il a été décidé d'élaborer ces questionnaires en ligne grâce à l'outil Google Forms. Un lien unique regroupait les deux questionnaires. En fonction de leurs réponses, les participants étaient orientés vers les questions à destination du groupe santé ou les questions à destination du groupe citoyens.

1.3. Recrutement

Les deux questionnaires ont été diffusés *via* un lien Google Forms sur les réseaux sociaux suivants : Instagram, Facebook, Twitter et LinkedIn pour les deux types de populations. Pour les professionnels de santé, il a été diffusé en plus au sein de plusieurs officines sans périmètre géographique : la pharmacie Rive Sud à Mûrs-Érigné (49), la pharmacie du lycée à Angers (49), la pharmacie Valentin à Loué (72), la pharmacie des Bons enfants et la pharmacie Patel à Saint-Pierre (La Réunion)(974). Notre réseau ainsi que le réseau de ces pharmacies ont également permis de diffuser ce questionnaire aux professionnels de santé alentour.

Les réponses aux deux questionnaires ont été collectées entre le **24 juin 2022** et le **30 juin 2023**. Le recrutement a donc duré environ un an.

1.4. Critères d'inclusion et d'exclusion dans l'étude

Les critères **d'inclusion** étaient les suivants :

- Être professionnel de santé ou paramédical sans distinction (étudiant, en activité, retraité)
- Être citoyen non professionnel de santé sans distinction

Les critères **d'exclusion** étaient les suivants :

- Avoir déjà répondu au questionnaire
- Avoir répondu en tant que professionnel de santé alors que la personne fait partie du groupe citoyens
- Avoir répondu en tant que citoyen alors que la personne fait partie du groupe santé

1.5. Considérations éthiques

L'accès et la réponse au questionnaire étaient complètement anonymes. De plus, aucune donnée de santé n'a été collectée.

1.6. Description des questionnaires

Les questionnaires sont détaillés en **Annexe 5** et s'articulent autour de quatre parties composées d'un total de 24 questions. Les questions sont principalement fermées à choix unique ou multiples. Certaines questions à choix multiples sont également ouvertes permettant au répondant d'ajouter une réponse non proposée. Ces formats de questions permettent d'éviter les ambiguïtés, de traiter plus facilement les données qualitatives et quantitatives tout en laissant dans certains cas la possibilité aux répondants de s'exprimer.

Les **parties 1, 2 et 3** sont communes au groupe santé et au groupe citoyens :

La **partie 1** permet de recruter les données socio-démographiques des participants à savoir : l'âge et le sexe. Les différentes professions des professionnels de santé sont également collectées.

La **partie 2** s'intéresse au niveau d'information des participants sur les PE ainsi que les sources d'informations par lesquelles ils ont été informés. Puis, elle interroge les répondants sur le(s) professionnel(s) de santé qu'ils pensent le(s) mieux informé(s) sur les PE.

La **partie 3** évalue les connaissances des participants concernant les caractéristiques générales des PE (les mécanismes d'action et les effets). Elle interroge également sur leur présence dans les médicaments.

La **partie 4** se scinde selon le public visé :

Pour le groupe citoyens :

Elle s'intéresse aux conseils reçus par les professionnels de santé afin de limiter l'exposition quotidienne aux PE ainsi que le contexte dans lequel ils ont été donnés.

Pour les professionnels de santé :

Elle s'intéresse aux conseils apportés à leur(s) patient(e)s pour limiter leur exposition quotidienne aux PE ainsi que le contexte dans lequel ils ont été donnés.

Par la suite, leur avis concernant le niveau de dangerosité des PE (exemple : contre-indiqué) pour une population sensible (femme enceinte, enfant) et pour la population générale sont comparés. Ensuite, leur pratique vis-à-vis de l'adaptation des prescriptions ou des conseils médicamenteux selon la présence de PE dans les médicaments et le type de population sont étudiés.

1.7. Recueil et analyse des données

L'élaboration des questionnaires *via* Google Forms a permis le recueil des données directement sur un document Microsoft Excel, facilitant le traitement des résultats. Les données qualitatives comme quantitatives ont ensuite été analysées sous forme de tableaux et de graphiques descriptifs.

2. Résultats

Les résultats des questionnaires ont permis de récolter 254 réponses. Pour faciliter la présentation des données qualitatives pertinentes, elles ont été regroupées dans la catégorie « autre ». Puis, cette catégorie a été détaillée dans l'explicitation des différents graphiques.

2.1.1. Partie 1 : Données socio-démographiques

Tableau XXI : Statistiques descriptives effectuées sur les données socio-démographiques comparatives du groupe santé par rapport au groupe citoyens

	Ensemble des sujets n=254	Groupe santé n=128	Groupe citoyens n=126
Age (année)			
Moyenne (SD)	33 (13,0)	33 (12,4)	32 (13,6)
Intervalle	18-77	21-77	18-76
Genre n (%)			
Femmes	202 (79,5)	99 (77,3)	103 (81,7)
Hommes	52 (20,5)	29 (22,7)	23 (18,3)

Comme indiqué dans le **Tableau XXI**, l'ensemble des sujets est majoritairement composé de femmes (n=202 soit 79,5% des participants). Concernant l'âge, la moyenne se situe à 33 ans pour les professionnels de santé et 32 ans pour le groupe citoyens.

Pour faciliter la discussion, le groupe santé sera divisé en trois sous-groupes détaillés dans les **Figure 16, 17 et 18** ci-dessous :

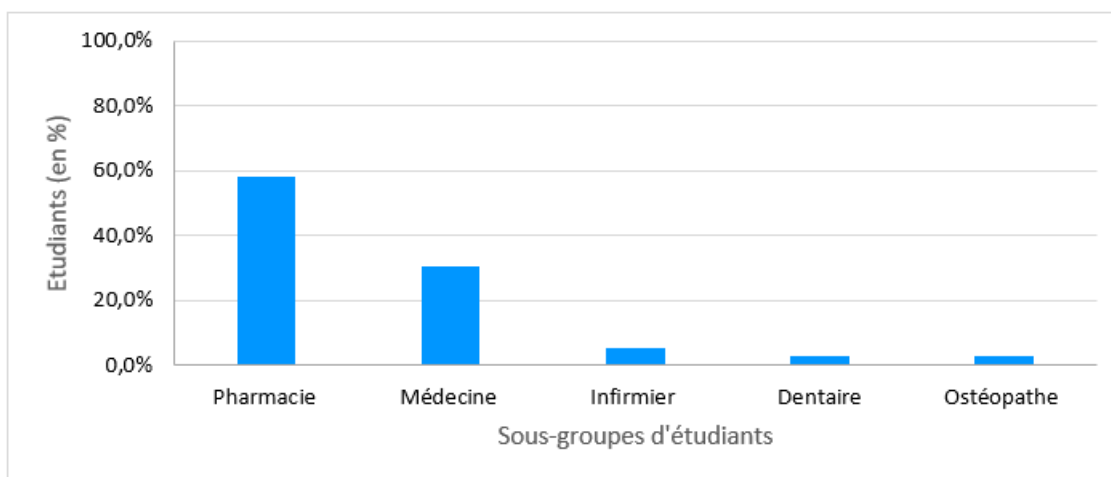


Figure 16 : Répartition des étudiants en santé (n = 36)

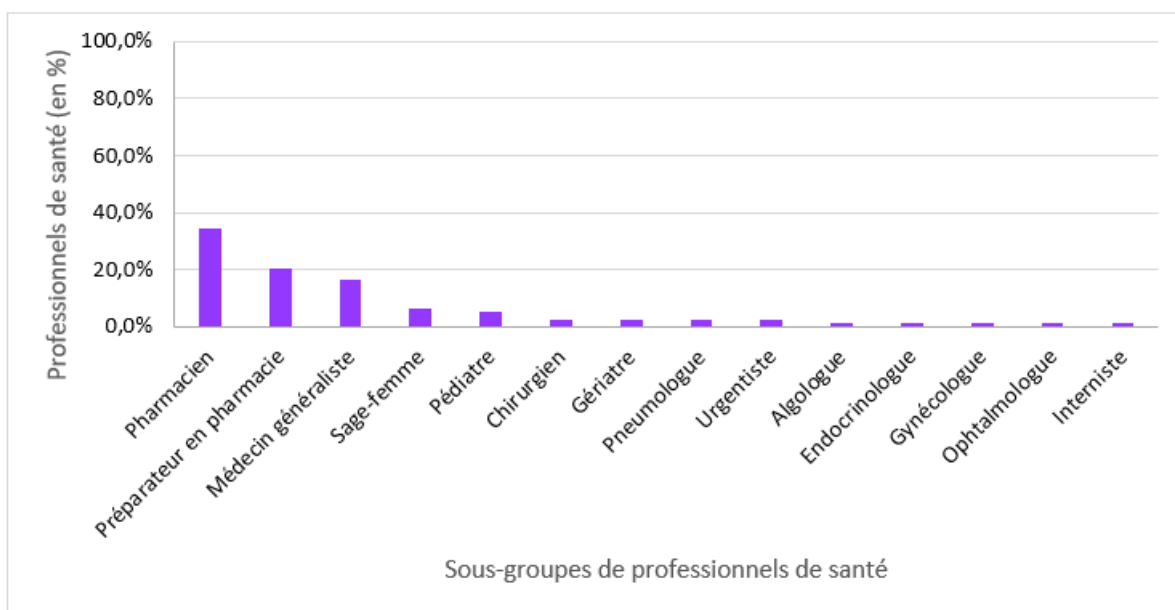


Figure 17 : Répartition des professionnels de santé (n = 78)

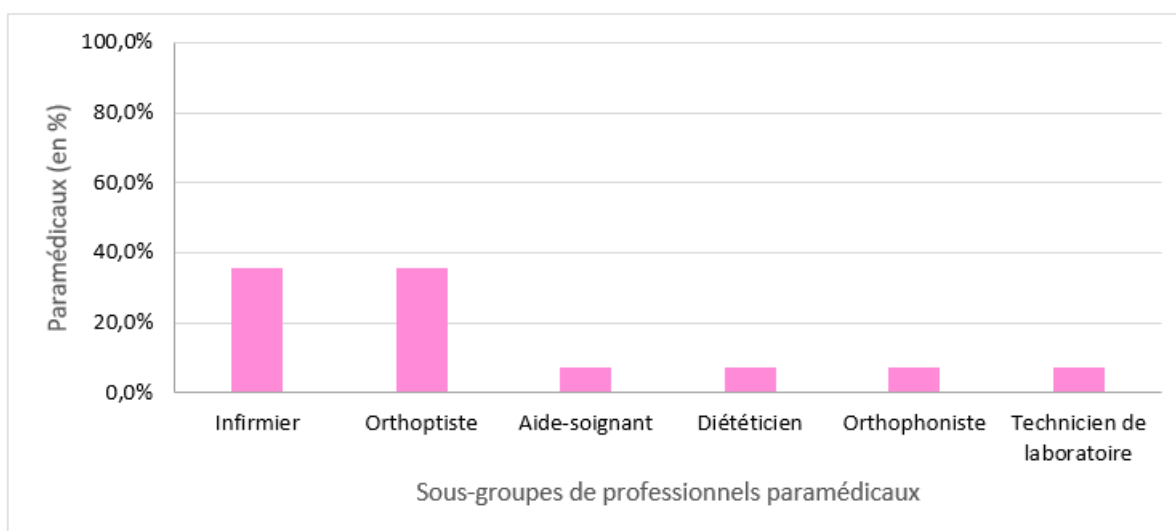


Figure 18 : Répartition des professionnels paramédicaux (n = 14)

Globalement, le groupe santé est composé majoritairement de professionnels de santé (60,9%)(**Figure 17**). Le reste se compose d'étudiants en santé (28,1%)(**Figure 16**) et de professionnels paramédicaux (10,9%)(**Figure 18**).

Précisément, près de 58,3% des étudiants en santé sont en pharmacie (**Figure 16**), 34,6% des professionnels de santé sont des pharmaciens (**Figure 17**) et 71,4% des paramédicaux sont infirmiers ou orthoptistes (**Figure 18**).

Tableau XXII : Statistiques descriptives concernant le nombre d'années d'expérience de chaque sous-groupe de professionnels de santé (**question 6 et question 9**)

	Étudiants en santé n=36	Professionnels de santé n=78	Paramédicaux n=14
Année(s) d'expérience			
Moyenne (SD)	5 (1,2)	12 (12,4)	10 (13,6)
Intervalle	0-7	0-40	1-36

S'agissant du niveau d'expérience des participants, les étudiants en santé sont en moyenne en cinquième année. Les professionnels de santé ont en moyenne 12 années d'expérience et les paramédicaux 10 années d'expérience (**Tableau XXII**). De plus, il y a une infirmière retraitée parmi les paramédicaux.

2.1.2. Partie 2 : Niveau de connaissances des PE et professionnels de santé les mieux informés

Tableau XXIII : Fréquences effectuées sur la totalité des réponses aux questions 10 et 12

	Ensemble des participants n=254	Groupe santé n=128	Groupe citoyens n=126
Q10 : Avez-vous déjà entendu parler des perturbateurs endocriniens ? n (%) OUI NON	241 (94,9) 13 (5,1)	128 (100) 0 (0)	113 (89,7) 13 (10,3)
Q12 : Vous sentez-vous suffisamment informé(e) sur les PE ? n (%) OUI NON	20 (7,8) 234 (92,2)	16 (12,5) 112 (87,5)	4 (3,2) 122 (96,8)

La majorité (94,9%) de l'ensemble des participants a déjà entendu parler des PE (**Tableau XXIII, question 10**) mais la majorité de chaque groupe, soit 87,5% du groupe santé et 96,8% du groupe citoyens ne se sent pas suffisamment informée (**Tableau XXIII, question 12**). Parmi le groupe santé, 16 se sentent suffisamment informés dont six étudiants en pharmacie, quatre pharmaciens, deux médecins généralistes, deux sage-femmes, un pédiatre et un infirmier.

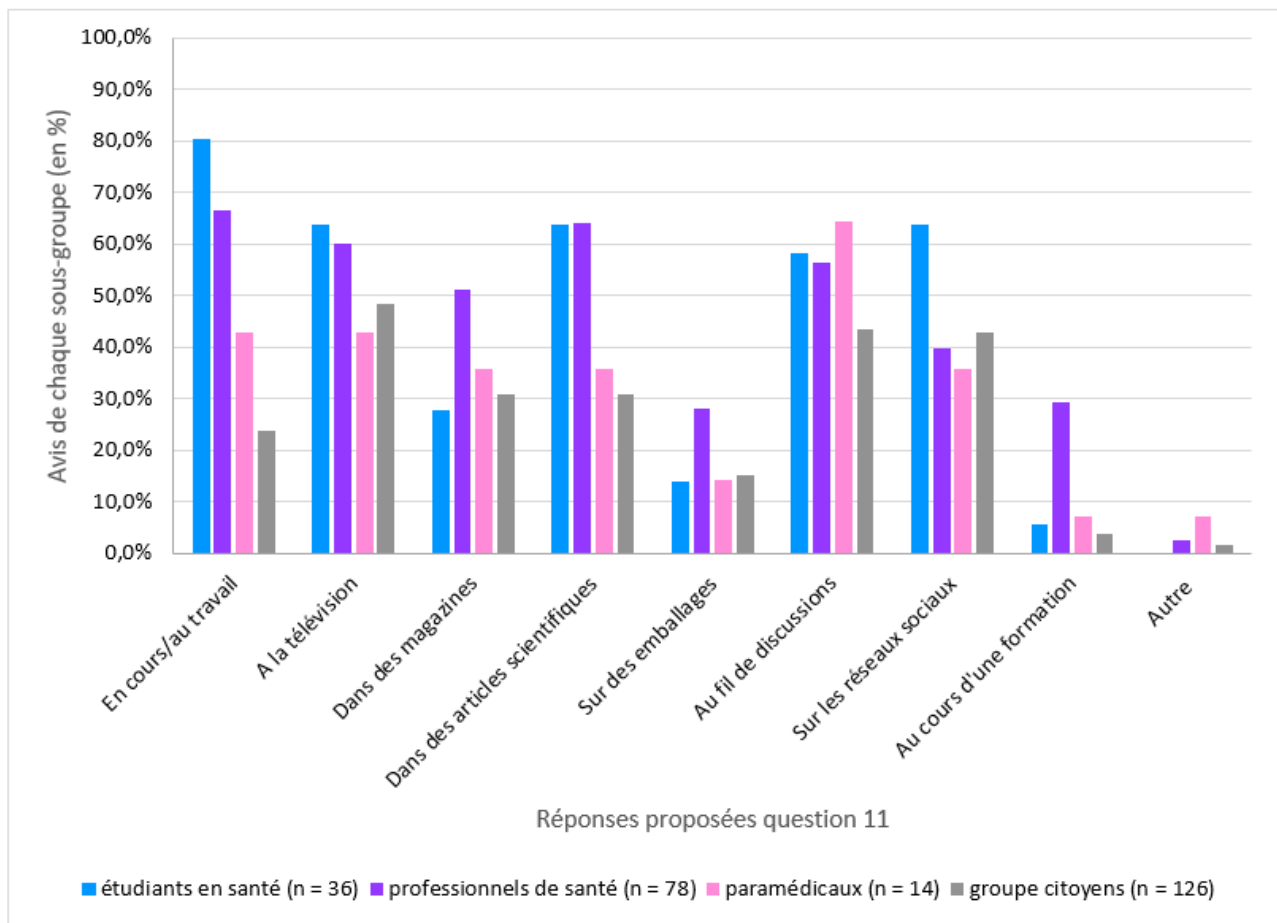


Figure 19 : Sources d'informations des PE selon les participants à l'étude (**question 11**)

La **Figure 19** présente les diverses sources d'informations sur les PE selon les participants à l'étude, plusieurs réponses pouvaient être sélectionnées. La majorité des étudiants en santé et des professionnels de santé sont informés respectivement en cours (80,6%) et au travail (66,7%). La place de la télévision, des articles scientifiques ainsi que des discussions est également importante dans l'information des étudiants en santé et des professionnels de santé. Par ailleurs, les professionnels de santé sont les plus nombreux à avoir été informés par le biais d'une formation (30%). Les paramédicaux s'informent majoritairement par le biais de discussions (64,3%). Concernant les citoyens, les lieux d'informations privilégiés sont la télévision (48,4%), les discussions (43,7%) et les réseaux sociaux (42,9%). Autour de 15% des étudiants en santé, des paramédicaux et des citoyens ont déjà été informés sur les PE par le biais des emballages contre 30% chez les professionnels de santé. Dans la catégorie « autre », la radio, l'application Yuka®, la lecture d'articles de presse générale et l'intervention d'un délégué pharmaceutique ont été mentionnées comme canaux d'informations.

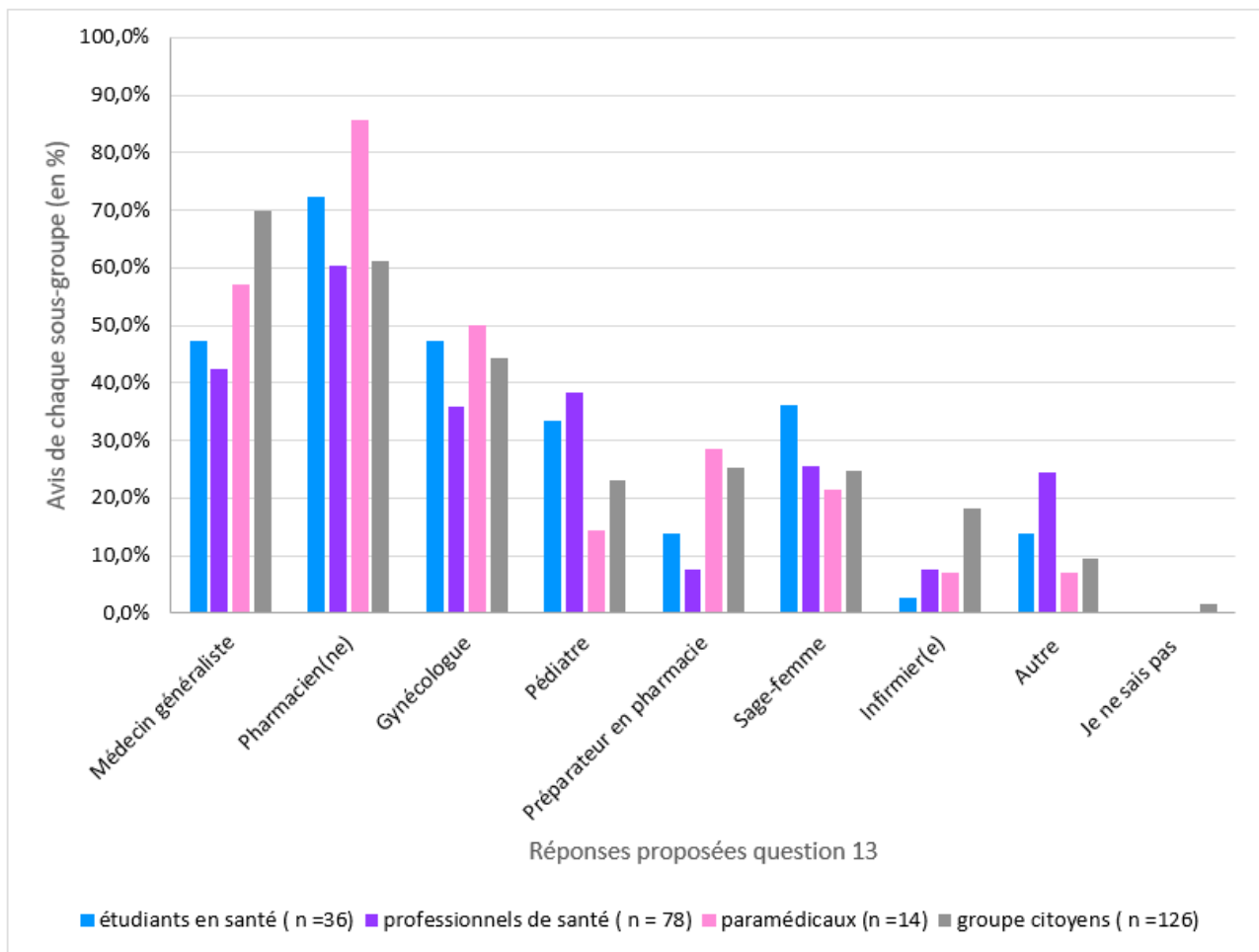


Figure 20 : Professionnels de santé les mieux informés sur les PE selon chaque groupe de répondants (**question 13**)

La **Figure 20** met en évidence les professionnels de santé les mieux informés sur les PE selon tous les répondants (**question 13**). Plusieurs réponses étaient possibles, 83% du groupe santé et 75% du groupe citoyens ont sélectionné plusieurs réponses. Plus de 60% de chaque groupe, soit 72,2% des étudiants en santé, 60,3% des professionnels de santé, 85,7% des paramédicaux et 61,1% du groupe citoyens pensent que le **pharmacien** est le professionnel le mieux informé sur les PE. Le groupe citoyens pense majoritairement (69,8%) qu'il s'agit du **médecin généraliste**.

Précisément, les infirmiers, les sage-femmes, les préparateurs en pharmacie, les médecins généralistes et les pharmaciens pensent en majorité que les pharmaciens sont les mieux informés sur les PE. Les pharmaciens et les infirmiers pensent respectivement que les pédiatres et les préparateurs en pharmacie sont également les mieux informés. Selon les pédiatres, les gynécologues sont les mieux informés.

Dans la catégorie « autre », l'**endocrinologue** a été le plus cité. En effet, quatre étudiants en santé, dix professionnels de santé et cinq participants du groupe citoyens l'ont ajouté comme étant un des professionnels de santé le mieux informé. L'endocrinologue a, lui, mentionné le pharmacien, le médecin généraliste, le gynécologue et le pédiatre comme professionnels les mieux informés. Les **chercheurs** ont été mentionnés par un étudiant en santé et trois professionnels de santé. Parmi les professionnels de santé, trois pensent qu'aucun n'est mieux informé, alors qu'une personne pense que les mieux informés sont les étudiants ou jeunes professionnels.

Le groupe citoyens a mentionné un allergologue, un oncologue, un naturopathe et deux fabricants de cosmétiques comme étant les mieux informés dans la catégorie « autre ».

Pour résumer, la majorité des participants a connaissance des PE mais ne se sent pas suffisamment informée. Selon le groupe santé, le pharmacien est le mieux informé alors que selon le groupe citoyens il s'agit du médecin généraliste. A part les pharmaciens, aucun professionnel de santé ne se définit comme étant le professionnel de santé le mieux informé sur les PE.

