

## Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

### Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 6 janvier 2022

Par LASCOMBE PAULINE

Né(e) le 30 avril 1992 à BRIVE

### **Sources environnementales de perturbateurs endocriniens : revue de la littérature.**

Thèse dirigée par le Dr KAREN RUDELLE

Examineurs :

Madame le Professeur Nathalie DUMOITIER

Présidente

Madame le Professeur Marie-Pierre TEISSIER

Juge

Monsieur le Docteur Gaëtan HOUDARD

Juge





## Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N°

## Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 6 janvier 2022

Par LASCOMBE PAULINE

Né(e) le 30 avril 1992 à BRIVE

### **Sources environnementales de perturbateurs endocriniens : revue de la littérature.**

Thèse dirigée par le Dr KAREN RUDELLE

Examineurs :

Madame le Professeur Nathalie DUMOITIER

Présidente

Madame le Professeur Marie-Pierre TEISSIER

Juge

Monsieur le Docteur Gaëtan HOUDARD

Juge



## Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

---

Le 7 septembre 2020

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DARDE</b> Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>HOUETO</b> Jean-Luc	NEUROLOGIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>JESUS</b> Pierre	NUTRITION
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE

<b>OLLIAC</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
<b>TOURE</b> Fatouma	NEPHROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES**

<b>BRIE</b> Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
<b>KARAM</b> Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
<b>MOREAU</b> Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>BALLOUHEY</b> Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>BARRAUD</b> Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

<b>COUVE-DEACON</b> Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>DURAND</b> Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>LIA</b> Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>RIZZO</b> David	HEMATOLOGIE
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>WOILLARD</b> Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

### **P.R.A.G.**

<b>GAUTIER</b> Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES A MI-TEMPS**

<b>SALLE</b> Laurence	ENDOCRINOLOGIE (du 01-09-2020 au 31-08-2021)
-----------------------	---

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

<b>DUMOITIER</b> Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)
---------------------------	--

### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

<b>HOUDARD</b> Gaëtan	(du 01-09-2019 au 31-08-2022)
<b>LAUCHET</b> Nadège	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)
<b>PAUTOUT-GUILLAUME</b> Marie-Paule	(du 01-09-2018 au 31-12-2020)
<b>SEVE</b> Léa	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)

### **PROFESSEURS EMERITES**

<b>ADENIS</b> Jean-Paul	du 01-09-2017 au 31-08-2021
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	du 01.09.2018 au 31.08.2020
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	du 01-09-2018 au 31-08-2020

<b>BUCHON</b> Daniel	du 01-09-2019 au 31-08-2021
<b>MERLE</b> Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2020
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	du 01-09-2019 au 31-08-2021
<b>TREVES</b> Richard	du 01-09-2020 au 31-08-2021
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole	du 01-09-2018 au 31-08-2021
<b>VALLAT</b> Jean-Michel	du 01.09.2019 au 31.08.2022
<b>VIROT</b> Patrice	du 01.09.2018 au 31.08.2021

## **Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique**

---

Le 12 juin 2020

### **ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

<b>AUDITEAU</b> Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER)
<b>DAURIAT</b> Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
<b>DERBAL</b> Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
<b>DOUCHEZ</b> Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>DUPONT</b> Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
<b>DURIEUX</b> Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
<b>GUYOT</b> Anne	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
<b>HERMINEAUD</b> Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
<b>HUMMEL</b> Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>LABRIFFE</b> Marc	PHARMACOLOGIE
<b>LEFEBVRE</b> Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
<b>LOPEZ</b> Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
<b>PASCAL</b> Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
<b>PIHAN</b> Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>RIVAILLE</b> Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE
<b>SANSON</b> Amandine	ANESTHESIE REANIMATION
<b>TCHU HOI NGNO</b> Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

### **CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX**

<b>ALBOUYS</b> Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
<b>ARMENDARIZ-BARRIGA</b> Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBLANC</b> Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>BAÏSSE</b> Arthur	REANIMATION POLYVALENTE

<b>BEEHARRY</b> Adil	CARDIOLOGIE
<b>BLOSSIER</b> Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>BRISSET</b> Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
<b>CHASSANG-BRUZEAU</b> Anne-Hélène	RADIOLOGIE
<b>CHAUVET</b> Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
<b>CISSE</b> Fatou	PSYCHIATRIE
<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DE POUILLY-LACHATRE</b> Anaïs	RHUMATOLOGIE
<b>DESCHAMPS</b> Nathalie	NEUROLOGIE
<b>DESVAUX</b> Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
<b>DUVAL</b> Marion	NEPHROLOGIE
<b>EL OUAFI</b> Zhour	NEPHROLOGIE
<b>FAURE</b> Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>FAYEMENDY</b> Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>FROGET</b> Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
<b>GEYL</b> Sophie	GASTROENTEROLOGIE
<b>GHANEM</b> Khaled	ORL
<b>GILBERT</b> Guillaume	REANIMATION POLYVALENTE
<b>GUTTIEREZ</b> Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
<b>HANGARD</b> Pauline	PEDIATRIE
<b>HARDY</b> Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>HESSAS-EBELY</b> Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>LALOZE</b> Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
<b>LEGROS</b> Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>MAURIANGE TURPIN</b> Gladys	RADIOTHERAPIE

<b>MEUNIER</b> Amélie	ORL
<b>MICLE</b> Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
<b>MOWENDABEKA</b> Audrey	PEDIATRIE
<b>PARREAU</b> Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
<b>PELETTE</b> Romain	CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE
<b>PEYRAMAURE</b> Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
<b>PLAS</b> Camille	MEDECINE INTERNE B
<b>QUILBE</b> Sébastien	OPHTALMOLOGIE
<b>SIMONNEAU</b> Yannick	PNEUMOLOGIE
<b>SURGE</b> Jules	NEUROLOGIE
<b>TRICARD</b> Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
<b>VAIDIE</b> Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
<b>VERLEY</b> Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT
<b>VIDAL</b> Thomas	OPHTALMOLOGIE

### **CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE**

**BERTRAND** Adeline

**SEVE** Léa

### **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

Néant

## Remerciements

---

Tout d'abord je souhaiterais remercier ma directrice de thèse le Docteur Karen RUDELLE pour son soutien tout au long de ce travail, sa bienveillance et ses conseils précieux. Merci de vous être autant investie dans ce travail.

### **Aux membres du jury,**

Merci au Professeur Nathalie DUMOITIER d'avoir accepté la présidence de ce jury et de m'avoir accompagné avec les membres du DUMG tout au long de mon internat.

Au Professeur Marie-Pierre TEISSIER, merci pour vos conseils précieux au début de ce travail qui m'ont permis de trouver la bonne voie. C'est un réel plaisir de vous compter parmi les membres de mon jury.

Au Docteur Gaëtan HOUDARD, merci pour les précieux conseils concernant mes traces écrites, vous m'avez guidé et permis d'avancer dans le bon sens. Merci d'avoir accepté de juger mon travail.

### **A mon ancien maitre de stage et collègue,**

Merci au Docteur Olivier DARREYE de m'avoir fait confiance lors des 2 stages effectués chez lui. Merci de m'avoir fait aimer la médecine générale et l'exercice en zone rurale. Merci pour tout ce que tu m'as enseigné et ce que tu m'apprends encore tous les jours. Je suis heureuse de pouvoir travailler à tes cotés et de suivre tes précieux conseils.

### **Aux équipes médicales et paramédicales du CH de Brive,**

Je vous ai rencontré au fil de mes différents stages et chacun de vous m'a fait grandir et m'a enrichi aussi bien professionnellement que personnellement. Chacune de vos remarques et chacun de vos conseils m'a permis de progresser.

### **A ma famille,**

Un grand merci à mon conjoint, pour m'avoir épaulé pendant ces longs mois de travail. Merci de m'avoir secondé et supporté pendant tout ce temps. Merci de d'avoir pris le relais auprès de notre fille. Merci d'être là.

Merci à mes parents qui m'ont soutenu tous les jours depuis 10 ans et ont été des piliers irremplaçables pour moi. Vous avez toujours su avoir les mots justes même dans les moments les plus difficiles. Merci de m'avoir recentré sur mes objectifs lorsque j'étais perdue, merci pour vos précieux conseils, merci pour votre soutien, merci pour votre amour. Je ne serais pas ici sans vous.

Merci à ma sœur qui même de loin garde toujours un œil discret sur moi.

Enfin je remercie aussi le reste de ma famille qui avec des paroles et des sourires m'ont permis de tenir tout au long de ces années.

### **A mes amis,**

Merci à Charlène mon amie précieuse, avec qui on peut discuter de tout, qui est là à tous les moments, bons comme mauvais. Merci pour tes rires qui me détendent à tout instant, merci pour tes conseils et merci pour nos « échanges de pratique » qui nous rassurent l'une et l'autre.

Merci à Lucie, qui a toujours été là, depuis 10 ans, tu as été mon pilier pendant toutes ces années d'études et même si les kilomètres nous séparent je sais que ton soutien est sans faille.

Merci à mes amis d'avoir été là et d'avoir su me changer les idées lorsque j'en avais besoin.