2.1.3. Partie 3 : Evaluation des connaissances générales sur les PE et présence dans les médicaments

Tableau XXIV : Fréquences effectuées sur les réponses à la question 14 selon chaque sous-groupe

	Étudiants en santé (n=36)	Professionnels de santé (n=78)	Paramédicaux (n=14)	Groupe citoyens (n=126)
Q14 : Connaissez-vous le fonctionnement des PE ?				
OUI n (%)	25 (69,4)	44 (56,4)	2 (14,3)	17 (13,5)
NON	11 (30,6)	34 (43,6)	12 (85,7)	109 (86,5)

Les paramédicaux (85,7%) et le groupe citoyens (86,5%) sont une majorité à affirmer ne pas connaître le fonctionnement des PE. A l'inverse, plus de la moitié des étudiants en santé (69,4%) et des professionnels de santé (56,4%) affirment le connaître (**Tableau XXIV**).

Parmi les personnes ayant affirmé connaître le mécanisme d'action des PE, la majorité des étudiants en santé (96,0%), des professionnels de santé (95,5%) et du groupe citoyens (94,1%) pense que les PE modifient le fonctionnement normal de notre système hormonal (**Figure 21**). Au moins 50% de chaque sous-groupe soit 68,0% des étudiants en santé, 52,3% des professionnels de santé, 50,0% des paramédicaux et 58,8% du groupe citoyens pensent que les PE bloquent les récepteurs cellulaires d'hormones naturellement présents dans l'organisme (**Figure 21**). Puis, 56,0% des étudiants en santé, 65,9% des professionnels de santé et 52,9% du groupe citoyens pensent qu'ils imitent le fonctionnement d'hormones naturellement présentes dans l'organisme (**Figure 21**).

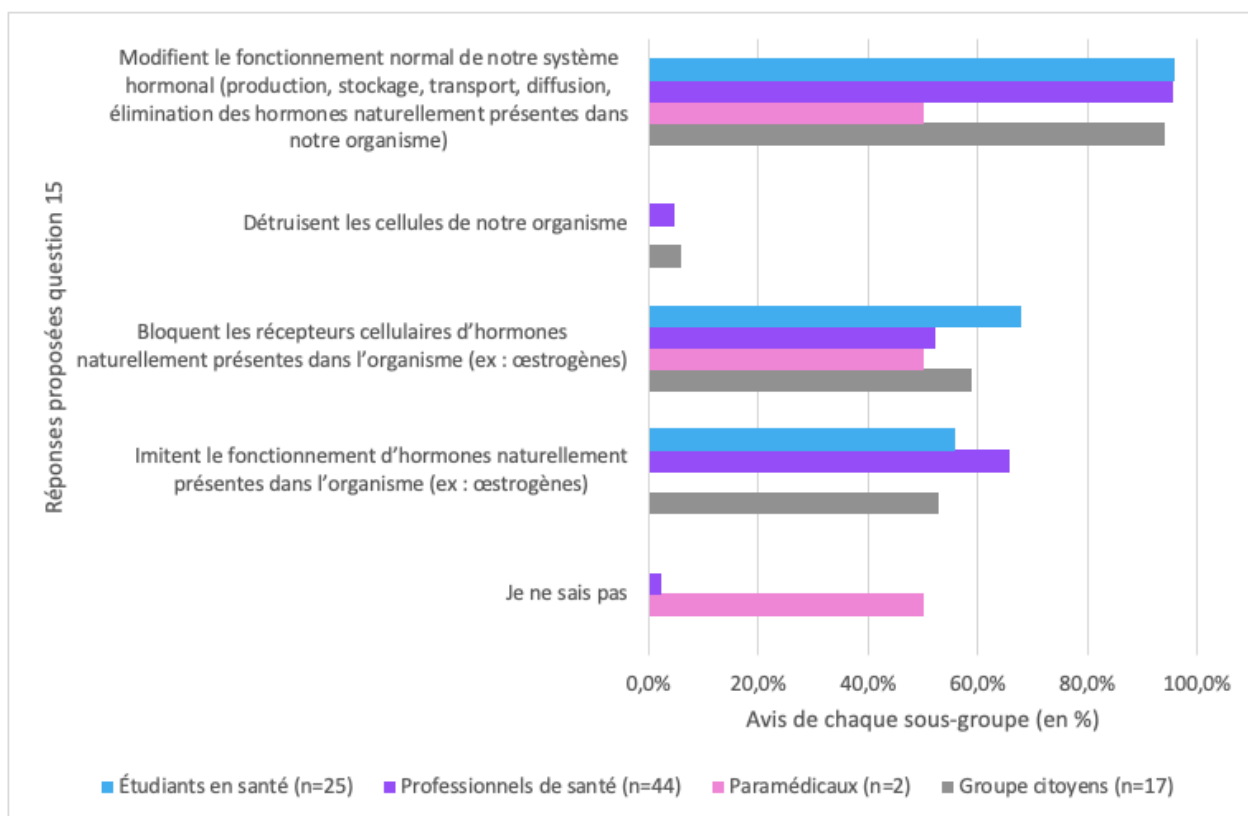


Figure 21 : Fonctionnement des PE selon les sous-groupes ayant affirmé le connaître (**question 15**)

Les réponses à la question 15 ont permis d'établir des scores pour chaque catégorie présente dans chaque sous-groupe. Le calcul des scores a été effectué de la façon suivante :

- trois bonnes réponses = 100/100
- une erreur (un oubli ou une réponse en plus) = 50/100
- deux erreurs (deux oublis ou deux réponses en plus) = 0/100

Pour résumer, le **Tableau XXV** illustre les scores moyens et écarts-types obtenus par chaque sous-groupe.

Tableau XXV : Moyennes et écarts-types des scores obtenus par les répondants ayant affirmé connaître le fonctionnement des PE (**question 15**)

	Étudiants en santé (n=25)	Professionnels de santé (n=44)	Paramédicaux (n=2)	Groupe citoyens (n=17)
Score Moyenne (SD)	60 (44,5)	57 (42,6)	25 (25)	50 (45,4)

Le sous-groupe des étudiants en santé est celui qui a le score moyen le plus élevé (60/100) avant les professionnels de santé (57/100), le groupe citoyens (50/100) et les paramédicaux (25/100)(**Tableau XXV**).

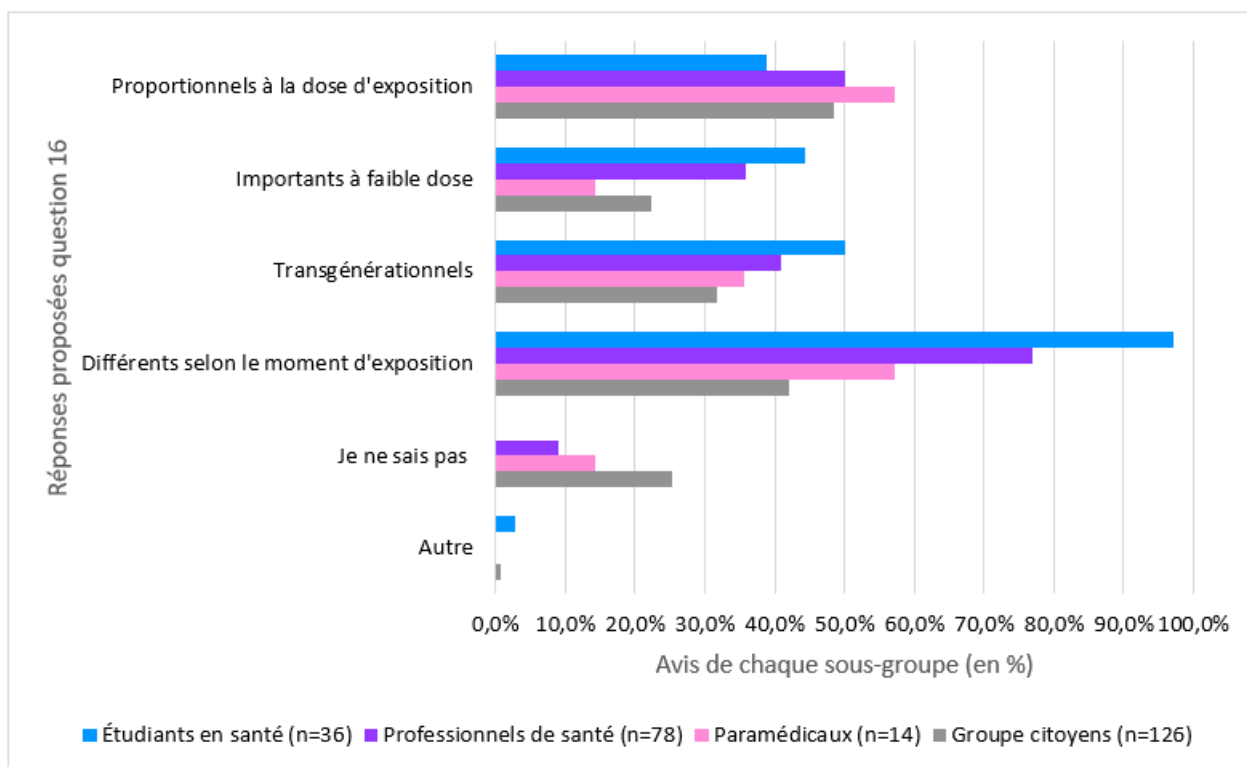


Figure 22 : Effets des PE selon la totalité des répondants (**question 16**)

S'agissant des effets des PE, la majorité des répondants affirmant ne pas les connaître fait partie du groupe citoyens (25,4%)(**Figure 22**). Concernant les autres réponses proposées à la question 16, chaque sous-groupe l'a sélectionné au moins une fois (**Figure 22**). Les étudiants en santé (97,2%) et les professionnels de santé (76,9%) sont une majorité à penser que les PE ont des effets différents selon le moment d'exposition (**Figure 22**). La majorité des paramédicaux (57,1%) pense que les PE ont des effets différents selon le moment d'exposition et qu'ils sont proportionnels à la dose d'exposition (**Figure 22**). La majorité des citoyens (48,4%) pense qu'ils sont proportionnels à la dose d'exposition (**Figure 22**).

De la même manière que pour la question 15, un score a été établi pour la question 16 en excluant les participants ayant dit qu'ils ne savaient pas (**Tableau XXVI**).

Tableau XXVI : Moyennes et écarts-types des scores obtenus par les répondants concernant les effets des PE (**question 16**)

	Étudiants en santé (n=36)	Professionnels de santé (n=71)	Paramédicaux (n=12)	Groupe citoyens (n=94)
Score Moyenne (SD)	36,5 (41,9)	23,2 (34,4)	12,5 (21,7)	12,8 (24,6)

Le sous-groupe étudiants en santé a obtenu le meilleur score moyen (36,5/100)(**Tableau XXVI**).

Tableau XXVII : Fréquences effectuées sur les réponses à la question 17 selon chaque sous-groupe

	Étudiants en santé (n=36)	Professionnels de santé (n=78)	Paramédicaux (n=14)	Groupe citoyens (n=126)
Q17 : D'après-vous les médicaments peuvent-ils contenir des PE (dans les excipients) ?				
OUI n (%)	34 (94,4)	69 (88,5)	10 (71,4)	110 (87,3)
NON	2 (5,6)	9 (11,5)	4 (28,6)	16 (12,7)

Par ailleurs, plus de 70% de chaque groupe soit 94,4% des étudiants en santé, 88,5% des professionnels de santé, 71,4% des paramédicaux et 87,3% du groupe citoyens pensent que les médicaments contiennent des PE parmi leurs excipients (**Tableau XXVII**). Cependant, une minorité : un étudiant en pharmacie et un en dentaire, quatre pharmaciens, trois préparateurs en pharmacie, un médecin généraliste, un endocrinologue, un technicien de laboratoire, un aide-soignant, un diététicien et un infirmier pensent que les médicaments ne contiennent pas de PE dans leurs excipients.

Pour résumer, les connaissances sur les mécanismes d'actions et les effets des PE divergent en fonction du statut. En effet, les étudiants en santé et les professionnels de santé ont des meilleures connaissances sur les PE comparées au groupe citoyens. Précisément, les étudiants en santé ont les meilleures connaissances tous groupes confondus. Cependant, le groupe citoyens obtient des meilleurs résultats que le groupe de paramédicaux. De manière générale, les mécanismes d'action sont mieux connus que les effets des PE même si ces connaissances restent limitées. Pour finir, la majorité des participants affirme que les médicaments peuvent contenir des PE dans leurs excipients.

2.1.4. Partie 4 : Expérience des citoyens, conseils et avis des professionnels de santé sur l'exposition des PE au quotidien et dans les médicaments

a) Résultats concernant le groupe citoyens

Tableau XXVIII : Fréquences effectuées sur les réponses à la question 18 selon le groupe citoyens

	Groupe citoyens (n=126)
Q18 : Avez-vous déjà eu des conseils d'un professionnel de santé pour limiter l'exposition aux PE dans votre quotidien ?	
OUI n (%)	10 (8,0%)
NON	16 (92,0%)

La majorité des répondants du groupe citoyens (92,0%) n'a jamais reçu de conseils de la part des professionnels de santé pour limiter leur exposition quotidienne aux PE (**Tableau XXVIII**).

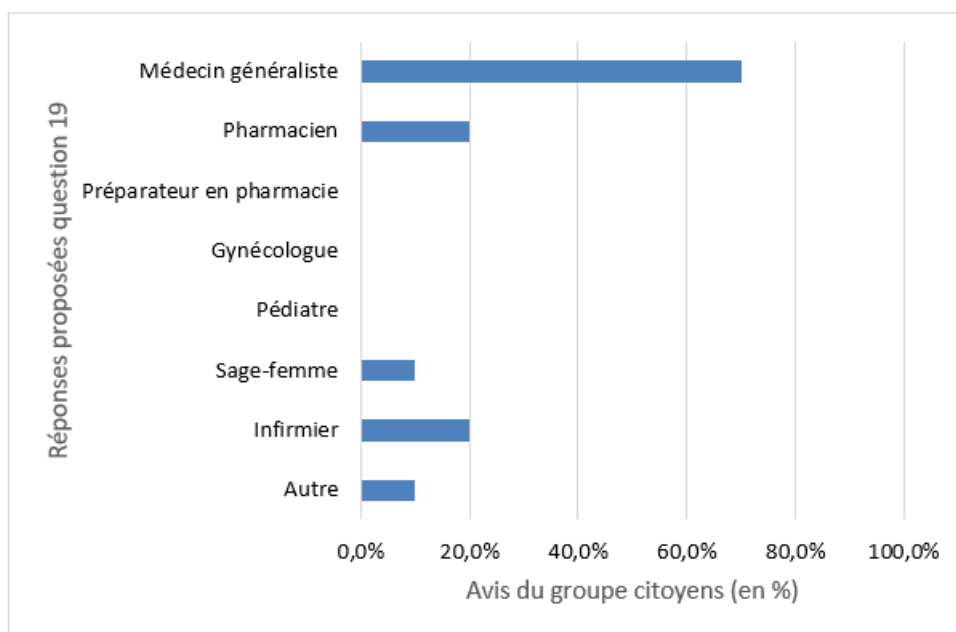


Figure 23 : Avis d'une partie du groupe citoyens sur les professionnels de santé leurs ayant prodigués des conseils sur les PE (**question 19**)

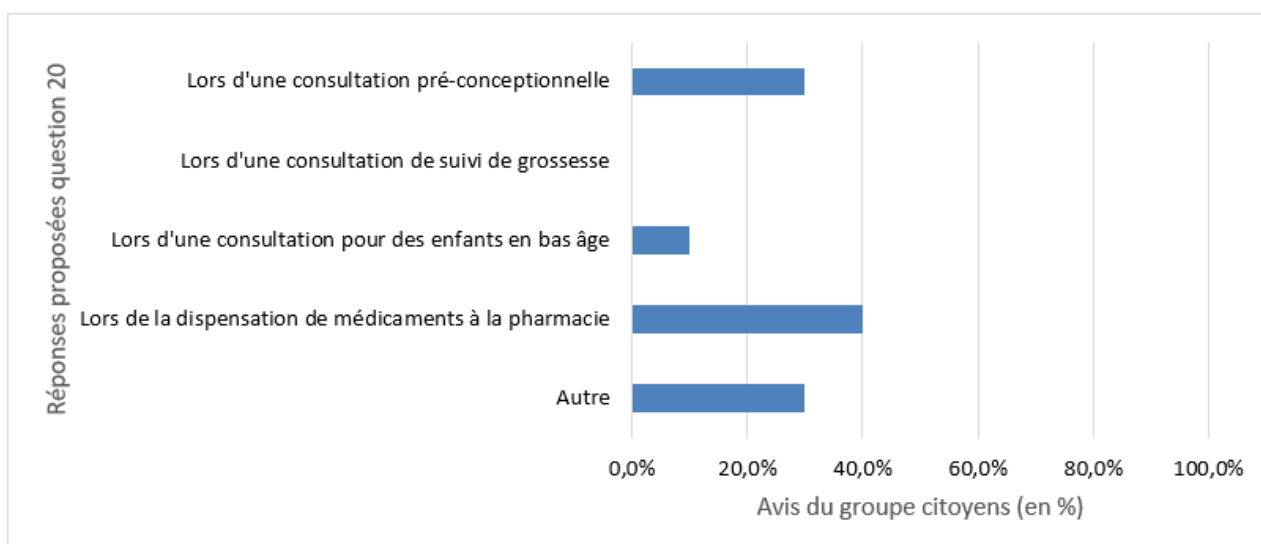


Figure 24 : Contexte(s) dans le(s)quel(s) le groupe citoyens a reçu des conseils sur les PE de la part des professionnels de santé (**question 20**)

Parmi les dix citoyens ayant reçu des conseils, 70,0% ont été donnés par un médecin généraliste (**Figure 23**). Ces conseils ont dans 40,0% des cas été donnés lors de la dispensation de médicaments à la pharmacie, dans 30,0% des cas lors d'une consultation pré-conceptionnelle et dans 10,0% des cas lors d'une consultation pour les enfants en bas âge. La catégorie « autre » mentionne des conseils délivrés lors d'une formation. Aucun professionnel de santé n'a prodigué de conseils à un répondant du groupe citoyens dans le cadre d'un suivi de grossesse (**Figure 24**).

b) Résultats concernant le groupe santé

Pour plus de lisibilité, nous traiterons les questions 22 et 23 dans un premier temps puis les questions 21 et 24.

Tableau XXIX : Fréquences effectuées sur les réponses à la question 22 des sous-groupes du groupe santé

	Étudiants en santé (n=36)	Professionnels de santé (n=78)	Paramédicaux (n=14)
Q22 : Conseillez-vous vos patient(e)s pour limiter leur(s) exposition(s) aux PE au quotidien ?			
OUI n (%)	11 (30,6)	21 (26,9)	1 (7,1)
NON	16 (44,4)	52 (66,7)	5 (35,7)
Je ne suis pas concerné(e)	9 (25,0)	5 (6,4)	8 (57,1)

La majorité des étudiants en santé (44,4%) et des professionnels de santé (66,7%) ne donne pas de conseils à leurs patients quant à l'exposition quotidienne aux PE alors que la majorité des paramédicaux (57,1%) ne se sent pas concernée (**Tableau XXIX**).

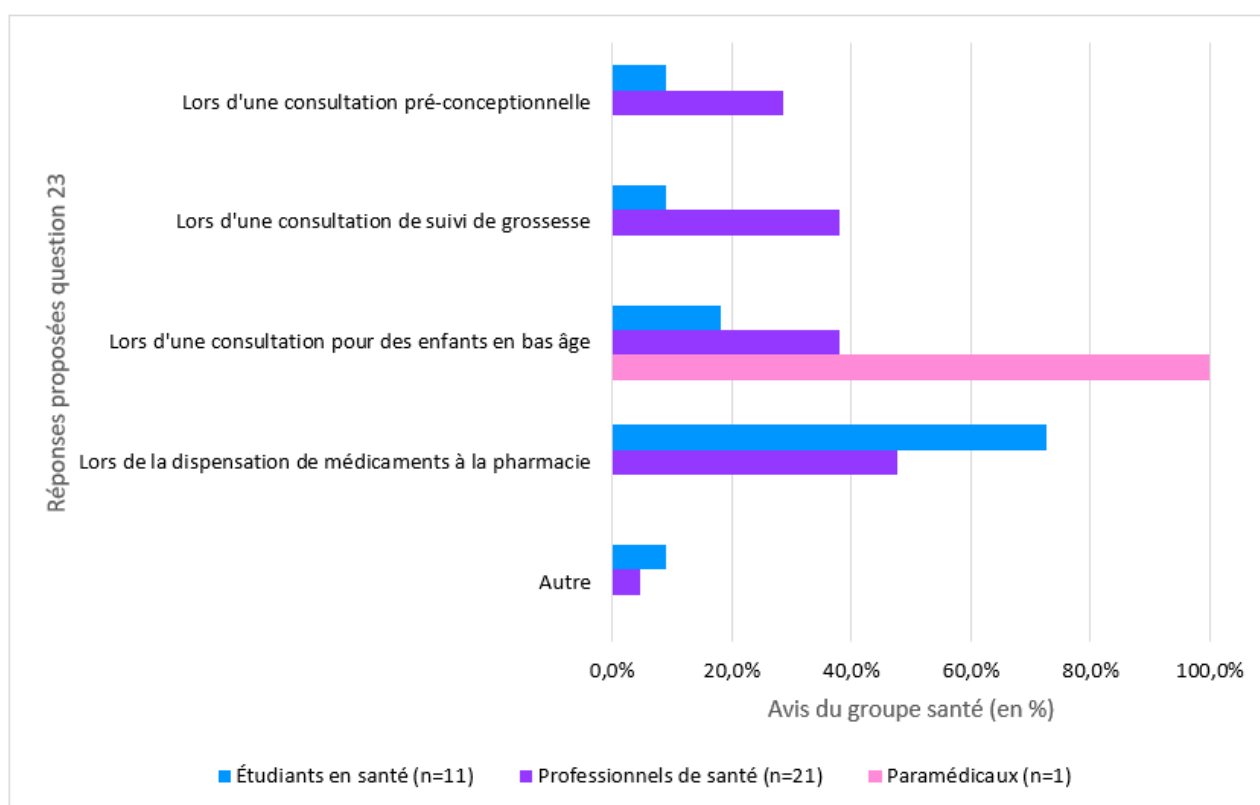


Figure 25 : Contexte(s) dans le(s)quel(s) le groupe santé a prodigué les conseils sur les PE (question 23)

Parmi les professionnels de santé ayant donné des conseils, ceux-ci ont dans la plupart des cas été donnés dans un contexte de dispensation ou de prescription de médicaments que ce soit pour les étudiants en santé (72,7%) ou les professionnels de santé (46,7%)(**Figure 25**). Concernant les paramédicaux, une infirmière a prodigué des conseils lors d'une consultation pédiatrique (**Figure 25**). La catégorie « autre » est représentée par un étudiant en santé (un infirmier) et deux professionnels de santé (un préparateur en pharmacie et un urgentiste) qui ont respectivement prodigué des conseils lors d'un entretien d'éducation thérapeutique, d'un conseil en cosmétique et lors d'une consultation générale (**Figure 25**).