Enfin merci à toutes les rencontres que j'ai pu faire lors de ces années de médecine, vous avez tous contribué à faire de moi ce que je suis aujourd'hui.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

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

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



## Table des matières

Introduction.....	19
I. Généralités .....	20
I.1. Le système endocrinien .....	20
I.2. Les perturbateurs endocriniens.....	20
I.2.1. Produits chimiques « imitateurs » .....	21
I.2.2. Produits chimiques de blocage.....	21
I.2.3. Produits chimiques « déclencheurs ».....	22
I.2.4. Effets des perturbateurs endocriniens.....	22
I.2.4.1. Effets sur la reproduction et le développement.....	22
I.2.4.2. Cancérogénicité.....	23
I.2.4.3. Effets sur le système thyroïdien.....	23
I.2.4.4. Obésité et diabète .....	24
I.2.4.5. Effets sur le système cardiovasculaire .....	24
I.2.4.6. Effets sur le système nerveux.....	25
I.2.5. Détails sur les principaux perturbateurs endocriniens .....	25
I.2.5.1. Bisphénol A (BPA).....	25
I.2.5.2. Parabènes .....	26
I.2.5.3. Phtalates .....	27
I.2.5.4. Triclosan .....	27
I.2.5.5. Filtres UV .....	28
I.2.5.6. Activités oestrogéniques et androgéniques des phyto-œstrogènes.....	29
I.2.5.7. Composés hautement chlorés .....	29
I.2.5.7.1. Biphényles polychlorés (PCB).....	29
I.2.5.7.2. Dioxines.....	30
I.2.5.8. Alkylphénols (AP) et éthoxylates d'alkylphénol (EPA).....	30
I.2.5.9. Résidus de pesticides .....	31
I.2.5.9.1. Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT).....	31
I.2.5.9.2. Endosulfan .....	31
I.2.5.10. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) .....	32
II. Matériel et méthode .....	35
II.1. Objectif.....	35
II.2. Critères de sélection.....	35
II.3. Stratégie de recherche .....	35
II.4. Sélection des études .....	36
III. Résultats.....	37
III.1. Sélection des références.....	37
III.2. Détails des caractéristiques des études .....	38
III.2.1. Seasonal and spatial distribution of 4-tert-octylphenol, 4-nonylphenol and bisphenol A in the Huangpu River and its tributaries, Shanghai, China, 2013 (28) .....	38
III.2.2. Phthalates, bisphenols, parabens, and triclocarban in feminine hygiene products from the United States and their implications for human exposure, 2020 (17) .....	40
III.2.3. Concentrations and composition profiles of parabens in currency bills and paper products including sanitary wipes, 2014 (18) .....	46
III.2.4. Concentrations of phthalates and bisphenol A in Norwegian foods and beverages and estimated dietary exposure in adults, 2014 (19) .....	50

III.2.5. Monitoring of phthalates in foodstuffs using gas purge microsyringe extraction coupled with GC–MS, 2015 (49) .....	53
III.2.6. Nine phthalate metabolites in human urine for the comparison of health risk between population groups with different water consumptions, 2019 (53) .....	56
III.2.7. Endocrine disruptor activity in bottled mineral and flavoured water, 2013 (57)....	60
III.2.8. Elevated concentrations of urinary triclocarban, phenol and paraben among pregnant women in Northern Puerto Rico: Predictors and trends, 2018 (59) .....	63
III.2.9. Personal care product use among adults in NHANES: associations between urinary phthalate metabolites and phenols and use of mouthwash and sunscreen, 2017 (37) .....	67
III.2.10. Steroid hormones in biosolids and poultry litter: A comparison of potential environmental inputs, 2011 (66) .....	70
III.2.11. Fluctuations in natural and synthetic estrogen concentrations in a tidal estuary in south-eastern Australia, 2013 (67) .....	73
III.2.12. Considerable exposure to the endocrine disrupting chemicals phthalates and bisphenol-A in intensive care unit (ICU) patients, 2015 (68) .....	77
III.2.13. Using ambient mass spectrometry to explore the origins of phthalate contamination in a mass spectrometry laboratory, 2020 (72).....	80
IV. Discussion.....	84
IV.1. Matériel et méthode .....	84
IV.2. Le cas de l'eau .....	84
IV.3. Le cas des denrées alimentaires .....	86
IV.4. Le cas des produits d'hygiène personnelle .....	87
IV.5. Le cas des produits à base de papier.....	89
IV.6. Le cas de la maternité de Guéret (84).....	90
IV.7. Le rôle de prévention du médecin généraliste .....	92
Conclusion.....	96
Références bibliographiques .....	98
Annexes.....	104
.....	107
Serment d'Hippocrate .....	110

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Diagramme de Flux .....	37
Figure 2 : Représentation de la rivière Huangpu et de ses affluents et des lieux d'échantillonnage.....	38
Figure 3 : Profil de répartition des phtalates selon différentes sources d'eau potables (eau en bouteille, eau filtrée et eau du robinet) .....	58
Figure 4 : Distribution des concentrations des substances étudiées au cours des années 2010 à 2016.....	65
Figure 5 : Modification en pourcentage et intervalle de confiance à 95% des concentrations urinaires de métabolites de phtalates ou de phénols chez les participants déclarants utiliser « toujours » ou « parfois » un écran solaire ou un bain de bouche comparativement aux non-utilisateurs dans la NHANES 2009-2012.....	69
Figure 6 : Concentrations d'oestrogènes et de progestérone dans les biosolides pendant 4 ans.....	71
Figure 7 : Lieux d'échantillonnage dans la rivière Little River, au sud-ouest de Melbourne, en Australie. Les diamants noirs représentent les emplacements d'échantillonnage d'eau douce (FW), les cercles noirs représentent les emplacements d'échantillonnage estuariens (EST) et le triangle noir indique le lieu de rejet des effluents de la station d'épuration des eaux usées (STEP).....	75
Figure 8 : livret de sensibilisation créé par la maternité de Guéret (Annexe 1).....	91
Figure 9 : Marguerite des compétences du médecin généraliste (88).....	92

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Effets et propriétés physicochimiques des différents perturbateurs endocriniens .....	33
Tableau 2 : Dose d'exposition cutanée aux phtalates, parabènes et bisphénols en fonction des différents produits d'hygiène féminine .....	44
Tableau 3 : Effets de l'utilisation de certains produits de soins sur la concentration des substances étudiées.....	66

## Introduction

---

De nos jours le sujet des perturbateurs endocriniens est devenu important. De plus en plus de recherches s'intéressent à ce sujet pour permettre de mieux connaître leurs sources, leurs modes d'action et les effets qu'ils peuvent avoir sur notre santé.

Ce type de recherche est capital pour mieux cerner les types de perturbateurs endocriniens et leurs mécanismes d'action. De nombreuses autres recherches se sont concentrées sur les connaissances de la population générale en ce qui concerne ces molécules et la plupart d'entre elles portent les mêmes conclusions : la population générale n'est pas assez informée sur ce sujet.

La sensibilisation de la population aux sources et aux effets des perturbateurs endocriniens est donc devenue une priorité.

J'ai commencé à m'intéresser à ce sujet lors de ma grossesse, je me suis donc interrogée sur les substances dont on entend parler depuis maintenant une dizaine d'année (Bisphénol A, parabènes, phtalates) et j'ai pu constater qu'il existait beaucoup plus de substances controversées que celles connues du grand public. J'ai alors fait ce constat : au vu du nombre très important de substances aux effets perturbateurs endocriniens, les sources d'exposition auxquelles nous pouvons être confronté devaient elles aussi être nombreuses. Il était donc essentiel d'effectuer des recherches afin de lister les sources environnementales avec lesquelles nous pouvons être en contact chaque jour. L'objectif final étant d'identifier ce qui pouvait être modifié dans notre environnement pour limiter au maximum le contact avec ces substances.

Lors de ces recherches nous avons remarqué qu'il existait des sources fiables mais aussi d'autres moins fiables, fausses ou alarmistes et qu'une personne moins avertie que le corps médical pouvait être mal informée.

Pour réaliser ce travail de recherche la méthode scientifique qui nous a paru la plus appropriée était la revue de la littérature. L'objectif après ce travail de recherche est de réaliser une affiche informative contenant des informations fiables sur les sources des perturbateurs endocriniens. Elle serait plutôt à l'attention des femmes en âge de procréer de plus de 18 ans afin de leur permettre de modifier leurs habitudes de vie si elles le désirent.

Sensibiliser les femmes en âge de procréer à l'environnement qui les entoure fait partie du travail de prévention qui est au cœur du travail du médecin généraliste.

Nous sommes amenés à suivre de plus en plus de femme en âge de procréer que ce soit pour leur suivi gynécologique ou le suivi de leur enfant. Nous pensons qu'il serait intéressant de se servir de ces consultations pour sensibiliser cette population à l'environnement qui les entoure et ce qui peut être modifié pour elles et pour leurs enfants afin de limiter les effets des perturbateurs endocriniens sur leur santé. Sensibiliser les femmes en âge de procréer revient à sensibiliser une partie beaucoup plus importante de la population car les modifications environnementales effectuées à l'échelle individuelle auront des répercussions sur toute une famille.