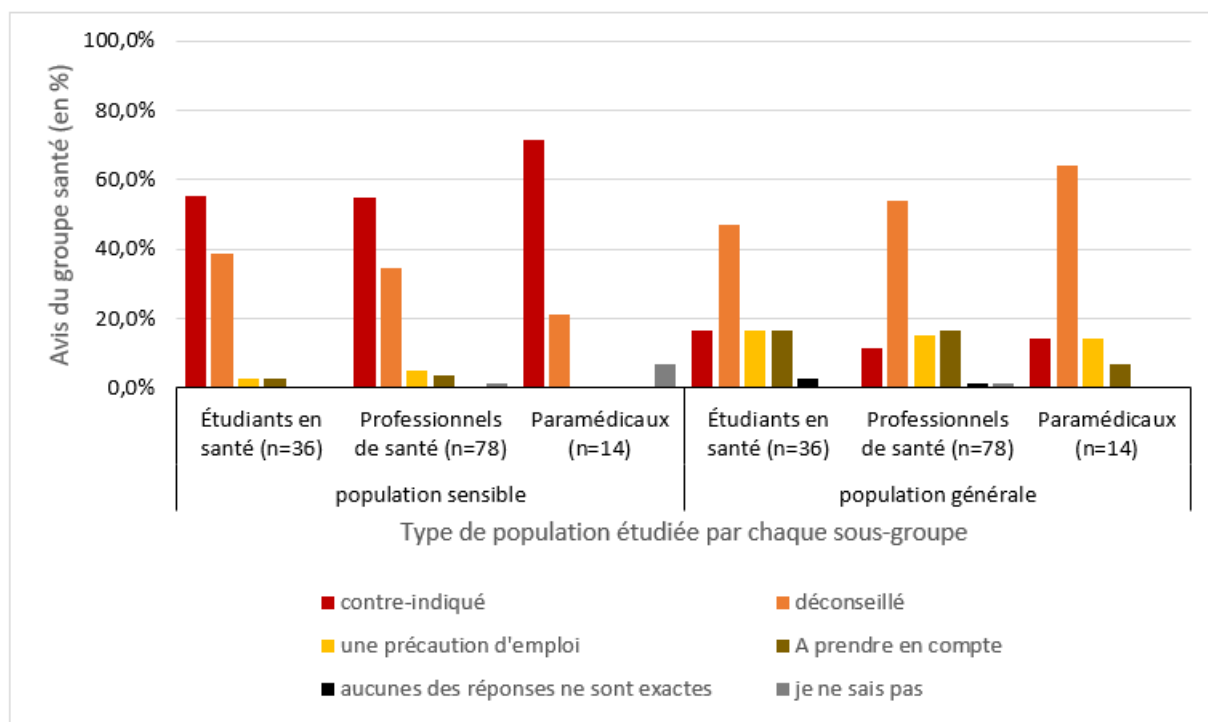


Figure 26 : Avis du groupe santé sur le niveau de dangerosité des PE selon le type de population (question 21)

La **Figure 26** illustre l'avis du groupe santé concernant la dangerosité des PE pour une population sensible (femme enceinte et enfants de moins de trois ans) et pour le reste de la population appelée « population générale » dans le graphique. Seuls un pneumologue pour la population générale et un pneumologue et un orthoptiste pour la population sensible disent ne pas connaître le niveau de dangerosité des PE (**Figure 26**). Concernant la population générale, les étudiants en santé (47,2%), les professionnels de santé (53,8%) et les paramédicaux (64,3%) pensent majoritairement que les PE sont déconseillés (**Figure 26**). Concernant la population sensible, les étudiants en santé (55,6%), les paramédicaux (71,4%) et les professionnels de santé (55,5%) pensent pour la plupart qu'ils sont contre-indiqués (**Figure 26**).

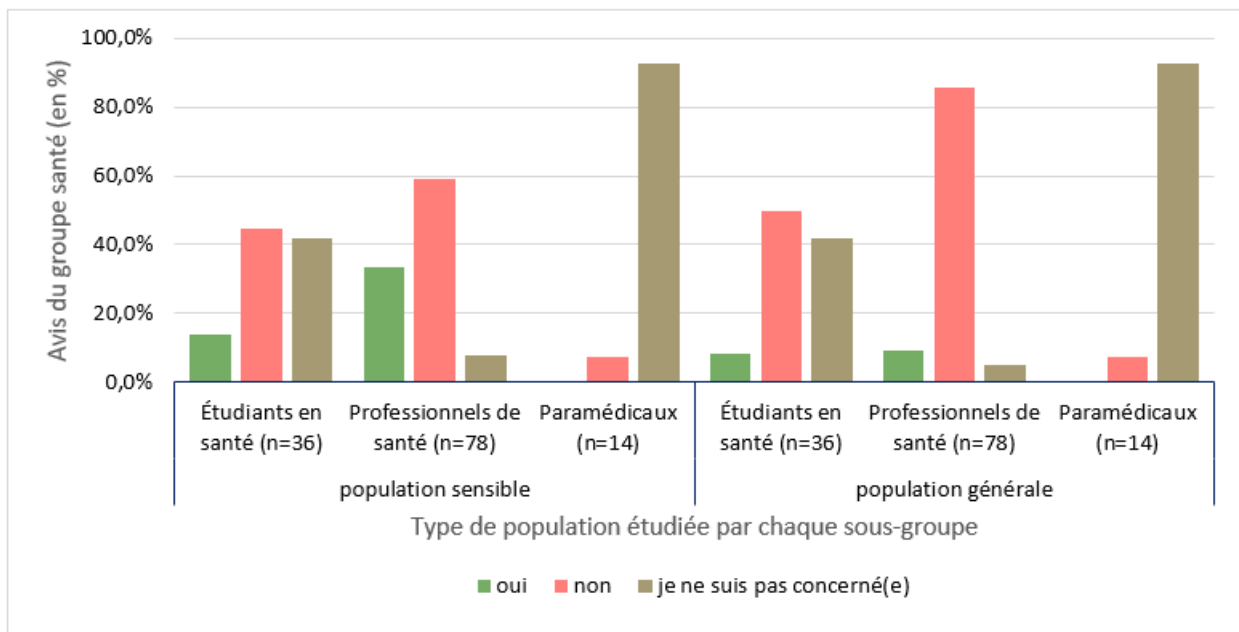


Figure 27 : Avis du groupe santé sur l'adaptation des conseils/prescriptions selon la présence de PE dans les médicaments en fonction du type de population (**question 24**)

S'agissant de l'adaptation des prescriptions et/ou conseils médicamenteux selon la présence de PE dans les médicaments, 59,0% des professionnels de santé ne les adaptent pas chez une population sensible contre 85,9% chez la population générale (**Figure 27**). Ainsi, 33,3% des professionnels de santé adaptent leurs conseils chez une population sensible contre 9,0% pour la population générale (**Figure 27**). Parmi les étudiants en santé 44,4% n'adaptent pas et 41,7% ne se sentent pas concernés par ces adaptations. Parmi les paramédicaux, 92,9% ne se sentent pas concernés que ce soit chez une population sensible ou générale (**Figure 27**).

Pour résumer, selon le groupe citoyens, les professionnels de santé sont très peu à leur donner des conseils concernant leur exposition quotidienne aux PE. Selon la majorité du groupe santé, les PE sont contre-indiqués chez la population sensible et déconseillés chez la population générale. Le groupe santé est une grande majorité à ne pas adapter ses conseils/prescriptions ou à ne pas se sentir concernée par la présence de PE dans les médicaments quelle que soit la population étudiée. Les étudiants en santé et les professionnels de santé sont néanmoins plus nombreux à adapter leurs prescriptions/conseils chez une population sensible plutôt que dans le reste de la population.

3. Discussion

Notre étude a montré que l'existence des PE est connue, que ce soit des experts du médicament, des experts de la santé humaine ou de la population générale. Néanmoins, personne ne se sent suffisamment informé, ce qui est problématique notamment pour les professionnels de santé dont un des rôles est la prévention auprès de leurs patients. En effet, les résultats montrent qu'aucun professionnel de santé ne se sent le mieux informé sur cette thématique, hormis les pharmaciens. L'endocrinologue, cité par plusieurs professionnels comme le mieux informé, ne se sent lui-même pas le mieux informé selon nos résultats. Ces résultats se reflètent dans ceux d'une enquête menée par l'Agence régionale de santé (ARS) Nouvelle Aquitaine en 2020 puisque les professionnels de santé interrogés ne se sentaient également pas ou peu informés sur les questions de santé environnementale alors qu'ils estimaient primordial d'informer leurs patients (390).

Pour évaluer les connaissances des répondants sur les PE, des questions ciblées sur leur(s) mécanisme(s) d'action et leur(s) effet(s) semblaient primordiales. Les PE modifient le fonctionnement normal de notre système hormonal, bloquent le fonctionnement des récepteurs hormonaux (effets antagonistes) et imitent le fonctionnement naturel hormonal (effet agoniste) sans détruire les cellules de notre organisme (**question 15**). La plupart des répondants de chaque sous-groupe a évoqué la modification du système hormonal. Ce résultat se rapproche de celui de l'étude de Pierre-Antoine Houssais qui a également évalué les connaissances de 228 professionnels de santé (gynécologues, sage-femmes, médecins généralistes) sur les PE (391). Par ailleurs, notre étude a montré que le mécanisme d'action complet des PE est moyennement connu par la plupart des répondants. Même si les étudiants en santé ont obtenu le meilleur score moyen (60/100), il s'agit également du sous-groupe ayant les scores les moins homogènes (SD = 44,5) par rapport aux autres. Concernant les effets des PE, ils sont importants à faible dose, transgénérationnels et différents selon le moment d'exposition (**question 16**). Les scores illustrent la connaissance partielle voire la méconnaissance de ces effets quel que soit le sous-groupe. Selon au moins 40% des répondants de chaque groupe, les effets des PE sont proportionnels à la dose d'exposition alors qu'il s'agissait de la réponse fautive. Même si l'étude prouve que le groupe citoyens ne connaît pas ou peu le mécanisme d'action des PE, ils restent plutôt informés sur les effets de ces PE notamment sur le fait qu'ils sont différents selon le moment d'exposition. Cela peut susciter chez les parents des questions quant à l'exposition aux PE durant la grossesse et durant l'enfance.

Afin d'évaluer l'impact de ces connaissances sur la prise en charge thérapeutique des populations sensibles nous avons interrogé le groupe citoyens et le groupe santé. Cela a permis d'avoir des avis de patients quant aux conseils délivrés par les professionnels de santé ou paramédicaux face à la réalité de la pratique professionnelle. Les résultats ont montré que la plupart des répondants du groupe citoyens et du groupe santé affirment que les médicaments peuvent contenir des PE dans leurs excipients. Les citoyens ont été très peu à recevoir des conseils de la part des professionnels de santé face à leurs expositions quotidiennes aux PE. Dans ces rares cas, les conseils ont été donnés en majorité par des médecins généralistes, les professionnels de santé que le citoyen a défini comme les mieux informés sur les PE. Concernant le groupe santé, les professionnels de santé pensent que les PE sont déconseillés dans la population générale et contre-indiqués chez une femme enceinte ou un enfant de moins de trois ans.

Pour autant, la majorité ne prodigue pas de conseils quant à l'exposition des PE au quotidien et n'adapte pas leurs prescriptions chez une population sensible ou ne se sent pas concernée du tout par cette problématique. Là encore, un parallèle avec la thèse citée précédemment est intéressant puisque près de 74% des professionnels interrogés ne prodiguaient pas de conseils à leurs patients à cause, dans 94% des cas, d'un manque de formation. Il aurait été intéressant d'interroger les raisons de cette non-adaptation dans notre étude, afin de faire un parallèle des réponses observées.

Cette étude a également révélé des connaissances plus importantes des étudiants en santé par rapport aux professionnels de santé ou aux paramédicaux. L'importance de la formation initiale a été illustrée dans le mémoire de sage-femme d'Othilie Tréguier (392). Elle a récemment étudié le niveau de connaissances en santé environnementale de 283 étudiants en maïeutique de toute la France. Selon son étude, 58% d'entre eux ont reçu une formation en lien avec cette thématique, et leurs connaissances étaient significativement meilleures que ceux n'ayant pas reçu de formation. On peut donc supposer que les étudiants en santé ayant participé à notre étude ont reçu plus d'enseignements sur les PE que les professionnels de santé en activité.

En effet, dans le cadre du PNSE 4, les formations et informations à destination des professionnels de santé, des personnes travaillant en contact avec les PE, du grand public constituent un axe de prévention majeur (393).

Par exemple, la région grand Est propose une formation en ligne autour des PE et risques chimiques autour de la périnatalité et l'enfance à destination des médecins généralistes, des pédiatres, des endocrinologues, des gynécologues-obstétriciens, des infirmier.e.s et des sage-femmes (394). Un diplôme Inter-Université (DIU) consacré à la Santé Environnementale pour les professionnels de santé et les étudiants a été créé dans les Universités de Bordeaux, Poitiers et Limoges. Les premières formations ont démarré fin 2018 (394). Au niveau régional, dans le cadre du plan régional de santé de la région de Nouvelle Aquitaine, deux formations gratuites et ouvertes à tous ont déjà été proposées concernant la santé environnementale (395).

Notre étude comporte néanmoins certaines limites importantes à discuter. Le questionnaire utilisé pour cette étude a été réalisé de toutes pièces puisqu'aucun questionnaire standardisé n'a été trouvé dans la littérature. Celui-ci a été uniquement validé par le directeur de thèse avant sa diffusion. Par ailleurs, l'analyse des résultats a été biaisée notamment par la faible taille de l'échantillon d'étude et surtout la disparité entre chaque groupe et sous-groupe même si celle-ci a permis d'avoir l'avis d'une grande variété de professionnels de santé. Nous avons d'ailleurs privilégié une étude observationnelle plutôt que statistique au vu du faible échantillon.

Quatrième partie : Discussion, conclusion générale et perspectives

Cette dernière partie a pour but d'établir une discussion et une conclusion générale des deux études menées durant cette thèse, mais surtout d'ouvrir notre travail sur de nouvelles perspectives de recherches.

Les PE sont omniprésents dans notre environnement et possèdent des mécanismes et effets difficiles à identifier de manière exhaustive. Les effets à faibles doses, cocktails, bioaccumulables, transgénérationnels et les multiples voies d'exposition rendent ces substances préoccupantes pour la santé humaine, animale et environnementale.

S'agissant de la santé humaine, nous avons vu que les œstrogènes et ses récepteurs sont essentiels à la reproduction, au fonctionnement placentaire, au développement fœtal et aux fonctions vitales. L'étude des différentes voies d'exposition a mis en évidence la toxicocinétique orale, cutanée, placentaire et dans le lait maternel des parabènes. L'étude des cohortes a confirmé l'importante imprégnation aux parabènes des femmes enceintes et des enfants. Ces effets PE œstrogéniques et/ou anti-œstrogéniques sont documentés et témoignent de l'impact nocif sur le développement fœtal et la croissance des enfants. Si cette thèse s'est concentrée sur les effets des parabènes sur les femmes enceintes et les enfants, leur impact sur la santé masculine et notamment la qualité de la spermatogénèse n'est pas négligeable (396).

Les interrogations de 2011 autour de la présence de parabènes dans les médicaments et la réglementation floue dans ce domaine ont été le point de départ de notre questionnement sur la prise en compte des PE dans les médicaments, au même titre que dans l'alimentation ou dans les produits cosmétiques. L'étude de la présence des parabènes dans les thérapeutiques destinées aux femmes enceintes et aux enfants est un exemple de l'existence des PE dans les médicaments surtout destinés aux voies orale et cutanée, médicaments souvent même recommandés en première intention. Parmi les sept parabènes présents dans les médicaments, tous sont retrouvés dans les listes d'identification des PE. Nous avons montré que les PP/PPS et MP/MPS sont les plus utilisés. Selon l'EMA, les mélanges PP/PPS et MP/MPS sont présents dans les médicaments à des concentrations comprises entre 0,015 et 0,2% pour le MP et entre 0,02% et 0,06% pour le PP ce qui correspondrait respectivement à une exposition de 2,8 mg/kg/jour et 1 mg/kg/jour pour un patient de 50 kg (117). L'EFSA a fixé une DJA pour la somme des esters éthyliques et méthyliques égale à 10 mg/kg/jour. Cette DJA n'a pas été attribuée au PP à cause des effets PE sur les hormones sexuelles (118). Le PP n'est d'ailleurs plus autorisé dans l'alimentation humaine ni animale explicitement à cause de ses effets PE (118)(119). Malgré ces preuves accablantes, il s'agit aujourd'hui d'un sujet dont on ne parle pas ou peu dans l'étude de la balance bénéfique/risque lors de la formulation ou de l'utilisation d'un médicament notamment chez les populations les plus à risques. Les parabènes ne sont pas les seuls PE à être pointés du doigt dans les médicaments, il y a également le colorant dioxyde de titane (E171) d'ailleurs interdit en Europe dans l'alimentation depuis le 7 août 2022 à cause de ses effets PE et génotoxiques (397) mais également les phtalates également préoccupants à cause de leurs effets PE et de leur omniprésence dans les médicaments et dispositifs médicaux (55).

Dans ce contexte, l'homogénéisation de la réglementation paraît primordiale. La question ne semble pas être de limiter la présence de ces substances dans les médicaments, mais plutôt de les interdire compte tenu de leurs effets cocktail, à faible dose et de leur présence dans divers domaines. Cependant, changer la formulation des médicaments nécessite de nombreuses étapes et des moyens financiers. Si les excipients problématiques deviennent interdits, la population se retrouvera privée de certains médicaments. Il conviendrait alors d'agir au cas par cas, en priorisant les médicaments indiqués pour des pathologies non graves et à destination des populations les plus sensibles. En particulier dans le cas de la formulation de nouveaux médicaments, la dimension PE devrait faire partie du choix des excipients.

Le rôle des professionnels de santé devient alors central en attendant l'action des autorités de santé. Chaque professionnel peut faire de la prévention que ce soit par exemple en distribuant des brochures de sensibilisation (**Annexe 6**), en évoquant le sujet lors de la dispensation de médicaments, lors des cours de préparation à l'accouchement et à la parentalité, en conseillant des produits d'hygiène pour le bébé, en substituant un médicament sans parabènes, en conseillant des applications (Yuka®, Quelcosmetic®, Incibeauty®, Pharmapocket®) pour faciliter l'identification de substances préoccupantes dans l'alimentation et les produits cosmétiques. Depuis avril 2024, l'application SCAN4CHEM s'inscrivant dans la réglementation REACH permet aux consommateurs de scanner des denrées alimentaires, textiles, meubles, jouets, couches, voitures, vélo... et de faire une demande pour savoir si les produits contiennent des « substances extrêmement préoccupantes » (398). Cependant, s'il s'agit de mélanges ou d'aliments, les informations obligatoires à fournir concernent seulement les emballages ou contenants alimentaires. Cette application est, à notre connaissance, la première prenant en compte des produits du domaine pharmaceutique.

Notre enquête de terrain a montré que le pharmacien d'officine se sentait le plus informé sur cette problématique. Il est en effet le professionnel de santé le plus accessible, sans rendez-vous et confronté en même temps aux conseils pharmaceutiques, cosmétologiques et alimentaires. Son rôle paraît donc essentiel dans la prévention de l'exposition des PE. Les occasions d'aborder ce sujet sont également multiples : lors de la dispensation d'une ordonnance, lors d'un conseil en parapharmacie, lors d'un conseil de complément alimentaire, lors d'un entretien pharmaceutique chez la femme enceinte (399), lors de la dispensation d'un tire-lait et de conseils sur l'allaitement.

Enfin, l'enjeu majeur aujourd'hui semble être de continuer de former les professionnels de santé mais également de sensibiliser la population générale à adopter au quotidien des gestes pour limiter son exposition aux PE. Du côté des autorités de santé, l'identification des substances problématiques et leurs effets sur la santé semblent être des priorités avant de permettre leur interdiction.

Bibliographie

1. Hotchkiss AK, Rider CV, Blystone CR, et al. Fifteen Years after "Wingspread"—Environmental Endocrine Disruptors and Human and Wildlife Health : Where We are Today and Where We Need to Go. *Toxicol Sci.* oct 2008,105(2),235-59.
2. Office français de la biodiversité. Les perturbateurs endocriniens, un enjeu majeur pour l'environnement et la santé [Internet]. [cité 25 mai 2024]. Disponible sur: <https://professionnels.ofb.fr/fr/node/1397>
3. Ministère de la transition écologique et de la cohésion des territoires. Le plan national santé environnement (PNSE) [Internet]. [cité 25 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/plan-national-sante-environnement-pnse>
4. Ministère de la Transition Écologique et de la Cohésion des Territoires. Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens [Internet]. [cité 16 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/strategie-nationale-sur-perturbateurs-endocriniens>
5. Santé publique France. Les 1000 premiers jours [Internet]. [cité 25 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/la-sante-a-tout-age/la-sante-a-tout-age/les-1000-premiers-jours>
6. UFC Que Choisir. Produits cosmétiques - Les fiches des molécules toxiques à éviter [Internet]. 2022 [cité 25 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/decryptage-produits-cosmetiques-les-fiches-des-molecules-toxiques-a-eviter-n2019/>
7. UFC Que Choisir. Produits cosmétiques - Les fiches des molécules toxiques à éviter [Internet]. 2022 [cité 25 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/decryptage-produits-cosmetiques-les-fiches-des-molecules-toxiques-a-eviter-n2019/>
8. Santé Publique France. Imprégnation de la population française par les parabènes : Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. [cité 12 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-parabenes-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>
9. Benkimoun,P. Des parabènes présents dans 400 médicaments. *Le Monde.fr* [Internet]. 23 mai 2011 [cité 25 mai 2024]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/planete/article/2011/05/23/des-parabenes-presents-dans-400-medicaments_1525948_3244.html
10. INRS. Dossier perturbateurs endocriniens [Internet]. 2021 [cité 25 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/definition-mecanismes-action.html>
11. William F. Young, Jr. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. 2022 [cité 25 mai 2024]. Fonction endocrinienne. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-metaboliques/biologie-du-systeme-hormonal/fonction-endocrinienne>
12. Allain P. Communications intercellulaires [Internet]. *Pharmacorama.* 2024 [cité 6 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-generalite/communications-intercellulaires/>
13. Canon F. Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - Synthèse et libération [Internet]. 2016 [cité 1 sept 2023]. Disponible sur: <https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/2b1.html>

14. William F. Young, Jr. Édition professionnelle du Manuel MSD. [Internet]. 2023 [cité 19 févr 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>
15. Nagwa. Glande pituitaire. [Internet]. [cité 7 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.nagwa.com/fr/explainers/510153659461/>
16. John D. Carmichael. Édition professionnelle du Manuel Merck. Introduction aux troubles pituitaires - Troubles endocriniens et métaboliques. [Internet]. 2023 [cité 25 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/pathologies-hypophysaires/introduction-aux-troubles-pituitaires>
17. Bessaguet F, Suteau V, Desmoulière A. Les glandes corticosurrénales. Actual Pharm. 1 févr 2024, 63(633), 57-61.
18. Häggström M, Richfield D. Diagram of the pathways of human steroidogenesis. [Internet]. 2014 [cité 25 mai 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hormone_st%C3%A9ro%C3%AFdienne&oldid=191685886
19. Yaşar P, Ayaz G, User SD, et al. Molecular mechanism of estrogen–estrogen receptor signaling. Reprod Med Biol. 5 déc 2016, 16(1), 4-20.
20. Thiebaut Charlene. Modalités de régulation d'ERα36 et leurs conséquences sur la physiopathologie de la glande mammaire. 2019 [Thèse de doctorat]. [Faculté des Sciences de Technologies 54506 Vandoeuvre-lès-Nancy]. Université de Lorraine, 344 p.
21. Carolyn Hammer, Fabien Giroux. Le placenta. [Internet]. [cité 25 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.ottawahospital.on.ca/fr/documents/2017/01/the-placenta-for-health-professionals-webfr.pdf/#:~:text=Le%20placenta%20assume%20un%20grand,la%20protection%20et%20l'immunit>
22. Raul Artal-Mittelmark. Manuels MSD pour le grand public. [Internet]. 2021 [cité 6 avr 2024]. Stades du développement du fœtus. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/grossesse-normale/stades-du-d%C3%A9veloppement-du-f%C5%93tus>
23. Bessaguet F, Desmoulière A. Physiologie de la grossesse. Actual Pharm. 1 sept 2023, 62(628), 18-21.
24. Dr Kara-Zaitri M.A. Modifications biologiques et hormonales au cours de la grossesse [Internet]. 2021 [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.dr-karazaitri-ma.net/obstetrique/diagnostic-et-surveillance-de-la-grossesse/modifications-biologiques-et-hormonales-au-cours-de-la-grossesse/>
25. Georgescu T. The role of maternal hormones in regulating autonomic functions during pregnancy. J Neuroendocrinol. 2023, 35(12), 14 p.
26. Gingrich J, et al. Placenta disrupted: endocrine disrupting chemicals and pregnancy. Trends Endocrinol Metab TEM. juill 2020, 31(7), 508-24.
27. Santé publique France. Que sont les perturbateurs endocriniens? [Internet]. 2022 [cité 25 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/que-sont-les-perturbateurs-endocriniens>
28. Darde T. Identification et classification de composés reprotoxiques par des approches de toxicogénomique prédictive. 2018 [Thèse de doctorat]. Université de Rennes. 293 p.