# I. Généralités

---

## I.1. Le système endocrinien

Le système endocrinien est composé de plusieurs organes glandulaires qui sécrètent des hormones directement dans la circulation sanguine (1, 2). Les glandes endocrines comprennent l'hypothalamus, la glande pinéale, l'hypophyse, la thyroïde, les parathyroïdes, le thymus, les surrénales, les ovaires, la prostate et les testicules (3). Les organes du système endocrinien ont des fonctions importantes telles que le développement et le maintien de fonctions tissulaires normales, la santé des os, le métabolisme, la reproduction, la réponse au stress (1).

L'hypophyse sous contrôle de l'hypothalamus agit comme le centre de contrôle, informant les autres glandes à quel moment envoyer leurs signaux hormonaux (3). Ces messages vont et viennent continuellement dans toutes les parties d'un organisme, gardant un parfait équilibre. Les glandes produisent des hormones, telles que l'hormone adrénocorticotrope, les corticostéroïdes, l'adrénaline, les œstrogène, la testostérone, les androgène, l'insuline, la triiodothyronine et la thyroxine (3). Les hormones sont impliquées dans à peu près toutes les fonctions biologiques.

La quantité d'hormone que le corps d'un animal produit dépend des stimulus que son corps reçoit et elles peuvent également travailler à de très faibles concentrations (3).

Les hormones régulent :

1. La reproduction et développement embryonnaire.
2. La croissance et maturation.
3. la production, utilisation et stockage d'énergie.
4. Les électrolytes / l'équilibre et le maintien de l'eau et du sel.
5. La réaction aux stimuli.
6. Le comportement des êtres humains et des animaux.

Les récepteurs, qui se trouvent dans les cellules de divers organes et tissus cibles, reconnaissent et répondent aux hormones (3). Les récepteurs font partie d'un système de rétroaction biologique complexe qui régule la réponse, toute perturbation de l'équilibre peut entraîner des modifications de ces réactions (3).

## I.2. Les perturbateurs endocriniens

Selon la définition de l'OMS : « *Un perturbateur endocrinien est une substance exogène ou un mélange de substances qui altère la (les) fonction(s) du système endocrinien et provoque par conséquent des effets indésirables sur un organisme intact, ou sa descendance* » (4)

Les perturbateurs endocriniens (EDC) sont des classes structurellement diverses de composés synthétiques et naturels qui possèdent la capacité de modifier le mécanisme du système endocrinien et induisent potentiellement des effets secondaires sur la santé chez les individus et les populations exposées (2). Les perturbateurs endocriniens sont des agents

exogènes qui peuvent interférer avec la synthèse, la sécrétion, le transport, la liaison et l'élimination des hormones naturelle (5).

Ils interfèrent avec l'équilibre des fonctions hormonales normales chez les animaux et les humains. Ce déséquilibre peut provoquer diverses anomalies du système reproducteur, telles que la féminisation des sujets masculins et la masculinisation des sujets féminins (6). Entre autres anomalies, ils peuvent également provoquer une hypertrophie de la glande thyroïde, des malformations congénitales, des changements de comportement, des systèmes immunitaires déprimés et une vulnérabilité accrue aux maladies (2).

Selon le dernier rapport, environ 800 produits chimiques utilisés dans la vie quotidienne possèdent des propriétés de perturbateur endocrinien (7). Ces produits chimiques sont impliqués dans de nombreuses maladies chroniques comme les problèmes cardiovasculaires, le diabète, l'obésité, les anomalies de la reproduction, les problèmes thyroïdiens, les cancers et de nombreux déséquilibres homéostatiques (2).

Un produit chimique perturbateur endocrinien peut affecter le système endocrinien d'un organisme de trois manières spécifiques : ils peuvent imiter, bloquer ou déclencher une réponse hormonale (1).

### **I.2.1. Produits chimiques « imitateurs »**

Les produits chimiques qui miment/ imitent une réponse hormonale réagissent comme des hormones endogènes à l'intérieur du corps, ils se fixent au récepteur dédié à l'hormone qu'ils imitent et provoquent une réponse identique à la réponse de l'hormone endogène (3).

Un exemple de perturbateur endocrinien imitant la réponse hormonale est le puissant médicament diéthylstilbestrol (DES), un œstrogène qui, avant son interdiction au début des années 1970, était prescrit par les médecins jusqu'à 5 millions de femmes enceintes pour limiter l'avortement spontané. Quand les médecins ont commencé à prescrire du DES, ils pensaient que cela empêcherait les fausses couches et favoriserait la croissance du fœtus. Cependant, les chercheurs ont découvert qu'après la puberté des enfants, le DES a affecté le développement du système reproducteur des filles nées de mères ayant reçu du DES et, cela a entraîné un risque accru de développer un cancer du vagin. De plus ces femmes sont à risque de développer une endométriose. Les fils nés de mères ayant reçu du DES ont une augmentation fréquence des cryptorchidies, des malformations congénitales, des hypospadias (ouverture de l'urètre sur la face inférieure du pénis) et diminution du nombre de spermatozoïdes (3).

### **I.2.2. Produits chimiques de blocage**

Le deuxième groupe de substances chimiques perturbatrices est celui des « bloqueurs » d'hormones. Ceux-ci interfèrent avec le fonctionnement des hormones endogènes. Les « bloqueurs » se lient aux mêmes récepteurs protéiques que l'hormone endogène mais n'entraînent aucune action. Ils s'assoient sur le chemin de signalisation naturel de l'hormone et l'empêchent d'envoyer son message (3).

### **I.2.3. Produits chimiques « déclencheurs »**

Les « déclencheurs » sont la troisième catégorie de perturbateurs. Ils se fixent aux récepteurs protéiques, puis déclenchent une réponse anormale dans la cellule. Ces déclencheurs stimulent la croissance au mauvais moment, une altération du métabolisme ou la synthèse d'un produit différent. Les déclencheurs les plus connus sont les dioxines. La dioxine agit par un processus semblable à une hormone pour imiter des réponses entièrement nouvelles (3).

Ils peuvent aussi agir en modifiant la synthèse hormonale dans la glande endocrine ou en modifiant le transport de l'hormone vers l'organe cible en interférant avec l'activité des enzymes de conjugaison ou en compétition pour la liaison aux protéines porteuses (8).

La plupart de l'activité perturbatrice signalée était liée à l'action des hormones stéroïdes (en particulier, mais pas exclusivement, en relation avec l'action des œstrogènes et des androgènes) et des hormones thyroïdiennes. Puisque les œstrogènes et les androgènes régulent les fonctions reproductrices, bon nombre des effets signalés à l'exposition aux perturbateurs endocriniens a eu des conséquences néfastes pour la santé reproductive (8). Cependant les conséquences physiologiques ont été démontrés comme résultant d'une perturbation de la fonction thyroïdienne et d'une altération des taux d'hormones thyroïdiennes (9). Des effets indésirables ont également été signalés comme résultant des altérations de la fonction corticosurrénale, des troubles du système immunitaire et du métabolisme (développement de l'obésité, du diabète, maladies cardiovasculaires) (8).

### **I.2.4. Effets des perturbateurs endocriniens**

#### **I.2.4.1. Effets sur la reproduction et le développement**

Les perturbateurs endocriniens (PE) endommagent les réactions physiologiques normales liées au système reproductif (2). À ce sujet, un certain nombre de preuves in vitro et in vivo sont disponibles sur les anomalies testiculaires et ovariennes (2,6,10). Les PE réduisent le nombre ainsi que la qualité des spermatozoïdes, et augmentent le risque de survenue de cancers des testicules, de la prostate et du sein (2,6). De même, une très faible numération des spermatozoïdes due à la toxicité de l'environnement polluants a été signalé. Il existe des preuves de dysfonctionnements du système reproductifs chez les enfants des travailleurs exposés aux pesticides (2).

Une exposition accidentelle de souris au BPA provenant de cages et de bouteilles d'eau en plastique provoque différents troubles méiotiques et aneuploïdies dans les ovocytes (2).

Sugiura-Ogasawara et al. ont observé que le risque de fausse couche était élevé chez les femmes exposées au BPA (11).

La création de gamètes et le développement des tissus chez l'enfant sont régulés par des séquences complexes de signaux hormonaux endogènes particulièrement sensibles (12). La

modification de ces signaux peut provoquer dommages irréversibles et anomalies du développement, qui peuvent ne se manifester que plus tard dans la vie (12). L'exposition de fœtus féminins est particulièrement préoccupante car les effets sur la formation des ovaires peuvent entraîner des anomalies et des changements épigénétiques dans les gamètes qui peuvent affecter les générations futures (12).

#### **I.2.4.2. Cancérogénicité**

Les PE qualifiés de cancérogènes provoquent la croissance tumorale, en affectant la dynamique du génome par l'augmentation de l'expression des oncogènes, la diminution de l'expression des gènes suppresseurs de tumeur, en perturbant la transduction du signal, ou en induisant des changements dans l'expression du cycle cellulaire.

Après la Seconde Guerre mondiale, un grand nombre de produits chimiques utilisés ont été analysés pour leurs propriétés de perturbateur endocrinien dans le corps humain.(2) Une analyse dans des études animales a été menée sur environ 48 EDC répertoriés sous CDC (centre de contrôle des maladies et de prévention aux États-Unis), et les résultats ont montré un lien étroit avec la mutagénicité, les effets sur le développement et la cancérogénicité (2). Les œstrogènes naturels ou synthétiques peuvent également être cancérogènes et la plupart des cas de tels tumeurs et de telles toxicités interviennent surtout au cours des stades de développement des différents organes. Au cours des cinquante dernières années, les xénoestrogènes ont été supposés être la cause la plus probable de développer un cancer du sein (2,6).

La source maternelle s'est avérée être la principale voie de telles toxicités : une étude sur les nourrissons et les enfants vivant dans des zones agricoles utilisant des pesticides a prouvé une augmentation du taux de leucémie et de lymphome (2). De même, l'atrazine est un pesticide largement utilisé comme désherbant dans les cultures, l'exposition à l'atrazine est associée au risque de cancer du sein (2,3).

Il est important de souligner que les niveaux de dose et le moment de l'exposition aux perturbateurs endocriniens est capitale et peut affecter la gravité (1). Par exemple, l'exposition prénatale au DES accélère la croissance de la glande mammaire avec une augmentation prolifération lobulaire entraînant une augmentation des nids hyperplasiques de l'épithélium et de la multiplicité des tumeurs (1).

#### **I.2.4.3. Effets sur le système thyroïdien**

Chez l'homme, le développement cérébral, le fonctionnement du système cardiovasculaire et d'autres organes sont régulés par les hormones thyroïdiennes (9, 13). La perturbation des hormones thyroïdiennes ou une libération retardée peuvent provoquer des perturbations de la croissance, du développement mental et du métabolisme (7). La pharmacocinétique du système thyroïdien a été étudiée comme l'une des cibles des perturbateurs endocriniens (PE), comme le PCB, les dioxines, le BPA, les retardateurs de flamme, les pesticides, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les phytoestrogènes (2).

Les PE sont largement définis comme xénobiotiques qui peuvent interférer avec la signalisation thyroïdienne. Ceux-ci peuvent inclure produits chimiques qui modifient la

structure ou la fonction de la glande thyroïde, modifient la liaison des hormones à leurs récepteurs thyroïdiens (BPA, PCB), ou modifient la fonction des enzymes régulatrices de la synthèse des hormones thyroïdiennes (9).

Les PE peuvent aussi affecter le système thyroïdien en agissant comme agoniste ou antagoniste et en altérant le transport des hormones thyroïdiennes (2, 13). Il a été rapporté que les organochlorés en tant que perturbateurs endocriniens potentiels réduisent le niveau d'hormones thyroïdiennes, en particulier de T4 chez de nombreuses espèces (2).

L'exposition aux phtalates provoque des dommages dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes chez le nouveau-né. Il a été démontré que le méthylparabène diminuait l'activité thyroïdienne et une inhibition dose-dépendante a été observée (2). Certains pesticides, comme le DDT et HCB (hexachlorobenzène) perturbent la production ou l'action des hormones thyroïdiennes. Le DDT diminue l'activité des hormones thyroïdiennes tandis que le HCB se métabolise pour donner un composé hautement toxique ciblant les hormones thyroïdiennes (2).

#### **I.2.4.4. Obésité et diabète**

La perturbation endocrinienne est une cause majeure d'obésité, ce qui lie d'avantage au diabète et aux problèmes cardiovasculaires (8). Dans les études de modélisation animale, une augmentation significative du poids des souris a été observée, lorsque le diéthylstilbestrol (DES) un produit chimique pharmaceutique a été administré à des souris nouveau-nées (2). Les récepteurs ostrogéniques ER $\alpha$  (récepteurs œstrogènes alpha) et ER $\beta$  (récepteurs œstrogènes bêta) sont les paramètres clés impliqués dans le métabolisme du glucose. Estradiol (E2) et polluants environnementaux BPA, dioxines et pesticides sont analogues les uns aux autres pour cibler ces récepteurs (8). Les EDC ciblent ces récepteurs et provoquent des changements dans l'homéostasie du glucose et dans les mécanismes de libération d'insuline. Donc, tout produit qu'il soit naturel ou chimique ciblant ces récepteurs peut endommager la physiologie normale de l'homéostasie du glucose et peut endommager les cellules du pancréas, comme donnant un indice pour l'apparition du diabète (14). A très faible dose, le BPA provoque une hyperinsulinémie pouvant être liée au diabète de type 2 et à l'obésité (8,14). Même de faibles doses de BPA et de DES ont été indiquées pour endommager les cellules  $\alpha$  et la voie du glucagon (8).

#### **I.2.4.5. Effets sur le système cardiovasculaire**

Outre l'obésité et le diabète, les perturbations endocriniennes jouent également un rôle pivot dans les problèmes cardiovasculaires (2). Les études animales ont prouvé un lien entre l'exposition au DES et les problèmes cardiovasculaires. Il a été démontré que l'obésité causée par les perturbateurs endocriniens induit un certain nombre des maladies coronariennes et des problèmes de tension artérielle (8). Le BPA et les phtalates ont été étudié dans une étude transversale et celle-ci a prouvé une forte relation entre les mécanismes perturbateurs endocriniens de ces deux substances et des lésions cardiovasculaires telles que des destructions au niveau artériel (2). Des concentrations élevées de polymères organiques persistants ont également été associée à des taux accrus de maladie coronarienne. Les

problèmes cardiovasculaires et le diabète créés par de telles perturbations endocriniennes peuvent conduire à des syndromes métaboliques qui peuvent finalement augmenter le taux de mortalité (2).

#### **I.2.4.6. Effets sur le système nerveux**

Les stades de développements comme les périodes intra-utérines, périnatales et de la puberté sont considérées comme des périodes critiques du développement et l'exposition aux perturbateurs endocriniens lors de ces périodes pose un grave problème (2). Des troubles neuronaux, comportementaux et bipolaires ont été observés chez les nourrissons, les enfants et les nouveau-nés en raison de l'exposition au BPA, qui ciblent différentes voies hormonales. De plus le BPA en plus d'être associé positivement au développement de la schizophrénie, semble également être impliqué dans les autres troubles cérébraux comme le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) (2).

On pense que l'œstrogène a des effets neuroprotecteurs, des niveaux inférieurs d'œstrogènes peuvent causer des symptômes de type schizophrénique (2).

Les troubles neuronaux ont également été liés à l'axe hypothalamus-hypophyso-surrénalien (HPA). En cas de stress important, des niveaux élevés de glucocorticoïdes sont produits modifiant l'axe HPA augmentant le risque de schizophrénie. Une concentration altérée de corticostérone chez l'animal a également été signalé pour exercer un changement dans l'axe HPA avec les mêmes conséquences sur la majoration du risque de schizophrénie (2).

**Les effets des perturbateurs endocriniens étant maintenant établis, nous allons détailler les caractéristiques des principaux perturbateurs endocriniens.**

### **I.2.5. Détails sur les principaux perturbateurs endocriniens**

#### **I.2.5.1. Bisphénol A (BPA)**

Le Bisphénol A (BPA) est l'un des exemples les plus connus de perturbateur endocrinien. Actuellement, il est parmi les produits chimiques les plus abondants avec plus de 6 milliards de livres produites chaque année (15).

Le BPA est un produit chimique industriel utilisé pour synthétiser des résines époxy ou polycarbonate (3). L'exposition humaine aux effets potentiels de perturbation endocrinienne du bisphénol A peut se produire lorsque ce produit chimique s'échappe du plastique résultant d'une polymérisation ou rupture du polymère lors du chauffage. Le bisphénol A est un solide qui a une faible volatilité à température ambiante. Il a une eau solubilité de 120 à 300 mg/L. Sa solubilité dans l'eau augmente avec les valeurs de pH alcalin (3).

Des études in vivo sur des animaux de laboratoire ont montré que le BPA peut être associée à des troubles de la reproduction, tels que des changements morphologiques et des problèmes lors de la spermatogenèse, des effets neurologiques, des altérations du poids corporel normal,

et des effets cancérigènes (6). Par exemple, il y a des inquiétudes concernant une association probable entre le BPA et l'infertilité masculine, le cancer de l'appareil reproducteur, le syndrome des ovaires polykystiques et les troubles du comportements chez les enfants (6). D'après les observations d'études récentes, l'exposition au BPA peut entraîner une altération de la réponse insulinique chez les adultes non diabétiques entraînant ainsi une résistance à l'insuline et peut-être même un diabète de type 2 (14).

Compte tenu des enjeux réglementaires, dans les années 1980, l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis a fixé le plus bas niveau d'effet indésirable du BPA à 50 mg/kg/jour pour les populations humaines (15). Alternativement, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a établi la dose journalière tolérable (DJA) (quantité estimée de BPA dans l'eau potable ou les aliments pouvant être ingérés quotidiennement pendant toute une vie sans risque sanitaire important) pour le BPA soit 50 µg/kg/jour (OMS 2009) (15).