29. Foucart Stéphane. La seconde mort de l'alchimiste Paracelse. Le Monde.fr [Internet]. 11 avr 2013 [cité 26 mai 2024]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sciences/article/2013/04/11/la-seconde-mort-de-l-alchimiste-paracelse_3158427_1650684.html
30. EFSA. Courbe dose-réponse non monotone. Définition [Internet]. [cité 8 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/glossary/non-monotonic-dose-response-curve>
31. Vandenberg LN. Non-Monotonic Dose Responses in Studies of Endocrine Disrupting Chemicals: Bisphenol a as a Case Study. Dose-Response. 1 avr 2014, 12(2), 18 p.
32. Les perturbateurs endocriniens - Parlons en. Seuil toxicologique des substances - Perturbateurs endocriniens [Internet]. [cité 15 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.perturbateurendocrinien.fr/pour-aller-plus-loin/debat-scientifique-seuil-toxicologique/>
33. Gillot L. Perturbateurs endocriniens, une évaluation bien empoisonnante... Sesame. 2017, 1(1), 24-8.
34. Cara G. « L'effet cocktail » des perturbateurs endocriniens mieux compris [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2021 [cité 1 oct 2023]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/leffet-cocktail-des-perturbateurs-endocriniens-mieux-compris/41920/>
35. Delfosse V, Dendele B, Huet T, et al. Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds. Nat Commun. 3 sept 2015, 6, 10 p.
36. INCa. Cancer Environnement. [Internet]. [cité 14 avr 2024]. Polluants organiques persistants et effets sur la santé. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/polluants-organiques-persistants-pop/>
37. INCa. Polychlorobiphényles et effets sur la santé [Internet]. 2022 [cité 15 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/polychlorobiphényles-pcb/>
38. Collomb A, Gauchet JY, Lagarde C. Perturbateurs neuroendocriniens et maladies émergentes. 2015. 240 p.
39. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. Endocr Rev. déc 2015, 36(6), 1-150.
40. Fénichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N. The history of Distilbène® (Diethylstilbestrol) told to grandchildren – the transgenerational effect. Ann Endocrinol. 1 juill 2015, 76(3), 253-259.
41. Demeneix B. Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection. mars 2019, 132 p.
42. Fenichel P, Brucker-Davis F, Chevalier N. Perturbateurs endocriniens – Reproduction et cancers hormono-dépendants. Presse Médicale. 1 janv 2016, 45(1), 63-72.
43. Dutta S, Sengupta P, Bagchi S. Reproductive toxicity of combined effects of endocrine disruptors on human reproduction. Front Cell Dev Biol. 12 mai 2023, 11, 22 p.
44. Cannarella R, Gül M, Rambhatla A, Agarwal A. Temporal decline of sperm concentration: role of endocrine disruptors. Endocrine. janv 2023, 79(1), 1-16.
45. Les perturbateurs endocriniens, une menace pour le développement du cerveau. Le Monde.fr [Internet]. [cité 26 mai 2024]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/planete/article/2017/03/07/les-perturbateurs-endocriniens-une-menace-pour-le-developpement-du-cerveau_5090679_3244.html

46. Portal E. Thyroïde et neurodéveloppement gestationnel : quand les perturbateurs endocriniens s'en mêlent. 2023, 186 p.
47. Desbiolles Alice, Gaillot Julie. Perturbateurs endocriniens - Etat des lieux et connaissances. INCa. juill 2019, 12 p.
48. Chevallier Laurent, Nocart Nicolas, Weissmann Ragnar. Guide info - Perturbateurs endocriniens - pour les professionnels de santé. juin 2021, 17 p.
49. Melchior Aurélie. écoconso. [Internet]. 2020 [cité 8 déc 2023]. Liste des perturbateurs endocriniens : où les trouver et quels effets? Disponible sur: <https://www.ecoconso.be/fr/content/liste-des-perturbateurs-endocriniens-ou-les-trouver-et-quels-effets>
50. ANSES. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Bisphénol A. [Internet]. 2017 [cité 15 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/bisph%C3%A9nol>
51. Pelch K, Wolffe T, Reade A et al. PFAS-Tox Database [Internet]. [cité 15 mars 2024]. Disponible sur: <https://pfastoxdatabase.org/>
52. INCa. Cancer Environnement. [Internet]. [cité 15 mars 2024]. Hydrocarbures aromatiques polycycliques et effets sur la santé. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/hydrocarbures-aromatiques-polycycliques-hap/>
53. INCa. Cancer Environnement. [Internet]. [cité 15 mars 2024]. Parabènes et effets sur la santé. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/parabenes/>
54. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. Listes de produits pesticides susceptibles de contenir des substances perturbatrices endocriniennes. [Internet]. [cité 15 mars 2024]. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/listes-de-produits-pesticides-susceptibles-de-contenir-des-substances-perturbatrices-endocriniennes>
55. Santé Publique France. Imprégnation de la population française par les phtalates : Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. [cité 15 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/documents/rapport-synthese/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-phtalates-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016>
56. EFSA. Retardateurs de flamme bromés [Internet]. 2023 [cité 15 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/brominated-flame-retardants>
57. INCa. Retardateurs de flamme et effets sur la santé [Internet]. 2022 [cité 15 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/retardateurs-de-flamme/>
58. REACH. Outils pour la prévention. Autorisation d'utilisation [Internet]. [cité 28 mars 2024]. Disponible sur: https://www.prc.cnrs.fr/reach/fr/use_authorisation.html
59. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (CE) n°1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 (REACH). déc 18, 2006, 849 p.
60. ECHA. Comprendre le CLP [Internet]. [cité 28 mars 2024]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/regulations/clp/understanding-clp>

61. INRS. Classification et étiquetage des produits chimiques. Comprendre le système d'étiquetage des produits chimiques - Risques [Internet]. [cité 28 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/classification-etiquetage-produits-chimiques/comprendre-systemes-etiquetage-produits-chimiques.html>
62. ECHA. Nouvelles classes de danger en 2023 [Internet]. [cité 9 févr 2024]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/new-hazard-classes-2023>
63. INRS. De nouvelles règles d'étiquetage pour certains produits chimiques - Actualité [Internet]. [cité 28 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/actualites/nouvelles-regles-etiquetage-produits-chimiques-preoccupants-sante-environnement.html>
64. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (UE) n° 528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides. mai 22, 2012, 123 p.
65. Processus de définition de critères scientifiques pour identifier les perturbateurs endocriniens - Commission européenne [Internet]. 2018 [cité 14 mars 2024]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/endocrine-disruptors/process-set-scientific-criteria_en
66. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (CE) n°1107/2009 du Parlement européen et du Conseil du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques et abrogeant les directives 79/117/CEE et 91/414/CEE du Conseil. oct 21, 2009, 50 p.
67. Ministère de l'économie des finances et de la souveraineté industrielle et numérique. Les produits phytopharmaceutiques à la loupe [Internet]. [cité 28 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/les-produits-phytopharmaceutiques-la-loupe>
68. Ministère de la transition écologique et de la cohésion des territoires. Produits biocides. [Internet]. [cité 28 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/produits-biocides>
69. TEDX - The Endocrine Disruption Exchange - Founder: Theo Colborn. [Internet]. [cité 12 juin 2024]. Disponible sur: <https://endocrinedisruption.org/about-tedx/theo-colborn-ph.d.-president/>
70. TEDX - The Endocrine Disruption Exchange - TEDX List. [Internet]. [cité 26 févr 2024]. Disponible sur: <https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list>
71. The ED Lists | Endocrine Disruptor List [Internet]. [cité 8 oct 2023]. Disponible sur: <https://edlists.org/the-ed-lists>
72. Substances identified as endocrine disruptors at EU level | Endocrine Disruptor List I [Internet]. [cité 26 févr 2024]. Disponible sur: <https://edlists.org/the-ed-lists/list-i-substances-identified-as-endocrine-disruptors-by-the-eu>
73. Substances under evaluation for endocrine disruption under an EU legislation | Endocrine Disruptor List II [Internet]. [cité 26 févr 2024]. Disponible sur: <https://edlists.org/the-ed-lists/list-ii-substances-under-eu-investigation-endocrine-disruption>
74. Substances considered, by the evaluating National Authority, to have endocrine disrupting properties | Endocrine Disruptor List III [Internet]. [cité 26 févr 2024]. Disponible sur: <https://edlists.org/the-ed-lists/list-iii-substances-identified-as-endocrine-disruptors-by-participating-national-authorities>

75. ECHA. Member States plan to evaluate 28 substances in 2024-2026 [Internet]. 2024 [cité 28 mars 2024]. Disponible sur: https://echa.europa.eu/fr/view-article/-/journal_content/title/echa-weekly-20-march-2024
76. SIN LIST. Perturbateurs endocriniens [Internet]. 2023 [cité 28 mars 2024]. Disponible sur: <https://sinlist.chemsec.org/endocrine-disruptors/>
77. ANSES. Élaboration d'une liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur activité endocrine potentielle Méthode d'identification et stratégie de priorisation pour l'évaluation [Internet]. [cité 26 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2019SA0179Anx-1.pdf>
78. EASIS [Internet]. [cité 28 mars 2024]. Disponible sur: <https://easis.jrc.ec.europa.eu/>
79. DEDUCT | Database of Endocrine Disrupting chemicals and their Toxicity profiles [Internet]. [cité 25 oct 2023]. Disponible sur: <https://cb.imsc.res.in/deduct/>
80. EMA. Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use'. nov 2019, 29 p.
81. Sigma-Aldrich. CAS 99-96-7 | pHBA [Internet]. [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.sigmaaldrich.com/RE/fr/search/99-96-7?focus=products&page=1&perpage=30&sort=relevance&term=99-96-7&type=product>
82. Peterson, G., Rasmussen, D. Study on enhancing the endocrine disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals, DHI Water and Environment. 2007, 252 p.
83. Sigma-Aldrich. CAS 99-76-3 | Methylparaben [Internet]. [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: https://www.sigmaaldrich.com/RE/fr/search/99-76-3?focus=products&page=1&perpage=30&sort=relevance&term=99-76-3&type=cas_number
84. Sigma-Aldrich. CAS 120-47-8 | Ethylparaben [Internet]. [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: https://www.sigmaaldrich.com/RE/fr/search/120-47-8?focus=products&page=1&perpage=30&sort=relevance&term=120-47-8&type=cas_number
85. Sigma-Aldrich. CAS 94-13-3 | Propyl 4-hydroxybenzoate [Internet]. [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.sigmaaldrich.com/RE/fr/search/propyl-4-hydroxybenzoate?focus=products&page=1&perpage=30&sort=relevance&term=propyl%204-hydroxybenzoate&type=product>
86. Sigma-Aldrich. CAS 94-26-8 | Butyl 4-hydroxybenzoate [Internet]. [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: https://www.sigmaaldrich.com/RE/fr/search/94-26-8?focus=products&page=1&perpage=30&sort=relevance&term=94-26-8&type=cas_number
87. CAS REGISTRY | CAS [Internet]. [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.cas.org/fr/cas-data/cas-registry>
88. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. London: Pharmaceutical press, 2009, 917 p.
89. Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, et al. Concentrations of parabens in human breast tumours. J Appl Toxicol JAT. 2004, 24(1), 5-13.
90. Routledge EJ, Parker J, Odum J, et al. Some Alkyl Hydroxy Benzoate Preservatives (Parabens) Are Estrogenic. Toxicol Appl Pharmacol. 1 nov 1998, 153(1), 12-9.

91. Sun L, Yu T, Guo J, et al. The estrogenicity of methylparaben and ethylparaben at doses close to the acceptable daily intake in immature Sprague-Dawley rats. *Sci Rep.* 28 avr 2016, 6, 9 p.
92. Pugazhendhi D, Pope GS, Darbre PD. Oestrogenic activity of p-hydroxybenzoic acid (common metabolite of paraben esters) and methylparaben in human breast cancer cell lines. *J Appl Toxicol JAT.* 2005, 25(4), 301-9.
93. Engeli RT, Rohrer SR, Vuorinen A, et al. Interference of Paraben Compounds with Estrogen Metabolism by Inhibition of 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenases. *Int J Mol Sci.* 19 sept 2017, 18(9), 13 p.
94. EFSA | Toxicocinétique [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/glossary/toxicokinetics>
95. Moos RK, Angerer J, Dierkes G, et al. Metabolism and elimination of methyl, iso- and n-butyl paraben in human urine after single oral dosage. *Arch Toxicol.* nov 2016, 90(11), 2699-709.
96. Shin MY, Shin C, Choi JW, et al. Pharmacokinetic profile of propyl paraben in humans after oral administration. *Environ Int.* 1 sept 2019, 130, 9 p.
97. Ye X, Bishop AM, Reidy JA, et al. Parabens as urinary biomarkers of exposure in humans. *Environ Health Perspect.* déc 2006, 114(12), 1843-6.
98. Matwiejczuk N, Galicka A, Brzóska MM. Review of the safety of application of cosmetic products containing parabens. *J Appl Toxicol JAT.* janv 2020, 40(1), 176-210.
99. Shin MY, Choi JW, Lee S, et al. Pharmacokinetics of transdermal methyl-, ethyl-, and propylparaben in humans following single dermal administration. *Chemosphere.* 1 janv 2023, 310, 8 p.
100. Andersen MHG, Zuri G, Knudsen LE, Mathiesen L. Transport placentaire des parabènes étudié à l'aide d'un modèle de perfusion humaine *ex vivo*. *Placenta.* 1 nov 2021, 115, 121-8.
101. Towers CV, Terry PD, Lewis D, et al. Transplacental passage of antimicrobial paraben preservatives. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* nov 2015, 25(6), 604-7.
102. Philippat C, Heude B, Botton J, et al. Prenatal Exposure to Select Phthalates and Phenols and Associations with Fetal and Placental Weight among Male Births in the EDEN Cohort (France). *Environ Health Perspect.* janv 2019, 127(1), 8 p.
103. Yi DY, Kim SY. Human Breast Milk Composition and Function in Human Health: From Nutritional Components to Microbiome and MicroRNAs. *Nutrients.* sept 2021, 13(9), 11 p.
104. Dualde P, Pardo O, Corpas-Burgos F, et al. Biomonitoring of parabens in human milk and estimated daily intake for breastfed infants. *Chemosphere.* 1 févr 2020, 240, 10 p.
105. Fisher M, MacPherson S, Braun JM, et al. Paraben Concentrations in Maternal Urine and Breast Milk and Its Association with Personal Care Product Use. *Environ Sci Technol.* 4 avr 2017, 51(7), 4009-17.
106. Heude B, Forhan A, Slama R, et al. Cohort Profile: The EDEN mother-child cohort on the prenatal and early postnatal determinants of child health and development. *Int J Epidemiol.* 1 avr 2016, 45(2), 353-63.
107. INSERM. Parabènes - Exposition des populations [Internet]. 2011 [cité 24 févr 2024]. Disponible sur: https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/Chapitre_56.html#c56-tab56.I
108. Rouillon S, Dupuis A, Albouy-Llaty M, et al. Exposition aux parabènes pendant la grossesse : dosage dans les urines de femmes enceintes de la cohorte française EDDS. *Toxicol Anal Clin.* 1 juin 2018, 30(2, Supplement)S42, 1 p.

109. La Cohorte SEPAGES - Cohorte Sepages [Internet]. [cité 3 avr 2024]. Disponible sur: <https://cohortesepages.fr/fr>
110. Rolland M, Lyon-Caen S, Sakhi AK, et al. Exposure to phenols during pregnancy and the first year of life in a new type of couple-child cohort relying on repeated urine biospecimens. *Environ Int.* 1 juin 2020, 139, 13 p.
111. Methyl 4-hydroxybenzoate 100.002.532 | Active REACH registrations - ECHA CHEM [Internet]. [cité 25 avr 2024]. Disponible sur: <https://chem.echa.europa.eu/100.002.532/dossier-list/reach/dossiers/active?searchText=99-76-3>
112. Ethyl 4-hydroxybenzoate 100.004.000 | Overview - ECHA CHEM [Internet]. [cité 25 avr 2024]. Disponible sur: <https://chem.echa.europa.eu/100.004.000/overview?searchText=120-47-8>
113. Propyl 4-hydroxybenzoate 100.002.098 | Active REACH registrations - ECHA CHEM [Internet]. [cité 25 avr 2024]. Disponible sur: <https://chem.echa.europa.eu/100.002.098/dossier-list/reach/dossiers/active?searchText=94-13-3&pageIndex=1>
114. Butyl 4-hydroxybenzoate 100.002.108 | Overview - ECHA CHEM [Internet]. [cité 25 avr 2024]. Disponible sur: <https://chem.echa.europa.eu/100.002.108/overview?searchText=94-26-8>
115. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (UE) N° 1004/2014 de la commission - du 18 septembre 2014 - modifiant l'annexe V du règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques. sept 18, 14, 4 p.
116. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (CE) n°1333/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 sur les additifs alimentaires. déc 16, 2008, 18 p.
117. EMA. Utilisation du méthyl- et du propylparabène comme excipients dans les médicaments humains à usage oral - Orientation scientifique [Internet]. [cité 2 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/use-methyl-propylparaben-excipients-human-medicinal-products-oral-use-scientific-guideline>
118. Journal officiel de l'Union européenne. Directive 2006/52/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 juillet 2006 modifiant la directive 95/2/CE concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants et la directive 94/35/CE concernant les édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires. juill 5, 2006, 13 p.
119. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement d'exécution (UE) 2017/ 1145 de la commission - du 8 juin 2017 - relatif au retrait du marché de certains additifs pour l'alimentation animale autorisés au titre des directives du Conseil 70/ 524/ CEE et 82/ 471/ CEE, et abrogeant les dispositions obsolètes autorisant ces additifs. juin 8, 2017, 22 p.
120. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (UE) n ° 358/2014 de la Commission du 9 avril 2014 modifiant les annexes II et V du règlement (CE) n ° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques. avr 9, 2014, 5 p.
121. DGCCRF. Allégations « sans » dans les produits cosmétiques: précisions des autorités de contrôle [Internet]. [cité 3 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/allegations-sans-dans-les-produits-cosmetiques-precisions-des-autorites-de-controle>
122. Article R5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000018776547/2018-07-01

123. Étiquetage et notice des médicaments à usage humain | EUR-Lex [Internet]. [cité 25 avr 2024]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=LEGISSUM%3A132006>
124. Assemblée nationale. Texte adopté n° 654 - Proposition de loi visant à interdire l'utilisation des phtalates, des parabènes et des alkylphénols [Internet]. [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.assemblee-nationale.fr/13/ta/ta0654.asp>
125. Yvan Lachaud. 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 2 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.assemblee-nationale.fr/13/rapports/r3306.asp>
126. Thériaque [Internet]. [cité 10 oct 2023]. Disponible sur: https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php
127. Chartier Aurélien. Perturbateurs endocriniens dans les médicaments : Etat des lieux en officine [Thèse de doctorat : pharmacie]. Université de Poitiers, 2023.
128. VIDAL [Internet]. [cité 27 juin 2023]. Les différentes formes de médicaments. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formes-medicament.html>
129. Sadeghipour F. Cours de 2ème année de Master en Pharmacie - Préparation des médicaments en petites quantités (gels, crèmes, pommades). 7p.
130. Coulm B. La consommation médicamenteuse en cours de grossesse en France. Sages-Femmes. 1 janv 2022, 21(1), 35-8.
131. Deruelle P, Sentilhes L, Ghesquière L, et al. Consensus formalisé d'experts du Collège national des gynécologues et obstétriciens français : prise en charge des nausées et vomissements gravidiques et de l'hyperémèse gravidique. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. 1 nov 2022, 50(11), 700-711.
132. Fejzo M, Rocha N, Cimino I, et al. GDF15 linked to maternal risk of nausea and vomiting during pregnancy. Nature. janv 2024, 625(7996), 760-7.
133. Coulm B. Prise en charge médicamenteuse des nausées et des vomissements gravidiques. mars 2021, 4 p.
134. Lindblad AJ, Koppula S. Le gingembre contre la nausée et les vomissements de la grossesse. Can Fam Physician. févr 2016,62(2), 76-7.
135. Coulm,B. Nausées et vomissements gravidiques: quelle place pour l'ondansétron? Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. 16 sept 2021, 49(12), 947-50.
136. CRAT. Antiémétiques - Grossesse [Internet]. 2021 [cité 29 févr 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/3593/>
137. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - DONORMYL 15 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62382724&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>
138. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - DONORMYL 15 mg, comprimé effervescent sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67103299&typedoc=R>

139. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - CARIBAN 10 mg/10 mg, gélule à libération modifiée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61447165&typedoc=R>
140. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - NAUSICALM, sirop - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63137902&typedoc=R>
141. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - VOGALENE 0,1 %, solution buvable en flacon - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66745607&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>
142. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - VOGALENE 10 mg/1 ml, solution injectable en ampoule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61264153&typedoc=R>
143. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - VOGALENE LYOC 7,5 mg, lyophilisat oral - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68318931&typedoc=R>
144. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - VOGALENE 5 mg, suppositoire sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63610522&typedoc=R#RcpIndicTherap>
145. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - VOGALENE 15 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69503737&typedoc=R>
146. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - PRIMPERAN 0,1 %, solution buvable édulcorée au cyclamate de sodium et à la saccharine sodique - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68968199&typedoc=R>
147. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - METOCLOPRAMIDE VIATRIS 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63076709&typedoc=R>
148. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ZOPHREN 4 mg, lyophilisat oral - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61187301&typedoc=R>
149. Croizier O. Quelle est la prise en charge médicamenteuse du RGO au cours de la grossesse? [Internet]. 2015 [cité 20 sept 2023]. Disponible sur: http://www.bichat-larib.com/revue.presse/revue.presse.resume.affichage.php?numero_etudiant=&numero_resume=740
150. Battu C. Troubles digestifs et grossesse. Actual Pharm. nov 2015, 54(550), 19-22.
151. Clere N. Prise en charge officinale des maux bénins durant la grossesse. Actual Pharm. 1 févr 2019, 58(583), 41-3.
152. CRAT. Reflux gastro-oesophagien - Grossesse et allaitement [Internet]. 2020 [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: https://www.le-crat.fr/spip.php?page=article&id_article=1049

153. Blin A. Reflux gastro-œsophagien et grossesse. Actual Pharm. 1 sept 2023, 62(628), 55-6.
154. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - GAVISCON, suspension buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 21 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66116589&typedoc=R>
155. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - GAVISCON MENTHE, comprimé à croquer - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67557241&typedoc=R>
156. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - XOLAAM, suspension buvable en flacon - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64795700&typedoc=R>
157. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - MAALOX MAUX D'ESTOMAC HYDROXYDE D'ALUMINIUM/HYDROXYDE DE MAGNESIUM 460 mg/400 mg FRUITS ROUGES, suspension buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=R&specid=69545939>
158. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - MOXYDAR, suspension buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63798152&typedoc=R>
159. ANSM. Résumé des caractéristiques du Produit - NEUTRICID, suspension buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 26 mars 2024]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0330688.htm>
160. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - PHOSPHALUGEL, suspension buvable en sachet dose - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61421786&typedoc=R>
161. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ROCGEL 1,2 g, suspension buvable en sachet-dose - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65836776&typedoc=R>
162. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - POLYSILANE UPSA, gel oral en tube - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63103939&typedoc=R>
163. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - POLYSILANE UPSA, gel oral en sachet-dose - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69242130&typedoc=R>
164. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - PEPSANE, gel buvable en sachet-dose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61391268&typedoc=R>
165. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ESOMEPRAZOLE ARROW 20 mg, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 26 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63344872&typedoc=R>

166. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - INEXIUM 20 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64578892&typedoc=R>
167. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - INEXIUM 10 mg, granulés gastro-résistants pour suspension buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63451237&typedoc=R>
168. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - OMEPRAZOLE SANDOZ 20 mg, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62943125&typedoc=R>
169. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - MOPRALPRO 20 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62044256&typedoc=R>
170. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - LANSOPRAZOLE EVOLUGEN 30 mg, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61090941&typedoc=R>
171. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - LANSOPRAZOLE VIATRIS 30 mg, comprimé orodispersible - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62367067&typedoc=R>
172. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - FAMOTIDINE EG 40 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67557907&typedoc=R>
173. VIDAL - Constipation et grossesse. [Internet]. 2024 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/constipation-adulte/grossesse.html>
174. Bérard A, Abbas-Chorfa F, Kassai B, et al. The French Pregnancy Cohort: Medication use during pregnancy in the French population. PLoS ONE. 17 juill 2019, 14(7), 18 p.
175. VIDAL - Comment réagir lorsqu'on est constipé? [Internet]. 2024 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/constipation-adulte/que-faire.html>
176. CRAT. Laxatifs: grossesse et allaitement [Internet]. 2023 [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: http://www.le-crat.fr/spip.php?page=article&id_article=10
177. CRAT. Psyllium. [Internet]. 2023 [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: lecrat.fr/8756/?print=pdf
178. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - SPAGULAX SANS SUCRE, poudre effervescente pour suspension buvable en sachet-dose - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 26 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67437758&typedoc=R>
179. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - SPAGULAX MUCILAGE PUR, granulés en sachet dose - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 26 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64854611&typedoc=R>

180. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - PSYLIA, poudre effervescente pour suspension buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 26 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68520477&typedoc=R>
181. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - NORMACOL LAVEMENT ADULTES, solution rectale, récipient unidose - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: [Résumé des caractéristiques du produit - NORMACOL LAVEMENT ADULTES, solution rectale, récipient unidose - Base de données publique des médicaments \(medicaments.gouv.fr\)](#)
182. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - NORMAFIBE 62 g/100 g, granulés enrobés en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69973822&typedoc=R>
183. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - MACROGOL 4000 VIATRIS 10 g, poudre pour solution buvable en sachet-dose - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 26 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66460615&typedoc=R>
184. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - FORLAX 10 g, poudre pour solution buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69298346&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>
185. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - TRANSIPEG 5,9 g, poudre pour solution buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 26 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66948867&typedoc=R>
186. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - MOVICOL, poudre pour solution buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 26 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60885246&typedoc=R>
187. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - LACTULOSE BIOGARAN 66,5 %, solution buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62608575&typedoc=R>
188. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - DUPHALAC 66,5 POUR CENT, solution buvable en flacon - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62729121&typedoc=R>
189. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - IMPORTAL 10 g, poudre pour solution buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66100784&typedoc=R>
190. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - SORBITOL DELALANDE 5 g, poudre pour solution buvable en sachet-dose - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 26 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67851645&typedoc=R>
191. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - MICROLAX SORBITOL CITRATE ET LAURILSULFOACETATE DE SODIUM, solution rectale en récipient unidose - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 26 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67904304&typedoc=R>

192. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - LANSOYL FRAMBOISE, gel oral en pot - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65515642&typedoc=R>
193. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - MELAXOSE, pâte orale en pot - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=R&specid=69429411>
194. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - TRANSULOSE, gelée orale en pot - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68158028&typedoc=R>
195. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - SENE DE BELLOC, mélange de plantes pour tisane, sachets-dose - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64230811&typedoc=R>
196. CRAT Ispaghul - Grossesse [Internet]. 2023 [cité 5 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/8734/>
197. CRAT Sterculia - Grossesse [Internet]. 2023 [cité 5 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/8720/>
198. VIDAL - Les traitements de la constipation chez l'adulte. [Internet]. 2023 [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/constipation-adulte/traitements.html>
199. Battu C. Les affections ORL chez la femme enceinte. Actual Pharm. 1 nov 2015, 54(550), 27-9.
200. Marvin P. Fried. Manuels MSD pour le grand public. Rhinite - Troubles du nez, de la gorge et de l'oreille. [Internet]. 2024 [cité 25 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-nez,-de-la-gorge-et-de-l-oreille/troubles-du-nez-et-des-sinus/rhinite>
201. AMELI. Rhinopharyngite ou rhume de l'adulte : que faire ? [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rhinopharyngite-adulte/que-faire-quand-consulter>
202. CRAT. Rhinite - Grossesse [Internet]. 2021 [cité 25 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/4993/>
203. Inserm. Rhinite allergique. [Internet]. [cité 6 juin 2024]. · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/rhinite-allergique/>
204. VIDAL. PHYSIODOSE sol sérum physiologique - Parapharmacie. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/physiodose-sol-serum-physiologique-66767.html>
205. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ACTISOUFRE, solution pour pulvérisation nasale/buccale en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67928230&typedoc=R>
206. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - CETIRIZINE BIOGARAN 10 mg/ml, solution buvable en gouttes - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65361703&typedoc=R>
207. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - CETIRIZINE ARROW 10 mg/ml, solution buvable en gouttes - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66255336&typedoc=R>

208. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ZYRTEC 10 mg/ml, solution buvable en gouttes - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65016707&typedoc=R>
209. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - CETIRIZINE VIATRIS CONSEIL 10 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=R&specid=62437067>
210. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ALAIGIX ALLERGIE CETIRIZINE 10 mg, comprimé à sucer sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64367347&typedoc=R>
211. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - LEVOCETIRIZINE TEVA 5 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: [Résumé des caractéristiques du produit - LEVOCETIRIZINE TEVA 5 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments \(medicaments.gouv.fr\)](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64367347&typedoc=R)
212. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - DESLORATADINE BIOGARAN 0,5 mg/mL, solution buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62676761&typedoc=R>
213. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - DESLORATADINE SUN 5 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68686709&typedoc=R>
214. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - LORATADINE TEVA 10 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61010258&typedoc=R>
215. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - TELFAST 180 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63361640&typedoc=R>
216. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ALAIGIX RHINITE ALLERGIQUE CROMOGLICATE DE SODIUM 2 %, solution pour pulvérisation nasale - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60568235&typedoc=R>
217. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ALLERGODIL 0,127 mg/dose, solution pour pulvérisation nasale - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68576006&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>
218. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65832411&typedoc=R>

219. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - MOMETASONE SANDOZ 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63609769&typedoc=R>
220. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ATROVENT ADULTES 0,5 mg/2 ml, solution pour inhalation par nébuliseur en récipient unidose - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61267669&typedoc=R>
221. CRAT. Antihistaminiques H1 - Grossesse [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/3647/?print=print>
222. CRAT. Cromogliclate de sodium - Grossesse [Internet]. 2021 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/4745/>
223. CRAT. Azélastine - Grossesse [Internet]. 2021 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/4986/>
224. CRAT. Tixocortol - Grossesse [Internet]. 2021 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/5082/>
225. CRAT. Mométasone - Grossesse [Internet]. 2023 [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/8128/>
226. CRAT. Corticoïdes - Grossesse [Internet]. 2021 [cité 26 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/5009/>
227. ANSM. Actualité - Rhume, nez qui coule, nez bouché? Attention : l'utilisation des vasoconstricteurs expose à des risques, soyez vigilants! [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/rhume-nez-qui-coule-nez-bouche-attention-lutilisation-des-vasoconstricteurs-expose-a-des-risques-soyez-vigilants>
228. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - AMBROXOL VIATRIS CONSEIL 0,6 %, solution buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61119492&typedoc=R>
229. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - SURBRONC EXPECTORANT AMBROXOL SANS SUCRE, solution buvable édulcorée au sucralose - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=R&specid=64292987>
230. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - MUXOL, solution buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61641907&typedoc=R>
231. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - SURBRONC EXPECTORANT AMBROXOL 30 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63628253&typedoc=R>

232. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - FLUIMUCIL EXPECTORANT ACETYLCYSTEINE 2 % ADULTES SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à la saccharine sodique, au cyclamate de sodium et au sucralose - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 21 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67096723&typedoc=R>
233. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - EXOMUC 200 mg, granulés pour usage oral en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 21 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68906735&typedoc=R>
234. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - NEO-CODION ADULTES, sirop - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63010787&typedoc=R>
235. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - PADERYL 0,1 POUR CENT, sirop - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62582924&typedoc=R>
236. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - NEO-CODION, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65282348&typedoc=R#RcpIndicTherap>
237. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - PADERYL 19,5 mg, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60811833&typedoc=R>
238. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - TUSSISEDAL, sirop - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66770973&typedoc=R>
239. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - TUSSIDANE 30 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60133432&typedoc=R>
240. CRAT. Antitussifs / Fluidifiants bronchiques – Grossesse [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/11851/?print=print>
241. CRAT. Ambroxol – Grossesse [Internet]. 2021 [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/4713/>
242. CRAT. N-Acétylcystéine – Grossesse [Internet]. 2021 [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/4702/>
243. CRAT. Codéine – Grossesse [Internet]. 2021 [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/4478/>
244. CRAT. Dextrométhorphanne – Grossesse [Internet]. 2021 [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/4695/>
245. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - HELICIDINE 10 POUR CENT SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol liquide - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 21 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61404858&typedoc=R>

246. Soutou B, Aractingi S. Dermatoses de la grossesse. Rev Médecine Interne. 1 mars 2015, 36(3), 198-202.
247. Thomas M. Ruenger. Édition professionnelle du Manuel MSD. Dermatitis atopique (eczéma) - Troubles dermatologiques. [Internet]. 2024 [cité 4 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/dermatite/dermatite-atopique-eczema>
248. VIDAL. Recommandations Dermatitis atopique de l'adulte. [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dermatite-atopique-de-l-adulte-2731.html>
249. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - GLYCEROL/VASELINE/PARAFFINE PIERRE FABRE SANTE 15 %/8 %/2 %, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66306898&typedoc=R>
250. VIDAL. DEXERYL DM crème - Parapharmacie [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/dexeryl-dm-creme-200844.html>
251. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - LOCAPRED 0,1 %, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61243216&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>
252. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - LOCATOP 0,1 %, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62294181&typedoc=R>
253. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - TRIDESONIT 0,05 POUR CENT, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65055507&typedoc=R>
254. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - BETNEVAL LOTION 0,1 %, émulsion pour application cutanée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60805638&typedoc=R>
255. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - BETAMETHASONE BIOGARAN 0,05 %, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63566111&typedoc=R>
256. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - NERISONE, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67945482&typedoc=R>
257. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - EPITOPIC 0,05 POUR CENT, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63588061&typedoc=R>
258. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - FLIXOVATE 0,05 %, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65796011&typedoc=R>
259. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - LOCOID 0,1 %, émulsion fluide pour application locale - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63947112&typedoc=R>

260. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - LOCOID 0,1 %, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66841235&typedoc=R>
261. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - EFFICORT HYDROPHILE 0,127 %, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65891566&typedoc=R>
262. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - EFFICORT LIPOPHILE 0,127 %, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60252422&typedoc=R>
263. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - LOCOID, crème épaisse pour application locale - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67369944&typedoc=R>
264. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - LOCOID, pommade - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60676481&typedoc=R>
265. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - DIPROLENE 0,05 %, pommade - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69337589&typedoc=R>
266. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - CLARELUX 500 microgrammes/g, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63339576&typedoc=R>
267. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - DERMOVAL 0,05 %, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61777782&typedoc=R>
268. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - CLARELUX 500 microgrammes/g, mousse pour application cutanée en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60021312&typedoc=R>
269. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - DERMOVAL, gel - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60097833&typedoc=R>
270. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - CLOBEX 500 microgrammes/g, shampooing - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69724301&typedoc=R>
271. CRAT. Désonide - Grossesse [Internet]. 2021 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/5170/>
272. CRAT. Bétaméthasone - Grossesse [Internet]. 2021 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/5016/>

273. CRAT. Diflucortolone – Grossesse [Internet]. 2021 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/5027/>
274. CRAT. Difluprednate – Grossesse [Internet]. 2021 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/5033/>
275. CRAT. Hydrocortisone – Grossesse [Internet]. 2021 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/5077/>
276. CRAT. Clobétasol – Grossesse [Internet]. 2021 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/5165/>
277. CRAT. Fluticasone – Grossesse [Internet]. 2023 [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/8107/>
278. Oluwatosin Goje. Édition professionnelle du Manuel MSD. Vaginite candidosique - Gynécologie et obstétrique. [Internet]. 2024 [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gynécologie-et-obstétrique/vaginite-cervicite-et-maladie-pelvienne-inflammatoire/vaginite-candidosique>
279. Disha T, Haque F. Prevalence and Risk Factors of Vulvovaginal Candidosis during Pregnancy: A Review. Infect Dis Obstet Gynecol. 20 juill 2022, 2022, 14 p.
280. CRAT. Antifongiques vulvo-vaginaux – Grossesse [Internet]. 2023 [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/10185/>
281. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - MYCOHYDRALIN, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=6777579&typedoc=R>
282. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - MYCOHYDRALIN 500 mg, comprimé vaginal - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=R&specid=68001621>
283. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - MYCOHYDRALIN 500 mg, capsule vaginale - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60070359&typedoc=R>
284. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - MONAZOL 2 %, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: [Résumé des caractéristiques du produit - MONAZOL 2 %, crème - Base de données publique des médicaments \(medicaments.gouv.fr\)](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66726382&typedoc=R)
285. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - MONAZOL, ovule - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66726382&typedoc=R>
286. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - CANDAZOL 300 mg, ovule - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: [Résumé des caractéristiques du produit - CANDAZOL 300 mg, ovule - Base de données publique des médicaments \(medicaments.gouv.fr\)](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66751033&typedoc=R)
287. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ECONAZOLE EG 1 %, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66751033&typedoc=R>

288. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ECONAZOLE EG 1 %, émulsion pour application cutanée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66625604&typedoc=R#RcpIndicTherap>
289. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ECONAZOLE VIATRIS 1 %, poudre pour application cutanée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69511634&typedoc=R#RcpIndicTherap>
290. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ECONAZOLE SANDOZ L.P. 150 mg, ovule à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64767722&typedoc=R#RcpIndicTherap>
291. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - LOMEXIN 2 %, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63987103&typedoc=R>
292. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - LOMEXIN 600 mg, capsule molle vaginale - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=R&specid=69960586>
293. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - FAZOL, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65894808&typedoc=R>
294. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - FAZOL 2 POUR CENT, émulsion fluide pour application locale - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69947902&typedoc=R#RcpIndicTherap>
295. ANSM. Résumé des caractéristiques du Produit - Fazol poudre 2% [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0285804.htm>
296. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - TROSYD, crème dermatologique - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69571802&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>
297. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - GYNO TROSYD 300 mg, ovule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67466927&typedoc=R>
298. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - TRIFLUCAN 40 mg/ml, poudre pour suspension buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64983143&typedoc=R>
299. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - FLUCONAZOLE VIATRIS 200 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62451405&typedoc=R>
300. CRAT. Clotrimazole - Grossesse [Internet]. 2023 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/10189/>

301. CRAT. Sertaconazole - Grossesse [Internet]. 2023 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/10312/>
302. CRAT. Econazole - Grossesse [Internet]. 2023 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/10272/>
303. CRAT. Fenticonazole - Grossesse [Internet]. 2023 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/10274/>
304. CRAT. Isoconazole - Grossesse [Internet]. 2023 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/10276/>
305. CRAT. Tioconazole - Grossesse [Internet]. 2023 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/10327/>
306. CRAT. Fluconazole - Grossesse [Internet]. 2024 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.lecrat.fr/10230/>
307. Battu C. Accompagnement d'une femme enceinte présentant des troubles circulatoires. Actual Pharm. 1 nov 2015, 54(550), 23-6.
308. Emily E. Bunce, Robert P. Heine. Manuels MSD pour le grand public. Œdème en fin de grossesse - Problèmes de santé de la femme. [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/problèmes-de-santé-de-la-femme/symptômes-pendant-la-grossesse/œdème-en-fin-de-grossesse>
309. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - DIOSMINE BIOGARAN CONSEIL 600 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=R&specid=69941714>
310. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - DAFLON 500 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=R&specid=60491130>
311. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - CYCLO 3 FORT, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63036376&typedoc=R>
312. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - CYCLO 3, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61231445&typedoc=R>
313. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - RHEOFLUX 3500 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62296848&typedoc=R>
314. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - VEINAMITOL 3500 mg, poudre pour solution buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=R&specid=65529777>
315. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - VELITEN, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68245006&typedoc=R>

316. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - GINKOR FORT, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66043002&typedoc=R>
317. VIDAL. Mélilot - Phytothérapie. [Internet]. 2024 [cité 16 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/melilot-melilotus-officinalis.html>
318. VIDAL. Petit-houx - Phytothérapie. [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/petit-houx-ruscus-aculeatus.html>
319. VIDAL. ESBERIVEN FORT cp enr. [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/esberiven-fort-cp-enr-6288.html>
320. CRAT. Antihémorroïdaires - Grossesse [Internet]. 2023 [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/12336/>
321. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - TITANOREINE, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: [Résumé des caractéristiques du produit - TITANOREINE, crème - Base de données publique des médicaments \(medicaments.gouv.fr\)](Résumé des caractéristiques du produit - TITANOREINE, crème - Base de données publique des médicaments (medicaments.gouv.fr))
322. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - TITANOREINE, suppositoire - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64912776&typedoc=R>
323. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - TITANOREINE A LA LIDOCAINE 2 POUR CENT, crème - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61165034&typedoc=R>
324. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - TRONOTHANE 1 POUR CENT, gel pour application locale - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68139704&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>
325. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - DELIPROCT, pommade rectale - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61944313&typedoc=R>
326. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - DELIPROCT, suppositoire - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65569519&typedoc=R#RcpFertGrossAllait>
327. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ULTRAPROCT, pommade rectale - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68579162&typedoc=R>
328. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ULTRAPROCT, suppositoire - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 10 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63394747&typedoc=R>
329. Cara G. En France, les prescriptions médicamenteuses chez les enfants se maintiennent à des niveaux élevés [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2021 [cité 1 nov 2023]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/en-france-les-prescriptions-medicamenteuses-chez-les-enfants-se-maintiennent-a-des-niveaux-eleves/43431/>

330. Taine M, Offredo L, Dray-Spira R, et al. Paediatric outpatient prescriptions in France between 2010 and 2019: A nationwide population-based study: Paediatric outpatient prescriptions in France, 2010 to 2019. *Lancet Reg Health - Eur* [Internet]. 1 août 2021 [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762\(21\)00106-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762(21)00106-X/fulltext)
331. ANSM. Dossier thématique - Formes de médicaments utilisés chez l'enfant. [Internet]. 2023 [cité 30 juin 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-en-pediatrie-enfants-et-adolescents/formes-de-medicaments-utilises-chez-lenfant-et-ladolescent>
332. Cohen R, Angoulvant F. Infections ORL [Internet]. 2018 [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2018/avril-2018/conf2-infections-orlvignettes-r-cohen.pdf>
333. VIDAL. Rhinopharyngite de l'enfant - symptômes, causes, traitements et prévention. [Internet]. 2024 [cité 3 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/chez-les-enfants/rhinopharyngite-enfant.html>
334. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - HELICIDINE 10 POUR CENT SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol liquide - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61404858&typedoc=R>
335. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - OXOMEMAZINE UPSA 0,33 mg/ml SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à l'acésulfame potassique - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64252505&typedoc=R>
336. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - DEXTROMETHORPHANE BIOGARAN 1,5 mg/mL SANS SUCRE, solution buvable édulcorée au maltitol liquide et à la saccharine sodique - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65799705&typedoc=R>
337. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - PAXELADINE 0,2 POUR CENT, sirop - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66856803&typedoc=R#RcpIndicTherap>
338. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - COQUELUSEDAL NOURRISSONS, suppositoire - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68685009&typedoc=R>
339. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - COQUELUSEDAL ENFANTS, suppositoire - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 21 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64223756&typedoc=R>
340. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - FLUIMUCIL EXPECTORANT ACETYLCYSTEINE 2 % ENFANTS SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à la saccharine sodique, au cyclamate de sodium et au sucralose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69440048&typedoc=R>

341. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - CARBOCISTEINE VIATRIS CONSEIL 2 % ENFANTS, sirop - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69806289&typedoc=R>
342. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - PASSELYL ENFANTS ET NOURRISSONS, sirop - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67218579&typedoc=R>
343. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - PROSPAN SANS SUCRE, sirop édulcoré au sorbitol - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63775876&typedoc=R>
344. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ALFA-AMYLASE BIOGARAN CONSEIL 200 U.CEIP/ml, sirop - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65407702&typedoc=R#RcpIndicTherap>
345. VIDAL. Les médicaments contre la toux de l'enfant. [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/chez-les-enfants/toux-enfant/medicaments.html>
346. VIDAL. Les médicaments du mal de gorge de l'enfant. [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/chez-les-enfants/angine-mal-gorge-enfant/medicaments.html>
347. VIDAL. Recommandations Dermatite atopique de l'enfant. [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dermatite-atopique-de-l-enfant-1712.html>
348. VIDAL. Le traitement de l'eczéma du nourrisson. [Internet]. [cité 6 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/chez-les-enfants/eczema-nourrisson-dermatite-atopique/traitements.html>
349. William J. Cochran. Manuels MSD pour le grand public. Gastro-entérite chez l'enfant - Problèmes de santé infantiles. [Internet]. 2024 [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/problemes-de-sante-infantiles/troubles-gastro-intestinaux-chez-l'enfant/gastro-entérite-chez-l'enfant>
350. VIDAL. ADIARIL pdre p sol buv réhydratation - Parapharmacie. [Internet]. [cité 7 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/adiaril-pdre-p-sol-buv-rehydratation-21627.html>
351. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - TIORFAN 10 mg NOURRISSONS, poudre orale en sachet-dose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62804360&typedoc=R>
352. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - TIORFAN 30 mg ENFANTS, poudre orale en sachet-dose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69778288&typedoc=R>
353. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - TIORFAN 4 mg/mL NOURRISSONS ET ENFANTS, suspension buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60111471&typedoc=R>
354. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - SMECTA 3 g ORANGE-VANILLE, poudre pour suspension buvable en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69584073&typedoc=R>

355. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - SPASFON LYOC 80 mg, lyophilisat oral - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62944693&typedoc=R>
356. Haute Autorité de Santé (HAS). Médicaments antiémétiques dans le traitement symptomatique des nausées et des vomissements. HAS. 2022, 5 p.
357. VIDAL. Les traitements de la diarrhée de l'enfant. [Internet]. 2024 [cité 2 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/chez-les-enfants/diarrhee-enfant-gastro-enterite/traitements.html>
358. Joubert H, Tircazes S. Le Quotidien du Médecin. Le RGO du nourrisson. [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/fmc-recos/le-rgo-du-nourrisson>
359. Paediatric Improvement Collaborative. Clinical Practice Guidelines : Gastroesophageal reflux disease in infants [Internet]. 2019 [cité 22 oct 2023]. Disponible sur: https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Gastroesophageal_reflux_disease_in_infants/
360. National Institute for Health and Care, Excellence, NICE. Gastro-oesophageal reflux disease in children and young people: diagnosis and management. 2015, 27 p.
361. VIDAL. Recommandations RGO du nourrisson. [Internet]. 2023 [cité 22 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/rgo-du-nourrisson-1716.html>
362. Jaime Belkind-Gerson. Reflux gastro-œsophagien chez le nourrisson - Pédiatrie [Internet]. 2024 [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/troubles-gastro-intestinaux-chez-le-nouveau-n%C3%A9-et-chez-le-nourrisson/reflux-gastro-%C5%93sophagien-chez-le-nourrisson>
363. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - GAVISCON NOURRISSONS, suspension buvable en flacon - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66711455&typedoc=R>
364. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - CIMETIDINE MYLAN 200 mg, comprimé effervescent - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64073139&typedoc=R>
365. HAS. Reflux gastro-œsophagien chez l'enfant de moins d'un an : définitions, prise en charge et pertinence des traitements pharmacologiques. 2024, 12 p.
366. Bourée P. Parasitoses intestinales infantiles. Perfect En Pédiatrie. 1 déc 2018, 1(4), 257-64.
367. AMELI. Oxyures : que faire et quel traitement? [Internet]. 2024 [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/parasitose-oxyurose/que-faire-traitement>
368. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - FLUVERMAL 2 POUR CENT, suspension buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2023 [cité 31 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68636624&typedoc=R>
369. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ZENTEL 0,4 g/10 mL, suspension buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2023 [cité 31 oct 2023]. Disponible sur: [Résumé des caractéristiques du produit - ZENTEL 0,4 g/10 mL, suspension buvable - Base de données publique des médicaments \(medicaments.gouv.fr\)](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68636624&typedoc=R)

370. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - COMBANTRIN 125 mg/2,5 ml, suspension buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2023 [cité 31 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61429046&typedoc=R>
371. VIDAL. Recommandations Fièvre de l'enfant. [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/fievre-de-l-enfant-3758.html>
372. HAS. Prise en charge de la fièvre chez l'enfant. oct 2016, 36 p.
373. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - DOLKO 60 mg/2 ml, solution buvable en flacon - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63019537&typedoc=R>
374. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - DOLIPRANE 2,4 POUR CENT, suspension buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2024 [cité 11 mai 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=R&specid=66477582>
375. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - EFFERALGANMED PEDIATRIQUE 30 mg/ml, solution buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63390065&typedoc=R>
376. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - DOLIPRANE 200 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68794211&typedoc=R>
377. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - EFFERALGAN 250 mg, granulés en sachet - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63247996&typedoc=R#RcpIndicTherap>
378. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - DOLIPRANE 100 mg, suppositoires sécables - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66057393&typedoc=R>
379. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ADVILMED ENFANTS ET NOURRISSONS 20 mg/1 ml, suspension buvable en flacon - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61902232&typedoc=R>
380. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ANTARENE 20 mg/ml NOURRISSONS ET ENFANTS, suspension buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62574938&typedoc=R>
381. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - ASPEGIC NOURRISSONS 100 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66769394&typedoc=R>
382. VIDAL. DOLIPRANE et DOLIPRANELIQUIZ suspensions buvables: suppression du colorant azorubine. [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26335-doliprane-et-dolipraneliquiz-suspensions-buvables-suppression-du-colorant-azorubine.html>

383. ANSM. Liste des excipients à effets notoires : excipients et informations pour la notice [Internet]. 2020. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/26/20201026-liste-des-excipients-a-effet-notoires-06022020.pdf>
384. LégiFrance. Arrêté du 2 octobre 1997 relatif aux additifs pouvant être employés dans la fabrication des denrées destinées à l'alimentation humaine. mai 12, 2024, 435 p.
385. Sigma-Aldrich. CAS 532-32-1 | Sodium benzoate [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: https://www.sigmaaldrich.com/RE/fr/search/532-32-1?focus=products&page=1&perpage=30&sort=relevance&term=532-32-1&type=cas_number
386. Sigma-Aldrich. CAS 50-70-4 | Sorbitol [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: https://www.sigmaaldrich.com/RE/fr/search/50-70-4?focus=products&page=1&perpage=30&sort=relevance&term=50-70-4&type=cas_number
387. ANSM. Dossier thématique - Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. [Internet]. [cité 8 juin 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/les-anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-ibuprofene-ketoprofene-acide-acetylsalicylique>
388. Klingmann V, Pohly CE, Meissner T, Mayatepek E, Möltner A, Flunkert K, et al. Acceptability of an orodispersible film compared to syrup in neonates and infants: A randomized controlled trial. Eur J Pharm Biopharm. 1 juin 2020, 151, 239-45.
389. Massin N, Demange A, Bourgkard E,. Etudes épidémiologiques transversales [Internet]. Elsevier Masson. Issy-les-Moulineaux; 2011 [cité 26 juin 2024]. (Encyclopédie médico-chirurgicale. Pathologie professionnelle et de l'environnement 16-865-A-10.). Disponible sur: <https://portaildocumentaire.inrs.fr/Default/doc/SYRACUSE/158209/etudes-epidemiologiques-transversales>
390. Weissmann R, Nocart N. Enquête pilote en santé environnementale - Connaissances et besoins d'information des médecins en contact avec les femmes enceintes et la petite enfance [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/media/104311/download?inline>
391. Houssais P-A. Évaluation des connaissances des professionnels de santé du Maine-et-Loire sur les perturbateurs endocriniens et leur impact dans la prise en charge des femmes enceintes. 2019, 53 p.
392. Tréguier O. Enquête sur la formation en santé environnementale des étudiant(e)s sages-femmes en France - Etude quantitative, descriptive, multicentrique et prospective observationnelle. 2023, 36 p.
393. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Plan National Santé-Environnement 4 (PNSE 4) : « un environnement, une santé » (2021-2025) [Internet]. [cité 9 juin 2024]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/les-plans-nationaux-sante-environnement/article/plan-national-sante-environnement-4-pnse-4-un-environnement-une-sante-2021-2025>
394. Plan Régional Santé Environnement - Grand Est. EHESP : Formation. 2021 [cité 9 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.grand-est.prse.fr/ehesp-formation-perturbateurs-endocriniens-et-a230.html>
395. URPS ML Nouvelle-Aquitaine. MOOC Santé Environnementale [Internet]. 2023 [cité 9 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.urpsml-na.org/fr/article/mooc-se>
396. Kortenkamp A, Scholze M, Ermler S, et al. Combined exposures to bisphenols, polychlorinated dioxins, paracetamol, and phthalates as drivers of deteriorating semen quality. Environ Int. 1 juill 2022, 165, 14 p.