Selon la Commission de l'Union européenne, la migration du BPA dans les aliments à partir de vernis ou de revêtements appliqués sur des récipients ne devraient pas dépasser 0,05 mg de BPA par kg d'aliment (15).

Plusieurs publications et rapports scientifiques sur les perturbateurs endocriniens et surtout sur le BPA, ses propriétés et sa présence dans l'environnement ont entraîné des préoccupations élevées et par conséquent des réglementations légales visant à réduire son utilisation : au Canada en 2017 et dans l'UE en 2018 (14).

Un des exemples de cette prise de conscience est l'interdiction du BPA dans les biberons et tous les plastiques en contact avec l'alimentation des bébés depuis 2011 dans l'Union Européenne (16).

### **I.2.5.2. Parabènes**

Les parabènes sont des conservateurs antibactériens largement utilisés dans de nombreux produits (17, 6). L'activité antibactérienne des parabènes augmente avec longueur croissante du groupe ester, mais la solubilité dans l'eau diminue (18). En pratique, des esters plus courts sont couramment utilisés de par leur grande solubilité dans l'eau. (18) Méthylparaben (MeP) et le propylparaben (PrP), l'éthylparaben (EtP) et le butylparaben (BtP) dans le commerce (6). Les parabènes sont souvent utilisés en combinaison pour augmenter l'activité antibactérienne (18).

Les produits cosmétiques sont la principale source d'exposition humaine (3). Les parabènes sont rapidement absorbés par le tractus digestif, hydrolysés et excrétés principalement sous forme conjuguée dans l'urine (18). Les parabènes sont facilement absorbés par la peau et partiellement hydrolysés par les estérases cutanées, l'absorption cutanée totale des parabènes a été estimée de 50 à 80% des expositions totales (18).

Une étude récente avec de jeunes adultes ont constaté que la concentration urinaire de parabènes chez les femmes était deux fois plus élevée que chez les hommes (6). Même si les parabènes sont généralement sur la liste des ingrédients sur l'emballage des produits, il existe des produits sur le marché qui contiennent ces agents mais ceux-ci ne sont pas inscrits sur la liste des ingrédients.

Les parabènes présentent une activité de perturbateur endocrinien à la fois *in vitro et in vivo*, et ils ont été associés à des déficiences du système reproducteur des animaux de laboratoire

mâles. Il existe des preuves montrant que ces produits chimiques perturbateurs endocriniens peuvent endommager l'ADN et affecter la fonction mitochondriale, et il y a des inquiétudes concernant une possible connexion entre les parabènes et infertilité masculine dû à ces anomalies de la fonction mitochondriale.(6) Une diminution de la production de sperme et des effets indésirables sur le système reproducteur masculin ont été montré chez les rongeurs exposés à la propylparaben (PrP) et au butylparaben (BuP) (18).

Des parabènes ont été trouvés intacts dans des tumeurs du sein chez l'homme, et leur capacité à augmenter la prolifération des cellules cancéreuses de tumeurs du sein a été confirmée *in vitro* (17). Cependant, les connaissances scientifiques actuelles sont insuffisantes pour démontrer un risque clair de cancer.

### **I.2.5.3. Phtalates**

Les phtalates sont présents dans de nombreux produits du quotidien en raison de leurs multiples fonctionnalités. Il existe plusieurs phtalates ainsi que leur métabolites les principaux sont diéthyle phtalate (DEP), diméthyl phtalate (DMP), dibutyl phtalate (DBP), benzylbutyle phtalate (BBzP), di-isononyle phtalate (DINP), di-isodécyle phtalate (DIDP), di-2-éthylhexyle phtalate (DEHP) di-cyclohexyle phtalate (DCHP), di-n-octyle phtalate (DNOP), di-isononyl phtalate (DiNP) (19).

Les phtalates sont connus pour leur potentiel perturbateur endocrinien, leur capacité à provoquer un stress oxydatif, des problèmes lors du développement embryonnaire, des troubles de la reproduction et des effets neurocomportementaux (6).

Concernant l'exposition humaine aux phtalates et à leurs métabolites, il est prouvé que l'exposition prénatale et infantile (par le lait maternel par exemple) peut être associée à des troubles cognitifs tels que des indices de QI inférieurs, des troubles comportementaux tels que l'hyperactivité, des problèmes d'attention, des problèmes de communication sociale, ainsi que des effets négatifs sur le développement normal (6). Une exposition élevée aux phtalates a été associée à des troubles de l'ovulation, des cas de puberté précoces et d'endométriose ainsi qu'à certaines tumeurs génitales féminines (17).

Certaines preuves indiquent une association possible entre exposition aux phtalates et oligospermie et diminution de la concentration des hormones sexuelles et thyroïdiennes (10).

Lors d'essais *in vivo* l'exposition des rats femelles au DEHP (di-(2-éthylhexyl) phtalate) réduit la concentration d'œstradiol dans le sérum, prolonge le cycle menstruel et inhibe l'ovulation (10). De plus, le DEHP montre une activité anti-androgénique chez le rat. *In utero* et pendant l'allaitement, le DEHP provoque des anomalies de l'appareil reproducteur mâle chez le rat et réduit quotidiennement la production de sperme. Une expérience *in vitro* avec les spermatozoïdes humains ont révélé que les phtalates affectent la motilité des spermatozoïdes (10).

### **I.2.5.4. Triclosan**

Le triclosan est un agent antimicrobien courant pouvant agir comme agoniste de la thyroïde. Il a été prouvé que le triclosan peut affecter la concentration d'hormones thyroïdiennes (6). Chez l'homme, l'exposition au triclosan a été associée à développement mammaire plus précoce. L'activité perturbatrice sur le système endocrinien a été confirmée *in vivo* dans des essais animaux et *in vitro* dans des cellules humaines de cancer du sein (6) .

#### I.2.5.5. Filtres UV

Les écrans solaires et autres produits cosmétiques tels que les produits de maquillage et les rouges à lèvres contiennent des filtres UV qui absorbent ou bloquent l'énergie du rayonnement solaire (6). Des études *in vivo* et *in vitro* ont démontré la capacité de nombreux filtres UV organiques et inorganiques (nanoparticules des oxydes métalliques) a provoqué des perturbations du système endocrinien et des troubles de la reproduction.

- Filtres UV organiques

Les absorbeurs de produits chimiques organiques les plus courants sont les benzophénones : oxybenzone, benzophénone-3, octyle méthoxycinnamate, 4- méthylbenzylidène camphre et le 3-benzylidène camphre.

L'activité perturbatrice du système endocrinien de ces filtres organiques a été confirmés *in vitro* dans des essais sur les récepteurs alpha des œstrogènes et les récepteurs des androgènes (10).

L'oxybenzone est présente dans les échantillons de lait maternel humain, et l'exposition maternelle a été associée à une augmentation du poids de naissance chez les garçons et diminution du poids de naissance chez les filles, ainsi qu'avec un retard de développement mammaire chez filles (6, 10). *In vitro* il a été prouvé en étudiant les récepteurs alpha des œstrogènes (hER $\alpha$ ) et les récepteurs aux androgènes (hAR) que l'oxybenzone a des effets ostrogéniques, anti-œstrogéniques et anti- androgéniques (10). De plus, il a été confirmé *in vivo* chez les poissons que l'oxybenzone peut réguler à la baisse le nombre de récepteurs alpha des œstrogènes et les récepteurs androgènes cela peut entraîner une augmentation de poids utérin chez les rats immatures et une réduction de poids dans la progéniture des souris (6).

Le méthoxycinnamate d'octyle est un autre filtre UV organique qui a été confirmé présent dans le lait maternel humain (10). Des études *in vivo* sur des animaux de laboratoire ont révélé un impact probable sur la fonction normale de l'axe hypothalamo-hypophysaire conduisant à des diminutions des concentrations de diverses hormones, des troubles de la reproduction tels que des retards dans la maturation sexuelle de la progéniture, une augmentation du poids utérin ainsi que des troubles neurologiques (6).

Chez le rat, le méthoxycinnamate d'octyle provoque diverses déficiences, y compris la modification de la libération normale de l'hormone lutéinisante (LHRH) (10). Ce filtre solaire peut diminuer les concentrations sériques normales des hormones : la thyrostimuline (TSH), thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3) chez le rat (10). Cela révèle un impact possible sur le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien. Le méthoxycinnamate d'octyle présente des propriétés anti-ostrogéniques et anti androgéniques mais pas d'activité ostrogénique dans dosages hER $\alpha$  et hAR (10).

La capacité *in vivo* du 4-méthylbenzylidène camphre pour perturber la fonction endocrinienne a été confirmée chez le rat, chez les organismes aquatiques et aussi chez les insectes (6). L'exposition des rats à ce filtre solaire peut augmenter le poids utérin (10) et thyroïdien, retarder la puberté masculine et affecter le comportement sexuel chez la progéniture femelle (6).

### **I.2.5.6. Activités oestrogéniques et androgéniques des phyto-oestrogènes**

Les phytoestrogènes forment une grande famille avec deux grandes classes, flavonoïdes et lignanes. Le nombre de flavonoïdes est plus important que le nombre de lignanes. Les flavonoïdes possèdent également une plus forte activité oestrogénique relatives que les lignanes (20). Cette activité oestrogénique et androgénique des phytoestrogènes est devenue ces dernières années un sujet d'intérêt pour les chercheurs en ingénierie environnementale. Lorsque l'on regarde les résultats de ces études on voit facilement que presque tous les phytoestrogènes ont un pouvoir oestrogénique plus faible que la substance oestrogénique de référence qu'est le 17 $\beta$ -estradiol (E2), sauf dans certaines études utilisant le test d'expression génique transitoire (TGEA), dans lequel les pouvoirs oestrogéniques de certains phytoestrogènes sont au même niveau, voire plus forts que celui de 17 $\beta$ -estradiol (E2) (20). Par rapport aux activités oestrogéniques des produits chimiques industriels Bisphénol A (BPA) ou Nonylphénol (NP) la plupart des phytoestrogènes sont dans le même ordre de magnitude, qui dénote que les activités oestrogéniques dérivés des phytoestrogènes ne peuvent être négligés lorsqu'ils restent à des concentrations élevées dans les échantillons d'eau (20).

### **I.2.5.7. Composés hautement chlorés**

#### **I.2.5.7.1. Biphényles polychlorés (PCB)**

Les PCB sont un groupe de composés organiques manufacturés qui comprennent 209 formes chimiques différentes connues sous le nom de congénères. Ce nombre élevé de nombreux produits chimiques différents formes est possible car de 1 à 10 atomes de chlore peuvent s'attacher aux atomes de carbone qui constituent la structure chimique de base de cette famille de composés (21). Les PCB sont là- mal stable, résistant à l'oxydation, aux acides, aux bases et à d'autres agents chimiques (3).

Les PCB ont tendance être plus soluble dans les solvants à base de lipides que dans l'eau ; cependant, parmi les 209 congénères, il en existe un certain nombre qui ont une très bonne solubilité dans l'eau, il s'agit des congénères comportant le moins d'atomes de chlore dans leur composition chimique.

Depuis 1974, toute fabrication de PCB est interdite et l'utilisation précédente dans les condensateurs électriques et les transformateurs a été considérablement réduite (21). Parce que de leurs propriétés de résistance chimique, les PCB ont persisté dans l'environnement dans de grandes quantités malgré l'interdiction de fabrication (3).

Les PCB exercent divers effets néfastes sur la faune et les humains, y compris l'immunotoxicité, la neurotoxicité, la toxicité sur le développement et la reprotoxicité, et ils sont classés par plusieurs agences comme cancérigènes présumés (21).

Il existe de nombreuses données humaines qui montrent une forte association entre le faible poids à la naissance et la naissance prématurée avec une exposition aux PCB chez l'homme. De plus, les tests neurologiques des enfants qui ont été exposés aux PCB avant la naissance ont révélé une altération de la fonction motrice et des troubles de l'apprentissage. Les PCB à haut degré de chloration résistent à la biodégradation et apparaissent se dégrader très lentement dans l'environnement (3).

L'US EPA (US environmental protection agency) qui réglemente les PCB a établi des critères et des normes sur la qualité de l'eau. Sur la base de la cancérogénicité des PCB, l'US EPA a publié un objectif de niveau maximal de contaminant (Maximal Contaminant Level Goal) pour les PCB à 0 et le niveau maximal de contaminant toléré est de 0,5 µg/L dans le cadre de la Safe Drinking Water Act (SDWA) une loi fédérale américaine dont la première édition remonte à 1974 et ne cesse d'évoluer depuis (3).

### **I.2.5.7.2. Dioxines**

La dioxine est considérée comme un perturbateur endocrinien sur la base de ses effets qui se produisent pendant la grossesse et qui se traduisent par de nombreuses malformations, observées chez la progéniture de nombreuses espèces dont les humains (3). La dioxine est un contaminant formé lors de la fabrication d'un composé herbicide, des dioxines peuvent également se former lors de l'incinération de composés industriels chlorés tels que les déchets plastiques et médicaux. La dioxine est l'un des composés les plus toxiques synthétisés par la chimie moderne (3).

La TCDD (2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine) est le membre le plus toxique des 75 dioxines qui existent, il est presque insoluble dans l'eau. Il peut subir une lente dégradation photochimique et bactérienne (3).

La dioxine est dégradée lorsqu'elle est chauffée à plus de 500°C ou lorsque exposés aux rayons ultraviolets dans des conditions spécifiques. Ce qui fait des dioxines des contaminants environnementaux répandus, ils se bioaccumulent tout au long du réseau trophique en raison de leurs propriétés lipophiles et de leur lente destruction métabolique (3).

### **I.2.5.8. Alkylphénols (AP) et éthoxylates d'alkylphénol (EPA)**

Le nonylphénol (NP) et l'octylphénol (OP) sont les plus gros volumes de fabrication de produits d'alkylphénol. fabriqué aux États-Unis (3). Ces tensioactifs sont les principaux ingrédients actifs des produits chimiques industriels qui sont utilisés pour le nettoyage et agents désinfectants (22). Les éthoxylates de nonylphénol (NPE) représentent une production américaine totale dépassant 500 millions de livres/an (3). Les points d'accès sont également utilisés comme plastifiants, dans la préparation de résines phénoliques, de polymères, de stabilisants thermiques, d'antioxydants, et des agents de durcissement (22). Les APE ne se décomposent pas complètement dans les stations d'épuration ou dans l'environnement. Les NPE les plus utilisés ont des chaînes carbonées à 9 ou 10 chaînons attaché au groupe éthoxylé, ainsi, la grande majorité des NPE en usage sont facilement dissous dans l'eau (3). L'exposition humaine aux AP et APE peut se produire par l'eau potable qui a été extraite des eaux polluées.

Le NPE entre en compétition avec les œstrogènes en se liant à leurs récepteurs affectant la reproduction et le développement (22).

Dans une étude longitudinale des expositions fœtales aux perturbateurs endocriniens au Japon, la NP a été détecté dans les cordons ombilicaux, et les preuves ont montré chez les sujets exposés avant la naissance, une puberté précoce peu importe le sexe (22).

### **I.2.5.9. Résidus de pesticides**

Un certain nombre de pesticides ont été impliqués en tant que perturbateurs endocriniens, principalement dans espèces aquatiques et fauniques (3). Le ruissellement agricole est responsable de la présence de la plupart des pesticides trouvés dans les eaux de surface (3,(22)). Les pesticides peuvent pénétrer dans l'eau de source à partir de déversements accidentels, dans les rejets d'eaux usées ou comme ruissellement des zones urbaines et périurbaines (3). Ils sont relativement hydrophobes, résistants à la dégradation et capables de s'accumuler dans les sols et les sédiments (22).

#### **I.2.5.9.1. Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT)**

Le DDT est un insecticide organochloré utilisé principalement pour lutter contre le paludisme transmis par les moustiques, il est très soluble dans les graisses et la plupart des solvants organiques et pratiquement insoluble dans l'eau (3).

L'EPA des États-Unis a interdit l'utilisation de DDT dans les aliments en 1972 et dans les produits non alimentaires en 1988. À l'heure actuelle, aucune entreprise américaine ne produit du DDT (23).

La principale preuve à l'appui des effets néfastes sur la santé chez l'homme a été déterminés chez les femmes enceintes où les taux sanguins de DDE (un métabolite du DDT) ont été mesuré. Une fois le taux sanguin déterminé pour chaque femme, des tests neurologiques ont ensuite été effectués sur les nourrissons nés de ces grossesses. Une très forte corrélation a été trouvée reliant l'augmentation des taux sanguins de DDE maternels avec une mauvaise performance aux tests neurologiques par ces nourrissons (3). Forte corrélation également avec des anomalies du tonus musculaire et une hyporéflexie observée chez ces enfants.

Malgré l'interdiction du DDT en 1972 aux États-Unis, l'exposition humaine au DDT est potentiellement élevée en raison de son utilisation intensive antérieure et de la persistance du DDT et de ses métabolites dans l'environnement. Les produits de dégradation du DDT (DDE et DDD) sont également très persistants dans le sol. À cause de sa solubilité extrêmement faible dans l'eau, le DDT est principalement retenu par les sols et les fractions de sol avec proportions plus élevées de matière organique du sol. Bien qu'il soit généralement immobile ou seulement très légèrement mobile, le DDT peut s'infiltrer dans les eaux souterraines sur une longue période.