397. UFC-Que Choisir. Test E171 Dioxyde de titane - Additif alimentaire [Internet]. 2024 [cité 24 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/comparatif-additifs-alimentaires-n56877/e171-dioxyde-de-titane-2-p247182/>
398. INERIS. SCAN4CHEM: comment ça marche? [Internet]. [cité 10 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.ineris.fr/fr/risques/dossiers-thematiques/substances-chimiques-consommation-scan4chem-accompagne/scan4chem>
399. Sahraoui I. Place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement de la femme enceinte. Sages-Femmes. 1 sept 2023, 22(5), 32-4.
400. Professions de santé et stratégie petite enfance [Internet]. 2023 [cité 10 juill 2024]. Disponible sur: [Professions de santé et stratégie petite enfance | Agence régionale de santé Nouvelle-Aquitaine \(sante.fr\)](#)

Annexes

Annexe 1 : Médicaments contenant des parabènes (126)

ABILIFY 1MG/ML SOL BUV FL 150ML
ACTISOUFRE SOL NASALE OU BUCCALE FL
ADAPALENE TVC 0,1% CREME TB 30G
ADAPALENE ZEN 0,1% CREME TB 30G
ADAPALENE ZEN 0,1% GEL TB 30G
ADRIBLASTINE 10MG PDR INJ DR
ADRIBLASTINE 50MG PDR INJ FL
ALDARA 5% CREME SAC 250MG ADP BBA
ALDARA 5% CREME SAC 250MG ADP DFD
ALDARA 5% CREME SACHET 250MG
ALFA AMYLASE BGC SIROP FL 200ML
ALGINATE BICAR SOD ARL SUSP BUV SACH
ALGINATE BICAR SOD BGC SUSP BUV SACH
ALGINATE BICAR SOD CRT SUSP BUV SACH
ALGINATE BICAR SOD EG SUSP BUV SACH
ALGINATE BICAR SOD SDZ SUSP BUV SACH
ALGINATE BICAR SOD VIA SUSP BUV SACH
ALGINATE BICAR SOD VIC SUSP BUV SACH
ALGINATE BICAR SOD ZEN SUSP BUV SACH
AMBROXOL BGC 0,6% SOL BUV FL 100ML
AMBROXOL EGC 0,6% SOL BUV FL 150ML
AMBROXOL VIC 0,6% SOL BUV FL 150ML
AMISULPRIDE SGN 100MG/ML BUV FL 60ML
ANTARENE 20MG/ML NR ENF SUSP BUV Gé
ARGININE VEYRON 0,918G/5ML BUV 250ML
ARIPIRAZOLE ARW 1MG/ML BUV FL 150ML
AROMASINE 25MG CPR
ARTANE 4MG/ML SOL BUV FL 30ML
ARTISIAL SOL BUCCALE FL 100ML
BACTRIM 40MG/ML+8MG/ML BUV FL 100ML
BARACLUDGE 0,05MG/ML SOL BUV FL 210ML
BASCELLEX 5% CREME SACHET 250MG
BETESIL 2,25MG EMLATRE
BETNEVAL LOTION 0,1% EMULSION FL 15G
BIAFINE EMULSION TB 186G
BIAFINE EMULSION TB 93G
BIAFINEACT EMULSION TB 139,5G
BILASKA 2,5MG/ML BUV BOUTEILLE 120ML
BLISSEL 50MCG/G GEL VAGINAL TB 10G
BOOSTRIXTETRA SUSP INJ SER 0,5ML
BREAKYL 200MCG FILM ORODISP
BREAKYL 400MCG FILM ORODISP
BRIVIACT 10MG/ML SOL BUV FL 300ML
BRONCATHIOL 2% ENF NR SOL BUV
BRONCATHIOL 5% AD SS BUV FL 150ML
BRONCHOKOD 2% ENF SIROP 125ML Gé

Annexe 1 : Médicaments contenant des parabènes (126)

BRONWEL SOL BUV FL 120ML
CALMIXENE 0,91MG/5ML SIROP FL 150ML
CARBOCIST CLARIX 5% AD SS BUV 250ML
CARBOCIST CLARIX 750MG/10ML AD BUV
CARBOCISTEINE ARW 5% BUV 200ML
CARBOCISTEINE BGC 2% ENF SOL BUV
CARBOCISTEINE BGC 5% BUV 200ML
CARBOCISTEINE CLARIX 2% ENF SIR150ML
CARBOCISTEINE H2P 2% ENF SOL BUV
CARBOCISTEINE TCO 2% ENF SIROP 125ML
CARBOCISTEINE TCO 2% ENF SOL BUV
CARBOCISTEINE TCO 5% BUV 200ML
CARBOCISTEINE VIC 2% ENF SIROP FL+SD
CARBOCISTEINE VIC 2% ENF SOL FL+SD
CARBOCISTEINE VIC 5% BUV 200ML
CARBOCISTEINE VIC 5% SIROP 200ML
CARBOCISTEINE ZTC 2% ENF SIROP
CARBOCISTEINE ZTC 5% BUV 250ML
CEFUROXIME BGA 250MG CPR
CEFUROXIME BGA 500MG CPR
CEFUROXIME ZEN 250MG CPR
CELLCEPT 1G/5ML PDR ORALE
CELLCEPT 1G/5ML PDR ORALE ADP ABA
CELLCEPT 1G/5ML PDR ORALE ADP BBA
CELLTOP 50MG CAPSULE
CETAVLON 0,5% CREME TB 80G
CETIRIZINE ARW 10MG/ML BUV FL 15ML
CETIRIZINE BGA 10MG/ML BUV FL 15ML
CHOPHYTOL 20% SOL BUV FL 120ML
CHOPHYTOL 200MG CPR
CLARIX TX SEC PENTO 0,15% AD SIROP
CLARIX TX SEC PENTO 0,15% ENF SIROP
COLPOTROPHINE 1% CREME VAGINALE 30G
COLPOTROPHINE 10MG CAPSULE VAGINALE
CORTAPAYSYL 0,5% CREME TB 15G
CYCLO 3 CREME TB 100G
DEPAKINE 57,64MG/ML SIROP FL 150ML
DEPO PRODASONE 250MG/5ML SUSP INJ FL
DEPO PRODASONE 500MG/3,3ML SUSP INJ
DEPO PROVERA 150MG/3ML SUSP INJ FL
DESINTEX 350MG/150MG/5ML BUV AMP 5ML
DEXAMETHASONE VIA 20MG/5ML SOL INJ
DEXAMETHASONE VIA 4MG/1ML SOL INJ
DEXATOPIA CREME TB 250G Gé
DICLOFENAC UGO 1% EMLATRE
DIFFERINE 0,1% CREME TB 30G
DIFFERINE 0,1% GEL TB 30G
DIGOXINE NAT 5MCG/0,1ML BUV FL 60ML
DIPIPERON 40MG/ML SOL BUV FL 195ML
DIPIPERON 40MG/ML SOL BUV FL 30ML
DIPROSTENE SUSP INJ SER 1ML
DOGMATIL 0,5G/100ML BUV FL 200ML
DOLKO 60MG/2ML SOL BUV FL 90ML
DULCIPHAK COLLYRE FL 10ML
EFFORTIL 7,5MG/ML BUV FL 30ML
EFUDIX 5% CREME TB 20G
EFUDIX 5% CREME TB 40G
EMTRIVA 10MG/ML SOL BUV FL 170ML
EPIVIR 10MG/ML SOL BUV FL 240ML
ESOMEPRAZOLE ARW 20MG GELULE
ESOMEPRAZOLE ARW 40MG GELULE
ESOMEPRAZOLE BGA 20MG GELULE
ESOMEPRAZOLE BGA 40MG GELULE
ESOMEPRAZOLE BGC 20MG GELULE
ESOMEPRAZOLE EG 20MG GELULE
ESOMEPRAZOLE EG 40MG GELULE
ESOMEPRAZOLE VIA 20MG GELULE
ESOMEPRAZOLE VIA 40MG GELULE
ESOMEPRAZOLE VIC 20MG GELULE
ESOMEPRAZOLE ZEN 20MG GELULE
ESOMEPRAZOLE ZEN 40MG GELULE
ESOMEPRAZOLE ZYD 20MG GELULE
ESOMEPRAZOLE ZYD 40MG GELULE
EXEMESTANE PFZ 25MG CPR
FARMORUBICINE 10MG PDR INJ DR
FARMORUBICINE 50MG PDR INJ DR
FERROSTRANE 34MG/5ML SIROP FL 125ML
FINTEPLA 2,2MG/ML SOL BUV FL 120ML
FINTEPLA 2,2MG/ML SOL BUV FL 360ML
FINTEPLA 2,2MG/ML SOL BUV FL 60ML
FLAGYL 125MG/5ML SUSP BUV FL 120ML
FLECTOR TISSUGEL HEPARINE EML
FLECTORTISSUGELEP 1% EMLATRE
FLUIMUCIL EXP 2% AD SOL BUV FL 200ML
FLUIMUCIL EXP 2% ENF SOL BUV 100ML
FLUOCARIL BIF 250 MENTHE GEL 125ML
FLUOCARIL BIF 250 MENTHE GEL 75ML
FLUOCARIL BIF 250 MENTHE PATE 125ML
FLUOCARIL BIF 250 MENTHE PATE 2X125
FLUOCARIL BIF 250 MENTHE PATE 75ML
FLUODONTYL 1350MG PATE DENTIFRICE
FLUOSTEROL SOL BUV FL 22,5ML

Annexe 1 : Médicaments contenant des parabènes (126)

FLUVERMAL 2% SUSP BUV FL 30ML
FUNGIZONE 10% NR ENF SUSP BUV 40ML
FUNGIZONE 10% SUSP BUV 40ML
GABALIQUID GS 50MG/ML SOL BUV FL
GAVISCON BUV FL 250ML
GAVISCON NR BUV FL 150ML
GAVISCON SUSP BUV SACHET
GAVISCONELL MENTHE SS SUSP BUV SACH
GAVISCONPRO MENTHE SUSP BUV SACHET
GELDOLOR GEL TB 100G
GELOX SUSP BUV SACHET
GLYCEROL VASELINE PARAF ARW CREM250G
GLYCEROL VASELINE PARAF BGA CREM250G
GLYCEROL VASELINE PARAF CRT CREM250G
GLYCEROL VASELINE PARAF EG CREM250G
GLYCEROL VASELINE PARAF PFS CREM250G
GLYCEROL VASELINE PARAF SDZ CREM250G
GLYCEROL VASELINE PARAF TVC CREM250G
GLYCEROL VASELINE PARAF VIA CREM250G
GLYCEROL VASELINE PARAF ZEN CREM250G
GLYCEROL VASELINE PARAF ZYD CREM250G
GRINAZOLE 100MG/G PATE DENT 4,5G
HALDOL 2MG/ML SOL BUV FL 30ML
HELICIDINE 0,5ML/5ML SIR125ML
HELICIDINE 0,5ML/5ML SIROP FL 250ML
HEMOCLAR 0,5% CREME TB 30G
HEXASPRAY 2,5% COLLUTOIRE FL 30G
HUMEX 5% AD EXPECT SS BUV 250ML
HUMEX EXP CARB 750MG/10ML AD SS BUV
HYDROSOL POLYVIT PDV SOL BUV FL 20ML
IBUPROFENE SDC 200MG CPR ENR
IBUPROFENE SDZ 200MG CPR ENR
IBUPROFENE VIA 200MG CPR ENR
IBUPROFENE ZYD 200MG CPR ENR
INFANRIX HEXA PDR ET SUSP INJ
INFANRIXQUINTA PDR ET SUSP INJ
INFANRIXTETRA SUSP INJ SER 0,5ML
INORIAL 2,5MG/ML BUV BOUTEILLE 120ML
INOVELON 40MG/ML SUSP BUV FL 460ML
INSTILLAGEL GEL URETRAL SER 11ML
JOUVENCE DE L'ABBE SOURY BUV 210ML
KEAL 1G SUSP BUV SACHET Gé
KEAL 2G SUSP BUV SACHET
KEPPRA 100MG/ML SOL BUV 150ML+S1ML
KEPPRA 100MG/ML SOL BUV 150ML+S3ML
KEPPRA 100MG/ML SOL BUV FL 300ML
KETESSE 25MG SOL BUV SAC
KETREL 0,05% CREME TB 30G
LAMIDERM 0,67% EMULSION TB 140ML Gé
LAMIDERM 0,67% EMULSION TB 200ML Gé
LAMIDERM 0,67% EMULSION TB 80ML Gé
LAMPRENE 100MG CAPSULE
LAMPRENE 50MG CAPSULE
LASILIX 10MG/ML SOL BUV FL 60ML
LEVETIRACETAM ACC 100MG/ML BUV 300ML
LEVETIRACETAM ACC SOL BUV 150ML+S1ML
LEVETIRACETAM ACC SOL BUV 150ML+S3ML
LEVETIRACETAM ARW 100MG/ML BUV 300ML
LEVETIRACETAM ARW SOL BUV 150ML+S1ML
LEVETIRACETAM ARW SOL BUV 150ML+S3ML
LEVETIRACETAM EG 100MG/ML BUV 300ML
LEVETIRACETAM SDZ 100MG/ML FL 300ML
LEVETIRACETAM VIA 100MG/ML BUV 300ML
LEVOCARNIL 1G/10ML SOL BUV FL 10ML
LIDOCAINE AGT 5% SOL BUCCALE
LIKOZAM 1MG/ML SUSP BUV FL 150ML
LITHIODERM 8% GEL TB 30G
LOCAPRED 0,1% CREME TB 15G
LOCOID 0,1% CREME EPAISSE TB 30G
LOCOID 0,1% CREME TB 30G
LOCOID 0,1% EMULSION FL 30G
LOMEXIN 600MG CAPSULE VAGINALE
LYRICA 20MG/ML BUV FL 473ML
MAALOX REFLUX MENT SS SUSP BU SAC Gé
MAXIDROL POMMADE OPH TB 3,5G
MAXILASE 200 U CEIP/ML SIROP FL200ML
METVIXIA 168MG/G CREME TB 2G
METYRAPONE HRP 250MG CAPSULE
MICROPAQUE 100% SUSP FL 150ML
MICROPAQUE 100% SUSP FL 2L
MICROPAQUE 100% SUSP FL 500ML
MICROPAQUE SCANNER SUSP BUV
MICROTRAST 70% PATE ORALE TB 150G
MICROTRAST 70% PATE ORALE TB 800G
MIRVASO 3MG/G GEL TB 30G
MONAZOL 2% CREME TB 15G
MONAZOL 2% CREME TB 30G
MOXYDAR SUSP BUV SACHET
MUXOL 0,3% SOL BUV FL 180ML
MYCOSTATINE 100000UI/ML BUV FL 24ML
NAUSICALM 15,7MG/5ML ENF SIROP SAC
NAUSICALM 15,7MG/5ML SIROP FL 150ML

Annexe 1 : Médicaments contenant des parabènes (126)

NEO CODION AD SIROP FL 180ML
NERISONE 0,1% CREME TB 30G
NEUTRICID SUSP BUV SACHET DOSE
NIFEXINE CREME RECTALE TB 30G
NOOTROPYL 20% SOL BUV FL 125ML
NORMACOL LAVEMENT AD SOL RECTALE
NORMACOL LAVEMENT ENF SOL RECTALE
OCYTOCINE OT4 44,44UI/ML SOL NAS FL
ONCOVIN 1MG/1ML INJ FL 1ML
OPZELURA 15MG/G CREME TB ALU 100G
OPZELURA 15MG/G CREME TB LAM 100G
ORACILLINE 0,25MUI/5ML SUSP BUV120ML
ORACILLINE 0,5MUI/5ML SUSP BUV 120ML
ORACILLINE 1MUI/10ML SUSP BUV 180ML
OSMOGEL GEL TB 90G
PADERYL 0,1% SIROP FL 150ML
PASSEDYL NR ENF SIROP FL 125ML
PASSIFLORINE SOL BUV FL 125ML
PECFENT 100MCG/DOSE SOL NAS FL0,95ML
PECFENT 100MCG/DOSE SOL NAS FL1,55ML
PECFENT 400MCG/DOSE SOL NAS FL1,55ML
PEPSANE 3G/0,004G GEL BUVABLE SACHET
PERLEANE CPR Gé
PETINIMID 250MG CAPSULE
PHENERGAN 2% CREME TB 30G
PHYTAT DB SIROP FL 250ML
POLERY AD SIROP FL 200ML
POLERY AD SS FL 200ML
POLYSILANE UPSA GEL ORAL EN SACHET
POLYSILANE UPSA GEL ORAL TB 170G
POTASSIUM LTY 3% SIROP FL 200ML
POTASSIUM LTY 3% SIROP FL 250ML
POTASSIUM LTY 440 MG/15 ML SIROP SAC
PREZISTA 100MG/ML SUSP BUV FL 200ML
PRIMALAN 1,25MG/2,5ML SIROP FL 125ML
PRIMALAN 1,25MG/2,5ML SIROP FL 60ML
PRIMPERAN 0,1% SOL BUV FL 200ML
PRIORIX PDR ET SOL INJ FL+SER +2AIG
REMINYL 4MG/ML SOL BUV FL 100ML
RETACNYL 0,025% CREME TB 30G
RETACNYL 0,05% CREME TB 30G
REVITALOSE SS SOL BUV AMP
RHINADVIL RHUME 200MG/30MG CPR
RHINOTROPHYL SOL NASALE FL 12ML
RIFADINE 100MG/5ML SUSP BUV FL 120ML
ROCGEL 1,2G/10ML SUSP BUV SACHET

Annexe 1 : Médicaments contenant des parabènes (126)

ROZAGEL 0,75% GEL TB 30G
ROZEX 0,75% GEL TB 50G
SARGENOR 1G/5ML BUV AMP 5ML
SARGENOR VITAMINE C BUV AMP 5ML
SEDATIF TIBER SIROP FL 150ML
SENSIVISION PLANTAIN COLLYRE UNIDOSE
SEROPRAM 40MG/ML SOL BUV FL 12ML
SOLIAN 100MG/ML SOL BUV FL 60ML
SOLUVIT PDR INJ FL
SOOLANTRA 10MG/G CREME TB 15G
SOOLANTRA 10MG/G CREME TB 30G
TALOXIA 600MG/5ML SUSP BUV FV 230ML
TAREG 3MG/ML SOL BUV FL 160ML
TEGRETOL 20MG/ML SUSP BUV FL 150ML
TELZIR 50MG/ML SUSP BUV FL 225ML
TERCIAN 4% SOL BUV FL 30ML
TERLOMEXIN 200MG CAPSULE VAGINALE
THERALENE 40MG/ML SOL BUV 100ML
THERALENE 40MG/ML SOL BUV 30ML
TIAPRIDAL 138MG/ML SOL BUV FL 30ML
TITANOREINE A LA LIDOCAINE CREME
TITANOREINE CREME TB 40G
TOCO 500MG CAPSULE
TOLAK 40MG/G CREME TB 20G
TRAMETINIB NPH 0,05MG/ML PDR ORALE
TRIDESONIT 0,05% CREME TB 30G
TRILEPTAL 60MG/ML SUSP BUV FL 250ML
TROLAMINE BGC 0,67% EMULSION TB 93G
TROSYD 1% CREME TB 30G
TUSSISEDAL SIROP FL 125ML
ULCAR 1G SUSP BUV SACHET
UN ALFA 0,1MCG SOL BUV FL 10ML
UVIMAG B6 SOL BUV AMP 10ML
VANIQA 11,5% CREME TB 30G
VEDROP 50MG/ML SOL BUV FL 20ML
VEDROP 50MG/ML SOL BUV FL 60ML
VERSATIS 700MG EMLATRE
VESICARE 1MG/ML SUSP BUV FL 150ML
VIMPAT 10MG/ML SIROP FL 200ML
VIRAMUNE 50MG/5ML SUSP BUV FL 240ML
VOGALENE 0,1% SOL BUV FL 150ML
XALUPRINE 20MG/ML SUSP BUV FL 100ML
XOLAAM BUV FL 250ML
XYLOCAINE 5% NAPHAZOLINE SOL FL 24ML
XYLOCAINE 5% NEBULISEUR + CAN COURTE
XYLOCAINE CHL VISQUEUSE 2% GEL ORAL
ZADITEN 1MG/5ML SOL BUV FL 150ML
ZANEA 10MG/0,25MG/G GEL TB 30G
ZEFFIX 5MG/ML SOL BUV FL 240ML
ZIAGEN 20MG/ML SOL BUV FL 240ML
ZINNAT 125MG CPR
ZINNAT 250MG CPR
ZOPHREN 4MG LYOPHILISAT ORAL
ZOPHREN 8MG LYOPHILISAT ORAL
ZOVIRAX 200MG/5ML SUSP BUV FL 125ML
ZOVIRAX 800MG/10ML SUSP BUV FL 180ML
ZYCLARA 3,75% CREME SACHET 250MG
ZYMADUO 150UI SOL BUV FL 12ML
ZYMADUO 300UI SOL BUV FL 12ML
ZYPREXA VELOTAB 10MG CPR ORO ADP ITP
ZYPREXA VELOTAB 10MG CPR ORODISP
ZYPREXA VELOTAB 5MG CPR ORO ADP ITP
ZYPREXA VELOTAB 5MG CPR ORODISP
ZYRTEC 10MG/ML BUV FL 15ML

Annexe 3 : Médicaments contenant des parabènes et utilisables chez la femme enceinte