#### **I.2.5.9.2. Endosulfan**

L'endosulfan est un insecticide aux hydrocarbures chlorés, qui agit comme un poison pour une grande variété d'insectes et d'acariens (3). Bien qu'il puisse être utilisé comme préservateur de bois, il est principalement utilisé sur une grande variété de cultures vivrières, notamment le thé, le café, les fruits, et légumes, ainsi que sur le riz, les céréales, le maïs ou d'autres céréales (3). L'exposition humaine à l'endosulfan se fait principalement en respirant l'air, en buvant de l'eau, en mangeant, ou travailler là où l'endosulfan est utilisé (3). L'exposition à l'endosulfan affecte principalement le système nerveux mais les effets d'une exposition à long terme et à faible dose sont inconnus (3,24). Les preuves convaincantes les plus convaincantes d'effets endocriniens chez les mammifères proviennent d'études sur les animaux de laboratoire dans lesquelles des doses de 5 mg/kg/j ont entraîné une réduction du nombre de spermatozoïdes chez les rats mâles (3).

Bien qu'il ne se dissolve pas facilement dans l'eau, de grandes quantités de l'endosulfan peut être trouvé dans les eaux de surface à proximité des zones d'application. L'EPA des États-Unis recommande que la quantité d'endosulfan dans les lacs, les rivières et les ruisseaux n'entre supérieure à 74 µg/L (3,24).

#### **I.2.5.10. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)**

Ils proviennent généralement de processus de combustion et sont largement distribués dans le milieu naturel (3).

Les organismes vivants peuvent être exposés aux HAP présents dans l'environnement par différentes voies et entraînent divers effets biologiques (25). De nombreuses études ont rapporté des corrélations entre l'induction de cytochrome P450 (CYP), l'élévation des activités de la 7-éthoxyrésorufine- O- dééthylase (EROD), la déstabilisation de la membrane lysosomale et les effets endocriniens et reproductifs chez les poissons et les vertébrés contaminés par les HAP dans l'eau et les sédiments (26).

Les humains peuvent être exposés aux HAP environnementaux par l'absorption d'aliments contaminés par les HAP ainsi que l'ingestion non intentionnelle de particules de sol et de poussière manuportées et l'inhalation (25)(26). Des études épidémiologiques ont démontré qu'une forte exposition aux HAP d'origine professionnelle augmente le risque de développer divers cancers y compris les cancers du poumon, de la peau, de la vessie et du larynx (26). La cancérogénicité des HAP est associée à leur potentiel de formation radicaux époxydes intermédiaires catalysés par le CYP (26).

Tableau 1 : Effets et propriétés physicochimiques des différents perturbateurs endocriniens

Substances	Effets (liste non exhaustive)	Propriétés physicochimiques
<b>BPA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles de la reproduction</li> <li>- Effets neurologiques</li> <li>- Troubles du comportement</li> <li>- Effets cancérigènes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solubilité dans l'eau = 120 à 300 mg/l, augmente avec les valeurs de pH alcalin</li> <li>- Volatilité faible à température ambiante mais qui augmente avec la chaleur</li> </ul>
<b>Parabènes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles de la reproduction</li> <li>- Perturbation de la fonction mitochondriale</li> <li>- Effets cancérigènes suspectés</li> </ul>	
<b>Phtalates</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stress oxydatif</li> <li>- Anomalies du développement embryonnaire</li> <li>- Troubles de la reproduction</li> <li>- Effets neurocomportementaux</li> <li>- Troubles cognitifs (si exposition prénatale ou infantile)</li> <li>- Hyperactivité</li> </ul>	
<b>Triclosan</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Agoniste de la thyroïde</li> <li>- Gynécomastie masculine</li> </ul>	
<b>Filtres UV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perturbation du poids de naissance</li> <li>- Dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire</li> <li>- Troubles de la reproduction</li> <li>- Troubles neurologiques</li> </ul>	

<b>Composés hautement chlorés (PCB et dioxines)</b>	<b>PCB :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Faible poids de naissance</li> <li>- Prématurité</li> <li>- Troubles cognitifs et de l'apprentissage</li> </ul> <b>Dioxines :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Effets malformatifs</li> </ul>	<b>PCB :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Résistants à l'oxydation</li> <li>- Résistants aux acides et aux bases</li> <li>- Lipophile</li> <li>- Moyennement hydrophile</li> </ul> <b>Dioxines :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dégradation si T°&gt;500°</li> <li>- Dégradation UV</li> <li>- Lipophiles</li> </ul>
<b>Alkylphénols et ethoxylates d'alkylphénols</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Féminisation des sujets masculins</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hydrophiles</li> </ul>
<b>Pesticides</b>	<b>Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles cognitifs : baisse du QI</li> <li>- Hypotonie/Hyporéflexie</li> <li>- Féminisation des sujets masculins</li> </ul> <b>Endosulfan :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oligospermie</li> </ul>	<b>Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lipophile</li> <li>- Hydrophobe</li> </ul> <b>Endosulfan :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hydrophobe</li> <li>- Hydrolysé avec pH alcalin</li> </ul>
<b>Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Induction du CYP450</li> <li>- Troubles de la reproduction</li> <li>- Cancérogénicité</li> </ul>	

Nous venons d'établir la définition d'un perturbateur endocrinien et avons établi une première liste des principaux perturbateurs endocriniens. Nous avons aussi déterminé les principaux effets des PE sur les différents systèmes de l'organisme. Nous allons maintenant à partir d'une revue de la littérature établir les principales sources de PE dans notre environnement quotidien.

## II. Matériel et méthode

---

En se servant des bases de la construction d'une revue systématique de la littérature nous avons débuter notre travail de recherche (27). Une recherche a été menée sur deux plateformes, Aurore et Thèses.fr pour vérifier qu'il n'existait pas déjà de thèse sur le même sujet, ce qui était le cas.

### II.1. Objectif

L'objectif principal de notre étude est de définir les principales sources de perturbateurs endocrinien dans notre environnement en se basant sur les études déjà menées sur ce sujet.

Pour la réalisation de cette revue systématique de la littérature les recherches ont été effectuées entre le 1er avril 2021 et 30 juillet 2021.

### II.2. Critères de sélection

Définition des critères PICOS (Population, Intervention, Comparaison, Outcomes, Study Design)

- Population

Notre recherche s'intéresse aux femmes âgées de plus de 18 ans.

- Intervention

Il s'agit de trouver tout article, étude ou consensus d'expert qui décrit les sources probables ou prouvées de perturbateurs endocriniens.

- Comparaison

Aucune comparaison à une référence n'a été utilisée.

- Outcomes (Critère de jugement)

Nous avons sélectionné les études présentes sur les bases de données traitant des sources de perturbateurs endocriniens dans l'environnement, par une première sélection sur la concordance du titre et du résumé, puis par une seconde sélection après lecture complète des articles conservés à la suite de la première sélection.

- Study design (Modèle d'étude)

Nous avons inclus dans notre recherche toutes les études publiées ayant passé nos deux étapes de sélection.

### II.3. Stratégie de recherche

Une seule base de données a été utilisé pour cette recherche, il s'agit de PUBMED.

Nous avons émis une restriction de langage dans notre recherche, seul les articles écrits en Anglais et en Français ont été inclus sur une période du 1er avril 2021 au 30 juillet 2021.

Les mots clés utilisés ont été :

- « Endocrine disruptors » traduit par « perturbateurs endocriniens »
- « sources » traduit par « source/origine »

La gestion des sources et des références bibliographiques a été effectuée grâce au logiciel ZOTERO.

#### **II.4. Sélection des études**

Nous avons volontairement inclus tous types d'études du fait de la spécificité de la recherche. Nous avons fait une restriction sur les articles anciens en ne conservant que les articles parus après 2005.

Une première lecture a été réalisée en tenant compte du titre des articles et de son rattachement au sujet de recherche, ce qui a permis déjà une sélection large et d'éliminer les doublons dans le même temps.

Une deuxième lecture a été réalisée avec la lecture de tous les résumés des articles ayant passé la première sélection. Suite à cette sélection nous avons gardé tous les articles en rapport avec notre sujet.

Par la suite, tous les articles ont été lus et retenus ou non en fonction de leur rattachement au sujet.

Les critères d'inclusion que nous avons retenus pour se rattacher au sujet sont :

- Les sources prouvées de perturbateurs endocriniens
- L'origine environnementale des sources de perturbateurs endocriniens et leur place dans la vie quotidienne de la population cible
- L'exposition des femmes adultes âgées de plus de 18 ans

Les critères que nous n'avons pas retenus pour se rattacher au sujet sont :

- Une population cible comprenant des hommes adultes et des enfants
- Les articles se basant uniquement sur des études in vivo sur des animaux