Médicaments	Classes thérapeutiques	indications thérapeutiques
ACTISOUFRE SOL NASALE OU BUCCALE FL	rhume	affections ORL
ALGINATE BICAR SOD ARL SUSP BUV SACH	antiacide	troubles digestifs
ALGINATE BICAR SOD BGC SUSP BUV SACH	antiacide	troubles digestifs
ALGINATE BICAR SOD CRT SUSP BUV SACH	antiacide	troubles digestifs
ALGINATE BICAR SOD EG SUSP BUV SACH	antiacide	troubles digestifs
ALGINATE BICAR SOD SDZ SUSP BUV SACH	antiacide	troubles digestifs
ALGINATE BICAR SOD VIA SUSP BUV SACH	antiacide	troubles digestifs
ALGINATE BICAR SOD VIC SUSP BUV SACH	antiacide	troubles digestifs
ALGINATE BICAR SOD ZEN SUSP BUV SACH	antiacide	troubles digestifs
AMBROXOL BGC 0,6% SOL BUV FL 100ML	expectorant	affections ORL
AMBROXOL EGC 0,6% SOL BUV FL 150ML	expectorant	affections ORL
AMBROXOL VIC 0,6% SOL BUV FL 150ML	expectorant	affections ORL
ARTISIAL SOL BUCCALE FL 100ML	hyposialies ou asialie	autre
BACTRIM 40MG/ML+8MG/ML BUV FL 100ML	antibiotique	affections bactériennes
BETNEVAL LOTION 0,1% EMULSION FL 15G	dermocorticoïde d'activité forte	dermatoses
BIAFINE EMULSION TB 186G	protecteur cutané	dermatoses
BIAFINE EMULSION TB 93G	protecteur cutané	dermatoses
BIAFINEACT EMULSION TB 139,5G	protecteur cutané	dermatoses
BOOSTRIXTETRA SUSP INJ SER 0,5ML	vaccin dTPCa	autre
BRIVIACT 10MG/ML SOL BUV FL 300ML	antiépileptique	épilepsie
CEFUROXIME BGA 250MG CPR	antibiotique	affections bactériennes
CEFUROXIME BGA 500MG CPR	antibiotique	affections bactériennes
CEFUROXIME ZEN 250MG CPR	antibiotique	affections bactériennes
CETIRIZINE ARW 10MG/ML BUV FL 15ML	antihistaminique	affections ORL
CETIRIZINE BGA 10MG/ML BUV FL 15ML	antihistaminique	affections ORL
CORTAPAI SYL 0,5% CREME TB 15G	dermocorticoïde d'activité faible	dermatoses
DEXATOPIA CREME TB 250G Gé	émollient et protecteur cutané	dermatoses
DOLKO 60MG/2ML SOL BUV FL 90ML	antipyrétique	autre
EMTRIVA 10MG/ML SOL BUV FL 170ML	antiviral (VIH)	affections virales
EPIVIR 10MG/ML SOL BUV FL 240ML	antiviral (VIH)	affections virales
ESOMEPRAZOLE ARW 20MG GELULE	inhibiteur de pompe à protons	troubles digestifs
ESOMEPRAZOLE ARW 40MG GELULE	inhibiteur de pompe à protons	troubles digestifs
ESOMEPRAZOLE BGA 20MG GELULE	inhibiteur de pompe à protons	troubles digestifs
ESOMEPRAZOLE BGA 40MG GELULE	inhibiteur de pompe à protons	troubles digestifs
ESOMEPRAZOLE BGC 20MG GELULE	inhibiteur de pompe à protons	troubles digestifs
ESOMEPRAZOLE EG 20MG GELULE	inhibiteur de pompe à protons	troubles digestifs
ESOMEPRAZOLE EG 40MG GELULE	inhibiteur de pompe à protons	troubles digestifs
ESOMEPRAZOLE VIA 20MG GELULE	inhibiteur de pompe à protons	troubles digestifs
ESOMEPRAZOLE VIA 40MG GELULE	inhibiteur de pompe à protons	troubles digestifs
ESOMEPRAZOLE VIC 20MG GELULE	inhibiteur de pompe à protons	troubles digestifs
ESOMEPRAZOLE ZEN 20MG GELULE	inhibiteur de pompe à protons	troubles digestifs
ESOMEPRAZOLE ZEN 40MG GELULE	inhibiteur de pompe à protons	troubles digestifs
ESOMEPRAZOLE ZYD 20MG GELULE	inhibiteur de pompe à protons	troubles digestifs
ESOMEPRAZOLE ZYD 40MG GELULE	inhibiteur de pompe à protons	troubles digestifs
FERROSTRANE 34MG/5ML SIROP FL 125ML	antianémique	autre
FLAGYL 125MG/5ML SUSP BUV FL 120ML	antiparasitaire	affections parasitaires
FLUIMUCIL EXP 2% AD SOL BUV FL 200ML	expectorant	affections ORL
FLUOCARIL BIF 250 MENTHE GEL 125ML	dentifrice anticarie	affections bucco-dentaires
FLUOCARIL BIF 250 MENTHE GEL 75ML	dentifrice anticarie	affections bucco-dentaires
FLUOCARIL BIF 250 MENTHE PATE 125ML	dentifrice anticarie	affections bucco-dentaires
FLUOCARIL BIF 250 MENTHE PATE 2X125	dentifrice anticarie	affections bucco-dentaires
FLUOCARIL BIF 250 MENTHE PATE 75ML	dentifrice anticarie	affections bucco-dentaires
FLUVERMAL 2% SUSP BUV FL 30ML	antiparasitaire	affections parasitaires

Annexe 3 : Médicaments contenant des parabènes et utilisables chez la femme enceinte (suite)

Médicaments	Classes thérapeutiques	indications thérapeutiques
FUNGIZONE 10% SUSP BUV 40ML	antifongique	affections fongiques
GABALIQUID GS 50MG/ML SOL BUV FL	antiépileptique, douleurs neuropathiques	épilepsie
GAVISCON BUV FL 250ML	antiacide	troubles digestifs
GAVISCON SUSP BUV SACHET	antiacide	troubles digestifs
GAVISCONELL MENTHE SS SUSP BUV SACH	antiacide	troubles digestifs
GAVISCONPRO MENTHE SUSP BUV SACHET	antiacide	troubles digestifs
GLYCEROL VASELINE PARAF ARW CREM250G	émollient et protecteur cutané	dermatoses
GLYCEROL VASELINE PARAF BGA CREM250G	émollient et protecteur cutané	dermatoses
GLYCEROL VASELINE PARAF CRT CREM250G	émollient et protecteur cutané	dermatoses
GLYCEROL VASELINE PARAF EG CREM250G	émollient et protecteur cutané	dermatoses
GLYCEROL VASELINE PARAF PFS CREM250G	émollient et protecteur cutané	dermatoses
GLYCEROL VASELINE PARAF SDZ CREM250G	émollient et protecteur cutané	dermatoses
GLYCEROL VASELINE PARAF TVC CREM250G	émollient et protecteur cutané	dermatoses
GLYCEROL VASELINE PARAF VIA CREM250G	émollient et protecteur cutané	dermatoses
GLYCEROL VASELINE PARAF ZEN CREM250G	émollient et protecteur cutané	dermatoses
GLYCEROL VASELINE PARAF ZYD CREM250G	émollient et protecteur cutané	dermatoses
GRINAZOLE 100MG/G PATE DENT 4,5G	anti-infectieux dentaire	affections bucco-dentaires
KEPPRA 100MG/ML SOL BUV 150ML+S1ML	antiépileptique	épilepsie
KEPPRA 100MG/ML SOL BUV 150ML+S3ML	antiépileptique	épilepsie
KEPPRA 100MG/ML SOL BUV FL 300ML	antiépileptique	épilepsie
LASILIX 10MG/ML SOL BUV FL 60ML	diurétique de l'anse	autre
LEVETIRACETAM ACC 100MG/ML BUV 300ML	antiépileptique	épilepsie
LEVETIRACETAM ACC SOL BUV 150ML+S1ML	antiépileptique	épilepsie
LEVETIRACETAM ACC SOL BUV 150ML+S3ML	antiépileptique	épilepsie
LEVETIRACETAM ARW 100MG/ML BUV 300ML	antiépileptique	épilepsie
LEVETIRACETAM ARW SOL BUV 150ML+S1ML	antiépileptique	épilepsie
LEVETIRACETAM ARW SOL BUV 150ML+S3ML	antiépileptique	épilepsie
LEVETIRACETAM EG 100MG/ML BUV 300ML	antiépileptique	épilepsie
LEVETIRACETAM SDZ 100MG/ML FL 300ML	antiépileptique	épilepsie
LEVETIRACETAM VIA 100MG/ML BUV 300ML	antiépileptique	épilepsie
LIDOCAINE AGT 5% SOL BUCCALE	anesthésique local	anesthésie
LOCAPRED 0,1% CREME TB 15G	dermocorticoïde d'activité modérée	dermatoses
LOCOID 0,1% CREME EPAISSE TB 30G	dermocorticoïde d'activité modérée	dermatoses
LOCOID 0,1% CREME TB 30G	dermocorticoïde d'activité modérée	dermatoses
LOCOID 0,1% EMULSION FL 30G	dermocorticoïde d'activité modérée	dermatoses
MAALOX REFLUX MENT SS SUSP BU SAC Gé	antiacide	troubles digestifs
MONAZOL 2% CREME TB 15G	antifongique cutané	dermatoses
MONAZOL 2% CREME TB 30G	antifongique cutané	dermatoses
MOXYDAR SUSP BUV SACHET	antiacide	troubles digestifs
MUXOL 0,3% SOL BUV FL 180ML	expectorant	affections ORL
MYCOSTATINE 100000UI/ML BUV FL 24ML	antifongique	affections fongiques
NAUSICALM 15,7MG/5ML ENF SIROP SAC	antinauséieux	troubles digestifs
NAUSICALM 15,7MG/5ML SIROP FL 150ML	antinauséieux	troubles digestifs
NERISONE 0,1% CREME TB 30G	dermocorticoïde d'activité forte	dermatoses
NEUTRICID SUSP BUV SACHET DOSE	antiacide	troubles digestifs
NORMACOL LAVEMENT AD SOL RECTALE	constipation basse, préparation aux examens radiologiques, endoscopiques	troubles digestifs
ORACILLINE 0,25MUI/5ML SUSP BUV120ML	antibiotique	affections bactériennes
ORACILLINE 0,5MUI/5ML SUSP BUV 120ML	antibiotique	affections bactériennes
ORACILLINE 1MUI/10ML SUSP BUV 180ML	antibiotique	affections bactériennes
PEPSANE 3G/0,004G GEL BUVABLE SACHET	antiacide	troubles digestifs
POLYSILANE UPSA GEL ORAL EN SACHET	antiacide	troubles digestifs
POLYSILANE UPSA GEL ORAL TB 170G	antiacide	troubles digestifs
PREZISTA 100MG/ML SUSP BUV FL 200ML	antiviral (VIH)	affections virales

Annexe 3 : Médicaments contenant des parabènes et utilisables chez la femme enceinte (suite)

Médicaments	Classes thérapeutiques	indications thérapeutiques
PRIMPERAN 0,1% SOL BUV FL 200ML	antiémétique pour les traitements anticancéreux	troubles digestifs
RIFADINE 100MG/5ML SUSP BUV FL 120ML	antibactérien (tuberculose, lepre, brucellose, gram -, prophylaxie méningite à méningocoque)	affections bactériennes
ROCGEL 1,2G/10ML SUSP BUV SACHET	antiacide	troubles digestifs
ROZAGEL 0,75% GEL TB 30G	antiparasitaire, antibactérien (rosacée)	dermatoses
ROZEX 0,75% GEL TB 50G	antiparasitaire, antibactérien (rosacée)	dermatoses
SEROPRAM 40MG/ML SOL BUV FL 12ML	antidépresseur inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS)	autre
SOLUVIT PDR INJ FL	vitamines hydrosolubles en cas de nutrition parentérale	complément alimentaire
TELZIR 50MG/ML SUSP BUV FL 225ML	antiviral (VIH)	affections virales
TITANOREINE A LA LIDOCAINE CREME	crème antihémorroïdaire	troubles circulatoires
TITANOREINE CREME TB 40G	crème antihémorroïdaire	troubles circulatoires
TRIDESONIT 0,05% CREME TB 30G	dermocorticoïde d'activité modérée	dermatoses
TRILEPTAL 60MG/ML SUSP BUV FL 250ML	antiépileptique	épilepsie
TROLAMINE BGC 0,67% EMULSION TB 93G	protecteur cutané	dermatoses
TROSYD 1% CREME TB 30G	antifongique cutané	dermatoses
UVIMAG B6 SOL BUV AMP 10ML	magnésium	complément alimentaire
VIRAMUNE 50MG/5ML SUSP BUV FL 240ML	antiviral (VIH)	affections virales
VOGALENE 0,1% SOL BUV FL 150ML	antiémétique, antinauséux	troubles digestifs
XOLAAM BUV FL 250ML	antiacide	troubles digestifs
XYLOCAINE 5% NAPHAZOLINE SOL FL 24ML	anesthésique local	anesthésie
XYLOCAINE 5% NEBULISEUR + CAN COURTE	anesthésique local	anesthésie
XYLOCAINE CHL VISQUEUSE 2% GEL ORAL	anesthésique local	anesthésie
ZEFFIX 5MG/ML SOL BUV FL 240ML	antiviral (VHB)	affections virales
ZIAGEN 20MG/ML SOL BUV FL 240ML	antiviral (VIH)	affections virales
ZOVIRAX 200MG/5ML SUSP BUV FL 125ML	antiviral	affections virales
ZOVIRAX 800MG/10ML SUSP BUV FL 180ML	antiviral	affections virales
ZOPHREN 4MG LYOPHILISAT ORAL	antiémétique pour les traitements anticancéreux	troubles digestifs
ZOPHREN 8MG LYOPHILISAT ORAL	antiémétique pour les traitements anticancéreux	troubles digestifs
NEO CODION AD SIROP FL 180ML	antitussif opiacé	affections ORL
PADERYL 0,1% SIROP FL 150ML	antitussif opiacé	affections ORL
TUSSISEDAL SIROP FL 125ML	antitussif	affections ORL
CYCLO 3 CREME TB 100G	crème veinotonique	troubles circulatoires

Annexe 4 : Médicaments contenant des parabènes et utilisables chez l'enfant de moins de trois ans

Médicaments	Classes thérapeutiques	Indications thérapeutiques
ABILIFY 1MG/ML SOL BUV FL 150ML	antipsychotique	affections psychiatriques
ACTISOUFRE SOL NASALE OU BUCCALE FL	rhume	affections ORL
ADRIBLASTINE 10MG PDR INJ DR	anthracyclines et apparentés (tumeurs)	cancers
ADRIBLASTINE 50MG PDR INJ FL	anthracyclines et apparentés (tumeurs)	cancers
ALFA AMYLASE BGC SIROP FL 200ML	enzyme anti-inflammatoire	affections ORL
ALGINATE BICAR SOD ARL SUSP BUV SACH	antiacide	troubles digestifs
ALGINATE BICAR SOD BGC SUSP BUV SACH	antiacide	troubles digestifs
ALGINATE BICAR SOD CRT SUSP BUV SACH	antiacide	troubles digestifs
ALGINATE BICAR SOD EG SUSP BUV SACH	antiacide	troubles digestifs
ALGINATE BICAR SOD SDZ SUSP BUV SACH	antiacide	troubles digestifs
ALGINATE BICAR SOD VIA SUSP BUV SACH	antiacide	troubles digestifs
ALGINATE BICAR SOD VIC SUSP BUV SACH	antiacide	troubles digestifs
ALGINATE BICAR SOD ZEN SUSP BUV SACH	antiacide	troubles digestifs
ANTARENE 20MG/ML NR ENF SUSP BUV Gé	AINS	douleurs
ARTANE 4MG/ML SOL BUV FL 30ML	anticholinergique (syndrome extrapyramidal des neuroleptiques)	autres
BACTRIM 40MG/ML+8MG/ML BUV FL 100ML	antibiotique	affections bactériennes
BARACLUDE 0,05MG/ML SOL BUV FL 210ML	antiviral (VHB)	affections virales
BETNEVAL LOTION 0,1% EMULSION FL 15G	dermocorticoïde d'activité forte	dermatoses
BIAFINE EMULSION TB 186G	protecteur cutané	dermatoses
BIAFINE EMULSION TB 93G	protecteur cutané	dermatoses
BIAFINEACT EMULSION TB 139,5G	protecteur cutané	dermatoses
BRIVIACT 10MG/ML SOL BUV FL 300ML	antiépileptique	épilepsie
BRONCATHIOL 2% ENF NR SOL BUV	expectorant	affections ORL
BRONCHOKOD 2% ENF SIROP 125ML Gé	expectorant	affections ORL
CALMIXENE 0,91MG/5ML SIROP FL 150ML	antihistaminique (toux)	affections ORL
CARBOCISTEINE BGC 2% ENF SOL BUV	expectorant	affections ORL
CARBOCISTEINE CLARIX 2% ENF SIR150ML	expectorant	affections ORL
CARBOCISTEINE H2P 2% ENF SOL BUV	expectorant	affections ORL
CARBOCISTEINE TCO 2% ENF SIROP 125ML	expectorant	affections ORL
CARBOCISTEINE TCO 2% ENF SOL BUV	expectorant	affections ORL
CARBOCISTEINE VIC 2% ENF SIROP FL+SD	expectorant	affections ORL
CARBOCISTEINE VIC 2% ENF SOL FL+SD	expectorant	affections ORL
CARBOCISTEINE ZTC 2% ENF SIROP	expectorant	affections ORL
CELLCEPT 1G/5ML PDR ORALE	immunosuppresseur	greffes
CELLCEPT 1G/5ML PDR ORALE ADP ABA	immunosuppresseur	greffes
CELLCEPT 1G/5ML PDR ORALE ADP BBA	immunosuppresseur	greffes
CETAVLON 0,5% CREME TB 80G	crème antiseptique	dermatoses
CETIRIZINE ARW 10MG/ML BUV FL 15ML	antihistaminique	affections ORL
CETIRIZINE BGA 10MG/ML BUV FL 15ML	antihistaminique	affections ORL
CLARIX TX SEC PENTO 0,15% ENF SIROP	antitussif	affections ORL
DEPAKINE 57,64MG/ML SIROP FL 150ML	antiépileptique	épilepsie
DESINTEX 350MG/150MG/5ML BUV AMP 5ML	dyspepsie, rhinite, rhinopharyngite	affections ORL
DEXATOPIA CREME TB 250G Gé	émollient et protecteur cutané	dermatoses
DIGOXINE NAT 5MCG/0,1ML BUV FL 60ML	glucoside cardiotonique	affections cardiaques
DIPROSTONE SUSP INJ SER 1ML	corticoïde injectable	douleurs
DOLKO 60MG/2ML SOL BUV FL 90ML	antipyrétique	douleurs
EFFORTIL 7,5MG/ML BUV FL 30ML	sympathomimétique (priapisme)	autres
EMTRIVA 10MG/ML SOL BUV FL 170ML	antiviral (VIH)	affections virales
EPIVIR 10MG/ML SOL BUV FL 240ML	antiviral (VIH)	affections virales
FERROSTRANE 34MG/5ML SIROP FL 125ML	antianémique	carences vitaminiques

Annexe 4 : Médicaments contenant des parabènes et utilisables chez l'enfant de moins de trois ans (suite)

Médicaments	Classes thérapeutiques	Indications thérapeutiques
FINTEPLA 2,2MG/ML SOL BUV FL 120ML	antiépileptique	épilepsie
FINTEPLA 2,2MG/ML SOL BUV FL 360ML	antiépileptique	épilepsie
FINTEPLA 2,2MG/ML SOL BUV FL 60ML	antiépileptique	épilepsie
FLAGYL 125MG/5ML SUSP BUV FL 120ML	antiparasitaire	affections parasitaires
FLUIMUCIL EXP 2% ENF SOL BUV 100ML	expectorant	affections ORL
FLUOSTEROL SOL BUV FL 22,5ML	suppléments minéraux (vitamine D, fluor)(prophylaxie carie ou carence en vitamine D)	carences vitaminiques
FLUVERMAL 2% SUSP BUV FL 30ML	antiparasitaire	affections parasitaires
FUNGIZONE 10% NR ENF SUSP BUV 40ML	antifongique	affections fongiques
GAVISCON NR BUV FL 150ML	antiacide	troubles digestifs
GLYCEROL VASELINE PARAF ARW CREM250G	émollient et protecteur cutané	dermatoses
GLYCEROL VASELINE PARAF BGA CREM250G	émollient et protecteur cutané	dermatoses
GLYCEROL VASELINE PARAF CRT CREM250G	émollient et protecteur cutané	dermatoses
GLYCEROL VASELINE PARAF EG CREM250G	émollient et protecteur cutané	dermatoses
GLYCEROL VASELINE PARAF PFS CREM250G	émollient et protecteur cutané	dermatoses
GLYCEROL VASELINE PARAF SDZ CREM250G	émollient et protecteur cutané	dermatoses
GLYCEROL VASELINE PARAF TVC CREM250G	émollient et protecteur cutané	dermatoses
GLYCEROL VASELINE PARAF VIA CREM250G	émollient et protecteur cutané	dermatoses
GLYCEROL VASELINE PARAF ZEN CREM250G	émollient et protecteur cutané	dermatoses
GLYCEROL VASELINE PARAF ZYD CREM250G	émollient et protecteur cutané	dermatoses
HELICIDINE 0,5ML/5ML SIR125ML	antitussif	affections ORL
HELICIDINE 0,5ML/5ML SIROP FL 250ML	antitussif	affections ORL
HEMOCLAR 0,5% CREME TB 30G	crème pour douleurs musculaires et articulaires	douleurs
HEXASPRAY 2,5% COLLUTOIRE FL 30G	collutoire	affections ORL
HYDROSOL POLYVIT PDV SOL BUV FL 20ML	vitamines	carences vitaminiques
INFANRIX HEXA PDR ET SUSP INJ	vaccin DTPCa-Hib-HepB	vaccination
INFANRIXQUINTA PDR ET SUSP INJ	vaccin DTPCa-Hib	vaccination
INFANRIXTETRA SUSP INJ SER 0,5ML	vaccin DTPCa	vaccination
INOVELON 40MG/ML SUSP BUV FL 460ML	antiépileptique	épilepsie
KEPPRA 100MG/ML SOL BUV 150ML+S1ML	antiépileptique	épilepsie
KEPPRA 100MG/ML SOL BUV 150ML+S3ML	antiépileptique	épilepsie
KEPPRA 100MG/ML SOL BUV FL 300ML	antiépileptique	épilepsie
LASILIX 10MG/ML SOL BUV FL 60ML	diurétique de l'anse	autres
LEVETIRACETAM ACC 100MG/ML BUV 300ML	antiépileptique	épilepsie
LEVETIRACETAM ACC SOL BUV 150ML+S1ML	antiépileptique	épilepsie
LEVETIRACETAM ACC SOL BUV 150ML+S3ML	antiépileptique	épilepsie
LEVETIRACETAM ARW 100MG/ML BUV 300ML	antiépileptique	épilepsie
LEVETIRACETAM ARW SOL BUV 150ML+S1ML	antiépileptique	épilepsie
LEVETIRACETAM ARW SOL BUV 150ML+S3ML	antiépileptique	épilepsie
LEVETIRACETAM EG 100MG/ML BUV 300ML	antiépileptique	épilepsie
LEVETIRACETAM SDZ 100MG/ML FL 300ML	antiépileptique	épilepsie
LEVETIRACETAM VIA 100MG/ML BUV 300ML	antiépileptique	épilepsie
LEVOCARNIL 1G/10ML SOL BUV FL 10ML	acide aminé (déficit en carnitine)	autres
LIKOZAM 1MG/ML SUSP BUV FL 150ML	anxiolytique	affections psychiatriques
LOCAPRED 0,1% CREME TB 15G	dermocorticoïde d'activité modérée	dermatoses
LOCOID 0,1% CREME EPAISSE TB 30G	dermocorticoïde d'activité modérée	dermatoses
LOCOID 0,1% CREME TB 30G	dermocorticoïde d'activité modérée	dermatoses
LOCOID 0,1% EMULSION FL 30G	dermocorticoïde d'activité modérée	dermatoses
MAXILASE 200 U CEIP/ML SIROP FL200ML	enzyme anti-inflammatoire	affections ORL
MICROPAQUE 100% SUSP FL 150ML	produit de contraste	examens d'imagerie
MICROPAQUE 100% SUSP FL 2L	produit de contraste	examens d'imagerie

Annexe 4 : Médicaments contenant des parabènes et utilisables chez l'enfant de moins de trois ans (suite)

Médicaments	Classes thérapeutiques	Indications thérapeutiques
MICROPAQUE 100% SUSP FL 500ML	produit de contraste	examens d'imagerie
MICROPAQUE SCANNER SUSP BUV	produit de contraste	examens d'imagerie
MYCOSTATINE 100000UI/ML BUV FL 24ML	antifongique	affections fongiques
NAUSICALM 15,7MG/5ML ENF SIROP SAC	antinauséux	troubles digestifs
NAUSICALM 15,7MG/5ML SIROP FL 150ML	antinauséux	troubles digestifs
NERISONE 0,1% CREME TB 30G	dermocorticoïde d'activité forte	dermatoses
ONCOVIN 1MG/1ML INJ FL 1ML	antinéoplasique	cancers
ORACILLINE 0,25MUI/5ML SUSP BUV120ML	antibiotique	affections bactériennes
ORACILLINE 0,5MUI/5ML SUSP BUV 120ML	antibiotique	affections bactériennes
ORACILLINE 1MUI/10ML SUSP BUV 180ML	antibiotique	affections bactériennes
PASSEDYL NR ENF SIROP FL 125ML	expectorant	affections ORL
PASSIFLORINE SOL BUV FL 125ML	phytothérapie pour les troubles du sommeil et le stress	troubles du sommeil
PHENERGAN 2% CREME TB 30G	antihistaminique cutané	dermatoses
PRIMALAN 1,25MG/2,5ML SIROP FL 125ML	antihistaminique systémique	affections ORL
PRIMALAN 1,25MG/2,5ML SIROP FL 60ML	antihistaminique systémique	affections ORL
PRIMPERAN 0,1% SOL BUV FL 200ML	antiémétique pour les traitements anticancéreux	troubles digestifs
PRIORIX PDR ET SOL INJ FL+SER +2AIG	vaccin ROR (rougeole, oreillon, rubéole)	vaccination
RHINOTROPHYL SOL NASALE FL 12ML	décongestionnant nasal	affections ORL
RIFADINE 100MG/5ML SUSP BUV FL 120ML	antibiotique	affections bactériennes
SEDATIF TIBER SIROP FL 150ML	phytothérapie pour les troubles du sommeil	troubles du sommeil
SOLUVIT PDR INJ FL	vitamines hydrosolubles en cas de nutrition parentérale	carences vitaminiques
TAREG 3MG/ML SOL BUV FL 160ML	hypertension artérielle	affections cardiaques
TEGRETOL 20MG/ML SUSP BUV FL 150ML	antiépileptique	épilepsie
THERALENE 40MG/ML SOL BUV 100ML	antihistaminique systémique	troubles du sommeil
THERALENE 40MG/ML SOL BUV 30ML	antihistaminique systémique	troubles du sommeil
TIAPRIDAL 138MG/ML SOL BUV FL 30ML	antipsychotique	affections psychiatriques
TRIDESONIT 0,05% CREME TB 30G	dermocorticoïde d'activité modérée	dermatoses
TROLAMINE BGC 0,67% EMULSION TB 93G	protecteur cutané	dermatoses
TUSSISEDAL SIROP FL 125ML	antitussif	affections ORL
UN ALFA 0,1MCG SOL BUV FL 10ML	vitamines D et analogues (ostéodystrophie, rachitisme)	carences vitaminiques
VEDROP 50MG/ML SOL BUV FL 20ML	vitamines (carence vitamine E)	carences vitaminiques
VEDROP 50MG/ML SOL BUV FL 60ML	vitamines (carence vitamine E)	carences vitaminiques
VESICARE 1MG/ML SUSP BUV FL 150ML	médicament urologique (hyperactivité détrusorienne neurogène)	autres
VIRAMUNE 50MG/5ML SUSP BUV FL 240ML	antiviral (VIH)	affections virales
VOGALENE 0,1% SOL BUV FL 150ML	antiémétique, antinauséux	troubles digestifs
XALUPRINE 20MG/ML SUSP BUV FL 100ML	cytotoxiques (leucémie aiguë lymphoblastique)	cancers
ZIAGEN 20MG/ML SOL BUV FL 240ML	antiviral (VIH)	affections virales
ZOVIRAX 200MG/5ML SUSP BUV FL 125ML	antiviral	affections virales
ZOVIRAX 800MG/10ML SUSP BUV FL 180ML	antiviral	affections virales
ZYMADUO 150UI SOL BUV FL 12ML	suppléments minéraux (vitamine D, fluor)	carences vitaminiques
ZYMADUO 300UI SOL BUV FL 12ML	suppléments minéraux (vitamine D, fluor)	carences vitaminiques
ZYRTEC 10MG/ML BUV FL 15ML	antihistaminique	affections ORL

Annexe 5 : Questionnaires de l'étude

PARTIE 1

Q1 : Je suis un(e) professionnel(le) de santé

- OUI
- NON

Q2 : Je suis :

- Un homme
- Une femme
- Autre

Q3 : Quel âge avez-vous ?

Q4 : Je suis :

- En activité
- Retraité (e)
- Étudiant (e) en santé
- Autre

→ Si réponse « en activité » à la Q4 :

Q5 : Quelle est votre profession ?

- Médecin généraliste
- Pharmacien(ne)
- Préparateur/préparatrice en pharmacie
- Gynécologue
- Pédiatre
- Sage-femme
- Infirmier(e)
- Autre

Q6 : Depuis combien d'année(s) exercez-vous ?

→ Si réponse « retraité(e) » à la Q4

Q7 : Quelle était votre profession ?

- Médecin généraliste
- Pharmacien(ne)
- Préparateur/préparatrice en pharmacie
- Gynécologue
- Pédiatre
- Sage-femme
- Infirmier(e)
- Autre

→ Si réponse « étudiant en santé » à la Q4

Q8 : En quelle filière êtes-vous ?

- Médecine
- Pharmacie
- BP préparateur en pharmacie
- Maïeutique
- Dentaire
- Kinésithérapie
- Ergothérapie
- Autre

Q9 : En quelle année êtes-vous ?

PARTIE 2

PARTIE COMMUNE A TOUS LES PARTICIPANTS :

Q10 : Avez-vous déjà entendu parler des perturbateurs endocriniens ?

- OUI
- NON

Q11 : Si oui, où ?

- En cours/au travail
- A la télévision
- Dans des magazines
- Dans des articles scientifiques
- Sur des emballages
- Au fil de discussions
- Sur les réseaux sociaux
- Au cours d'une formation
- Autre

Q12 : Vous sentez-vous suffisamment informé(e) sur les perturbateurs endocriniens ?

- OUI
- NON

Q13 : Selon-vous, les professionnels de santé les mieux informés sur les perturbateurs endocriniens sont :

- Médecin généraliste
- Pharmacien(ne)
- Préparateur/préparatrice en pharmacie
- Gynécologue
- Pédiatre
- Sage-femme
- Infirmier(e)
- autre

PARTIE 3

PARTIE COMMUNE A TOUS LES PARTICIPANTS :

Q14 : Savez-vous comment fonctionnent les perturbateurs endocriniens ?

- OUI
- NON

Q15 : Si OUI, les perturbateurs endocriniens :

- Imitent le fonctionnement d'hormones naturellement présentes dans l'organisme (ex : œstrogènes)
- Bloquent les récepteurs cellulaires d'hormones naturellement présentes dans l'organisme (ex : œstrogènes)
- Détruisent les cellules de notre organisme
- Modifient le fonctionnement normal de notre système hormonal (production, stockage, transport, diffusion, élimination des hormones naturellement présentes dans notre organisme)
- Je ne sais pas
- Autre : ...

Q16 : Selon vous, les perturbateurs endocriniens ont des effets :

- Proportionnels à la dose d'exposition
- Importants à faible dose
- Transgénérationnels
- Différents selon le moment d'exposition (ex : pendant l'enfance)
- Je ne sais pas
- Autre : ...

Q17 : D'après vous, les médicaments peuvent-ils contenir des perturbateurs endocriniens (parmi les excipients) ?

- OUI
- NON

PARTIE 4

PARTIE A DESTINATION DU GRAND PUBLIC :

Q18 : Avez-vous déjà eu des conseils d'un professionnel de santé pour limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens dans votre quotidien ? (ex : Aérer votre intérieur tous les jours, limiter l'utilisation de plastique pour conserver et réchauffer vos aliments...)

- OUI
- NON

Q19 : Si oui, par quel(s) professionnels de santé ?

- Médecin généraliste
- Pharmacien(ne)
- Préparateur/préparatrice en pharmacie
- Gynécologue
- Pédiatre
- Sage-femme
- Infirmier(e)
- Autre

Q20 : Si oui, dans quel contexte ?

- Lors d'une consultation pré-conceptionnelle
- Lors d'une consultation de suivi de grossesse
- Lors d'une consultation pour des enfants en bas âge
- Lors de la dispensation de médicaments à la pharmacie
- Autre

PARTIE A DESTINATION DES PROFESSIONNELS DE SANTE

Q21 : D'après-vous, les perturbateurs endocriniens sont :

Pour tout le monde :

- Contre-indiqués
- Déconseillés
- Une précaution d'emploi
- A prendre en compte
- Aucune des réponses ne sont exactes
- Je ne sais pas

Pour une population sensible (femme enceinte et enfants de moins de 3 ans) :

- Contre-indiqués
- Déconseillés
- Une précaution d'emploi
- A prendre en compte
- Aucune des réponses ne sont exactes
- Je ne sais pas

Q22 : Conseillez-vous vos patient(e)s pour limiter leur(s) exposition(s) aux perturbateurs endocriniens quotidien ? (ex : Aérer votre intérieur tous les jours, limiter l'utilisation de plastique pour conserver et réchauffer vos aliments...)

- OUI
- NON
- Je ne suis pas concerné(e)

Q23 : Si oui, dans quel contexte

- Lors d'une consultation pré-conceptionnelle
- Lors d'une consultation de suivi de grossesse
- Lors d'une consultation pour des enfants en bas âge
- Lors de la dispensation de médicaments à la pharmacie
- Autre

Q24 : Adaptez-vous vos prescriptions / vos conseils médicamenteux en fonction de la présence ou non de perturbateurs endocriniens dans les médicaments ?

Pour tout le monde :

- OUI
- NON

Pour une population sensible (femme enceinte et enfant de moins de 3 ans) :


- OUI
- NON

LES BONS GESTES À ADOPTER

POUR UNE GROSSESSE DANS UN ENVIRONNEMENT SAIN


.....

Nous faisons entrer dans nos maisons toutes sortes de substances chimiques au quotidien (produits d'entretien, cosmétiques...). Dès la période intra-utérine, ces substances peuvent entrer en interaction avec le métabolisme vulnérable de bébé.



DANS MON LOGEMENT


J'aère mon logement **tous les jours, au moins 10 min** (même en hiver) pour renouveler l'air et je vérifie le bon fonctionnement de ma ventilation.



Je m'abstiens de fumer et je demande à mon entourage de **ne pas fumer à l'intérieur.**

PRÉPARER LA CHAMBRE DE BÉBÉ


Je planifie les travaux de la chambre de bébé **au plus tôt** (au moins un mois avant son arrivée). J'aère longuement et régulièrement la pièce.



Lorsque cela est possible, j'évite de **faire les travaux moi-même.** Les matériaux et meubles neufs peuvent émettre des substances chimiques pouvant être toxiques.

DANS LA SALLE DE BAIN


Je limite le nombre de produits cosmétiques. Je privilégie les **plus simples et naturels** (liste d'ingrédients courte) et ceux porteurs d'un **label reconnu***. Je me renseigne sur le bon usage des huiles essentielles.



Je diminue les produits en spray (parfums, laques) qui peuvent me faire **inhaler des substances nocives.**

LE MÉNAGE


Je limite le nombre de produits ménagers. Je privilégie les **produits simples et naturels** (bicarbonate de sodium, vinaigre blanc, savon noir) ou les produits porteurs d'un **label reconnu***.



J'évite les **produits d'ambiance** (encens, désodorisants, bougies parfumées) qui peuvent émettre des substances chimiques pouvant être toxiques.

À LA CUISINE

Pour limiter les éventuels résidus de pesticides, j'épluche et je lave les fruits et légumes. Je privilégie les récipients en verre pour conserver et réchauffer mes aliments.



J'évite de réchauffer les repas dans des **récipients en plastique**, la chaleur pouvant permettre la migration de substances dans les aliments.

LES BONS GESTES À ADOPTER POUR UN ENVIRONNEMENT SAIN POUR BÉBÉ



A la naissance, l'organisme immature des enfants est plus perméable aux produits présents dans leur environnement : ainsi les bébés sont particulièrement vulnérables à la présence de substances toxiques dans leur quotidien.

LA CHAMBRE DE BÉBÉ

J'aère une fois par jour, au moins **10 min** la chambre de bébé, pour renouveler l'air et éliminer les **polluants** qui peuvent être émis par certains matériaux (peintures, meubles, décoration).



J'évite les **produits d'ambiance** dans la chambre de bébé. Ils peuvent émettre des substances chimiques pouvant être toxiques.

DANS LA SALLE DE BAIN

Je suis vigilant(e) dans le choix des produits : j'évite les produits sans rinçage, je privilégie les **produits simples, naturels ou labellisés***. Je préfère pour la toilette de mon enfant, l'eau et le savon surgras.



Je limite le nombre de **cosmétiques** : la peau de bébé est plus sensible à certaines substances qui peuvent être présentes dans les cosmétiques. Je ne parfume pas bébé.

LES VÊTEMENTS DE BÉBÉ

J'achète des vêtements plutôt **simples** sans motifs et imprimés plastifiés qui peuvent contenir des substances indésirables.



Je ne mets pas la peau fragile de bébé en contact avec des **vêtements neufs** sans les laver avant.

LES JOUETS

Je lave ou j'aère tous les jouets et peluches **avant de les donner à bébé**.



Je ne laisse pas bébé porter **n'importe quel jouet en plastique à la bouche**, car il peut contenir des substances chimiques pouvant être toxiques.

LA CUISINE

Je préfère les biberons en verre. Pour limiter les éventuels résidus de pesticides, **j'épluche et je lave les fruits et légumes** pour les repas de mon enfant.



J'évite de réchauffer les repas de bébé dans des récipients **plastiques** car la chaleur peut permettre à certaines substances de migrer dans les aliments.

No pas pater sur la voie publique • création graphique : studio silver arrow • illustrations : déphine baillif • édité sous sa première forme en 2015 à l'initiative de l'association Les Alternatives de Lily

*quelques labels de confiance :



pour en savoir plus découvrez les guides Nesting sur www.projetnesting.fr



Table des matières

SOMMAIRE	13
LISTE DES ABREVIATIONS	16
TABLE DES FIGURES	19
TABLE DES TABLEAUX	21
PREAMBULE	1
PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION	2
1. Le système endocrinien	2
1.1. Les œstrogènes.....	4
1.2. Particularités de la femme enceinte.....	6
1.3. Structures et fonctions placentaires	7
1.4. Les fonctions endocrines	7
2. Les perturbateurs endocriniens	8
2.1. Définition	8
2.2. Mécanismes d'action	9
2.3. Effets généraux.....	10
2.3.1. Effet non proportionnel à la dose	10
2.3.2. Effet cocktail.....	10
2.3.3. Effet de bioaccumulation	10
2.3.4. Effets selon l'âge	10
2.3.5. Effets transgénérationnels et épigénétiques	11
2.4. Effets sur la santé humaine.....	12
2.4.1. Sources d'exposition et principaux PE du quotidien	12
2.5. Réglementation européenne	15
2.5.1. Règlement « REACH ».....	15
2.5.2. Règlement CLP.....	16
2.5.3. Règlement pour les pesticides et biocides	17
2.6. Identification des PE	17
2.6.1. La liste TEDX « <i>The endocrine disruption exchange</i> »	17
2.6.2. Les listes ED « <i>Endocrine disruptors</i> »	17
2.6.3. La liste CoRAP « plan d'action continu communautaire »	18
2.6.4. La liste SIN « <i>Substitute it Now</i> »	18
2.6.5. La liste de l'ANSES	18
2.6.6. La base de données EASIS : « <i>Endocrine Active Substances Information System</i> »	18
2.6.7. La base de données DEDuCT : « <i>Database of Endocrine Disrupting Chemicals and their Toxicity Profiles</i> »	18
3. Les parabènes : une classe émergente de PE	19
3.1. Généralités.....	19
3.2. Structures chimiques et propriétés.....	19
3.3. Effets PE	21
3.3.1. Généralités.....	21
3.4. Voies d'exposition et toxicocinétique	21
3.4.1. Voie orale.....	21
3.4.2. Voie cutanée.....	22
3.4.3. Voie placentaire	23
3.4.4. Allaitement.....	23
3.5. Imprégnation des populations sensibles : étude de cohortes.....	24
3.5.1. L'étude des déterminants pré- et post- natals de la santé et du développement de l'enfant (EDEN) (2003-2006)	24
3.5.2. La cohorte EDDS (<i>Endocrine Disruptors Deux-Sèvres</i>) (2011-2014)	25
3.5.3. La cohorte SEPAGES (Suivi de l'Exposition à la Pollution Atmosphérique durant la Grossesse et Effet sur la Santé) (2014-2017)	25
3.5.4. L'étude ESTEBAN (Étude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition) (2014-2016)	25

Collet – Baudesson Amélie | Médicaments et perturbateurs endocriniens : exemple des parabènes, évaluation des connaissances des professionnels de santé et impacts dans la prise en charge thérapeutique de la femme enceinte et

3.6.	Réglementations	27
------	-----------------------	----

DEUXIEME PARTIE : PARABENES ET MEDICAMENTS A DESTINATION DES POPULATIONS SENSIBLES
..... 29

1.	Matériel et méthode.....	29
2.	Résultats.....	30
2.1.	Généralités : les parabènes dans les médicaments.....	30
2.2.	Femme enceinte et parabènes : indications thérapeutiques et proportion des médicaments.....	33
2.3.	Enfants de moins de trois ans et parabènes : indications thérapeutiques et proportion des médicaments	34
3.	Discussion.....	35
3.1.	Répartition des parabènes selon la forme pharmaceutique	36
3.2.	Présence de parabènes dans la prise en charge thérapeutique des maux courants de la femme enceinte	36
3.2.1.	Les troubles digestifs de la femme enceinte	36
a)	Les nausées et vomissements.....	36
▪	Physiopathologie.....	36
▪	Prise en charge	37
b)	Le reflux gastro-œsophagien (RGO)	38
▪	Physiopathologie.....	38
▪	Prise en charge	38
c)	La constipation	41
▪	Physiopathologie.....	41
▪	Prise en charge	41
3.2.2.	Les affections ORL.....	42
a)	La rhinite.....	42
▪	Physiopathologie.....	42
▪	Prise en charge	43
b)	La toux.....	44
▪	Physiopathologie.....	44
▪	Prise en charge	45
3.2.3.	Les dermatoses non compliquées.....	46
a)	Eczéma de la grossesse	46
▪	Physiopathologie.....	46
▪	Prise en charge	46
b)	La mycose vaginale.....	47
▪	Physiopathologie.....	47
▪	Prise en charge	48
3.2.4.	Les troubles circulatoires	49
a)	Jambes lourdes	49
▪	Physiopathologie.....	49
▪	Prise en charge	49
b)	Hémorroïdes	51
▪	Physiopathologie.....	51
▪	Prise en charge	51
3.3.	Présence de parabènes dans la prise en charge thérapeutique des maux courants de l'enfant de moins de trois ans.....	52
3.3.1.	Les affections ORL.....	52
a)	Rhinopharyngite	52
▪	Physiopathologie.....	52
▪	Prise en charge	52
3.3.2.	Eczéma du nourrisson et de l'enfant.....	54
▪	Physiopathologie.....	54
▪	Prise en charge	55
3.3.3.	Les troubles digestifs de l'enfant.....	56
a)	La gastroentérite virale.....	56
▪	Physiopathologie.....	56
▪	Prise en charge	56

b)	Le reflux gastro-œsophagien	57
▪	Physiopathologie.....	57
▪	Prise en charge	57
c)	Les oxyures	58
▪	Physiopathologie.....	58
▪	Prise en charge	59
3.3.4.	La fièvre chez l'enfant	59
▪	Physiopathologie.....	59
▪	Prise en charge	59
4.	Conclusion, points fort et limites de l'étude	61
	TROISIEME PARTIE : ENQUETE DE TERRAIN	62
1.	Matériel et méthode	62
1.1.	Type d'étude.....	62
1.2.	Élaboration des questionnaires	62
1.3.	Recrutement.....	63
1.4.	Critères d'inclusion et d'exclusion dans l'étude.....	63
1.5.	Considérations éthiques	63
1.6.	Description des questionnaires	63
1.7.	Recueil et analyse des données	64
2.	Résultats.....	65
2.1.1.	Partie 1 : Données socio-démographiques	65
2.1.2.	Partie 2 : Niveau de connaissances des PE et professionnels de santé les mieux informés.....	67
2.1.3.	Partie 3 : Evaluation des connaissances générales sur les PE et présence dans les médicaments	70
2.1.4.	Partie 4 : Expérience des citoyens, conseils et avis des professionnels de santé sur l'exposition des PE au quotidien et dans les médicaments.....	73
a)	Résultats concernant le groupe citoyens.....	73
b)	Résultats concernant le groupe santé	75
3.	Discussion.....	78
	QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION, CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	80
	BIBLIOGRAPHIE	82
	ANNEXES	111
	TABLE DES MATIERES	135

Médicaments et perturbateurs endocriniens : exemple des parabènes, évaluation des connaissances des professionnels de santé et impacts dans la prise en charge thérapeutique de la femme enceinte et de l'enfant.

RÉSUMÉ

Introduction

La présence de perturbateurs endocriniens au quotidien, leurs effets et l'imprégnation des populations sont des questions de santé public. Les parabènes de par leurs effets sur les récepteurs aux œstrogènes impactent le fonctionnement placentaire et le développement fœtal.

Méthode

L'étude de Thériaque® a montré leur présence dans les médicaments destinés aux maux courants de la femme enceinte et de l'enfant de moins de 3 ans.

Une enquête épidémiologique transversale a été ensuite réalisée auprès d'un groupe santé et d'un groupe citoyens.

Résultats

Les parabènes sont présents dans les médicaments pour traiter les troubles digestifs, les affections ORL, l'eczéma, les mycoses et les troubles veineux chez la femme enceinte et dans les affections ORL (oto-rhino laryngologie), les troubles digestifs, l'eczéma la fièvre chez l'enfant.

Concernant l'enquête, 254 réponses ont été récoltées. Le pharmacien et le médecin généraliste sont respectivement les professionnels de santé les mieux informés selon le groupe santé et le groupe citoyens. Les connaissances du groupe santé sur les mécanismes d'action et effets des perturbateurs endocriniens sont moyennes voire insuffisantes. Selon le groupe santé, les parabènes sont déconseillés dans la population générale et contre-indiqués chez la femme enceinte et l'enfant. Cependant, peu de professionnels de santé adaptent leurs prescriptions ou leurs conseils en fonction leur présence dans les médicaments.

Conclusion

La prévention étant un rôle majeur des professionnels de santé, le manque de formation impacte la prise en charge de la femme enceinte et de l'enfant.

Mots-clés : Perturbateurs endocriniens, médicaments, parabènes, professionnels de santé, femme enceinte, enfant

Drugs and endocrine disruptors: example of parabens, evaluation of healthcare professional's knowledge and impact on the therapeutic management of pregnant women and children.

ABSTRACT

Introduction

The presence of endocrine disruptors in everyday life, their effects and the impregnation of populations are public health issues. Considering their effects on oestrogen receptors, parabens impact placental function and foetal development.

Method

The Thériaque® study showed that parabens are present in medicines used to treat common ailments in pregnant women and children under 3 years.

A cross-sectional epidemiological survey was then carried out in a healthcare group and a citizens group.

Results

Parabens are found in medicines used to treat digestive disorders, ENT (ear, nose and throat) disorders, eczema, fungal infections and venous disorders in pregnant women as well as ENT disorders, digestive disorders, eczema and fever in children.

A total of 254 responses to the survey were received. The pharmacist and the general practitioner are respectively the best-informed health professionals according to the healthcare group and the citizens group. The health group's knowledge of the mechanisms of action and effects of endocrine disruptors is average to inadequate. According to the healthcare group, parabens are not recommended for the general population and are contraindicated for pregnant women and children. However, few healthcare professionals adapt their prescriptions or advice to their presence in medicines.

Conclusion

Considering the major role of prevention for healthcare professionals, their lack of training affects the care of pregnant women and children.

Keywords : Endocrine disruptors, drugs, parabens, healthcare professionals, pregnant women, children