### III. Résultats

#### III.1. Sélection des références

La procédure de sélection des articles est résumée dans le diagramme de flux

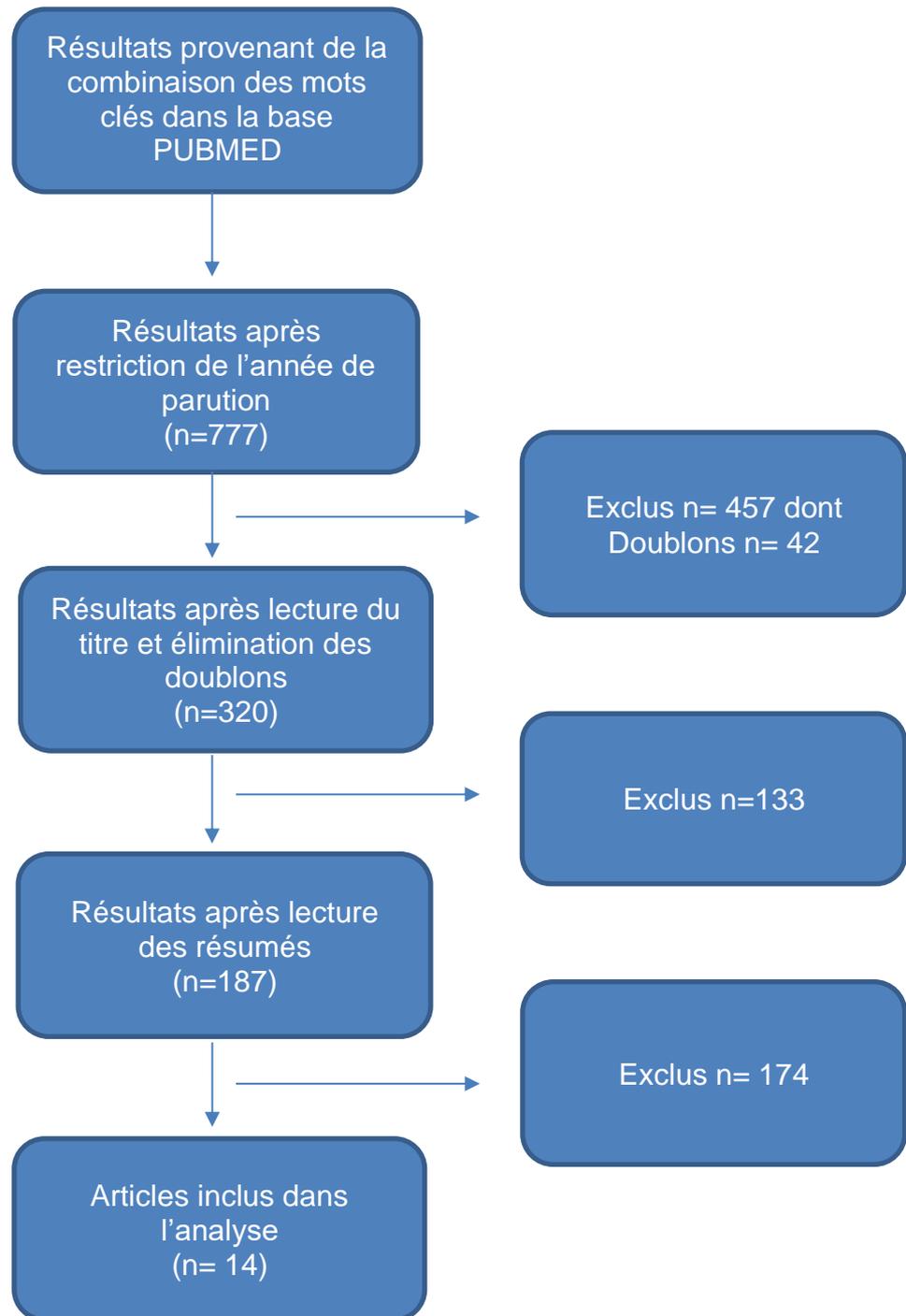


Figure 1 : Diagramme de Flux

## III.2. Détails des caractéristiques des études

### III.2.1. Seasonal and spatial distribution of 4-tert-octylphenol, 4-nonylphenol and bisphenol A in the Huangpu River and its tributaries, Shanghai, China, 2013 (28)

Ce texte est une étude chinoise publiée en 2013, il s'agit d'une étude observationnelle descriptive transversale menée en juillet et novembre 2010.

L'objectif principal de cette étude est de quantifier le taux de 3 composés perturbateurs endocriniens : le nonylphénol (NP), l'octylphénol (OP) et le bisphénol A (BPA) dans 2 rivières et 1 ruisseau s'écoulant à Shanghai et dans sa province. Il s'agit de la rivière Huangpu, de la rivière Suzhou et du ruisseau Yunzao. Pour cela plusieurs échantillonnages ont été prélevés : des échantillons d'eau, de sédiments et de solides en suspension.

L'objectif secondaire est de définir le quotient de risque quant à la présence de ces 3 substances dans l'environnement. Ce quotient de risque est défini comme le rapport de la concentration mesurée dans l'environnement sur la concentration considérée comme « sans effets toxiques » (PNEC = Prédicative No Effect Concentration). Ces PNEC ont été définis lors de précédentes études : Staples et al. en 2000 (29). Le risque écologique est considéré comme important si le quotient de risque est supérieur à 1.

L'échantillonnage s'est déroulé en 2 étapes, un premier échantillonnage a eu lieu en juillet 2010 qui correspond à la saison des pluies à Shanghai et le deuxième en novembre 2010 qui correspond à la saison sèche. L'objectif de ce double échantillonnage était de mettre en évidence une variation saisonnière des concentrations des 3 substances recherchées (NP, OP et BPA). De même pour permettre de mettre en évidence une variation spatiale il y a eu plusieurs points d'échantillonnage sur chaque cours d'eau.

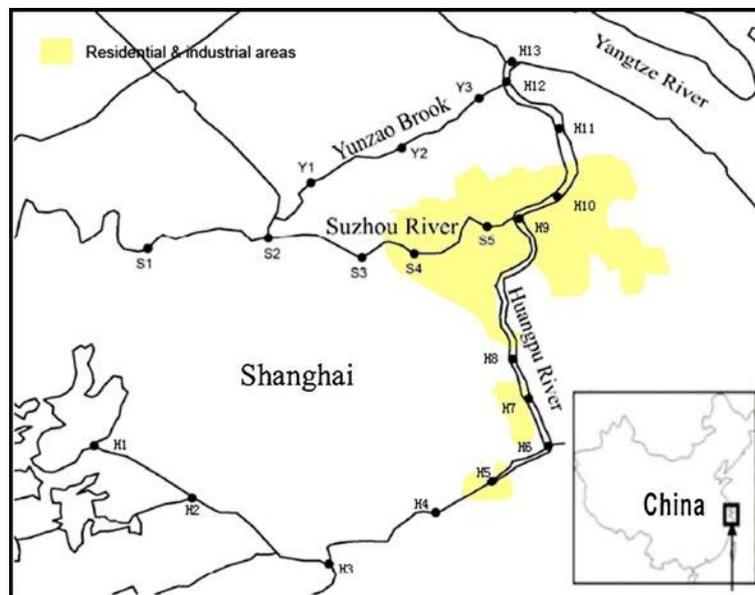


Figure 2 : Représentation de la rivière Huangpu et de ses affluents et des lieux d'échantillonnage

- Description de l'échantillonnage sur les cours d'eau :
  - Sur la rivière Huangpu : 13 sites d'échantillonnage (H1 à H13)
    - H1 = source de la rivière

- H7 = zone industrielle
- H8-H11 = centre ville de Shanghai
- Sur la rivière Suzhou : 5 sites d'échantillonnage (S1 à S5)
  - S1/S4/S5 = apports importants des eaux usées de Shanghai
- Sur le ruisseau Yunzao : 3 sites d'échantillonnage (Y1 à Y3) en zone agricole

Les échantillons ont été analysés avec une méthode d'extraction liquide suivie d'une chromatographie en phase gazeuse et d'une détection par spectrométrie de masse.

Concernant les résultats des analyses faites sur l'eau des 3 cours d'eau, les auteurs ont retrouvé la présence des 3 composés étudiés (NP, OP et BPA) dans tous les échantillons analysés. Les concentrations de NP et OP étaient plus importantes en novembre qu'en juillet ce qui peut être expliqué par une quantité d'eau moins importante en novembre (saison sèche) donc une augmentation des concentrations de NP et OP. concernant les concentrations de BPA les auteurs n'ont pas remarqué de changement saisonnier.

En ce qui concerne les variations spatiales les concentrations les plus importantes des 3 composés ont été retrouvés dans la rivière Suzhou puis la rivière Huangpu ce qui peut être expliqué par l'apport important en eaux usées dans ces cours d'eau. A l'inverse les concentrations les plus faibles étaient retrouvées dans le ruisseau Yunzao qui s'écoule principalement dans des zones agricoles. Les concentrations les plus élevées ont été retrouvées dans les sites d'échantillonnage se trouvant dans le centre de Shanghai et dans la zone industrielle. Sur la rivière Huangpu les concentrations diminuent sur les 4 derniers sites d'échantillonnage, cette diminution est expliquée par l'abouchement du ruisseau Yunzao en amont de ces 4 derniers points, ce ruisseau étant le moins pollué cela entraîne une dilution des concentrations de NP, OP et BPA. Ces résultats sont conformes à une précédente étude de 2008.

Les auteurs ont remarqué qu'il y avait peu de variation des concentrations de BPA dans les différents échantillons, ce qu'ils expliquent par le fait que le BPA est ubiquitaire dans notre environnement : dans les plastiques et polycarbonates utilisés pour les emballages alimentaires ainsi que dans les résines époxy utilisées pour la fabrication des tuyaux de drainage.

Concernant les résultats des analyses faites sur les solides en suspension, NP, OP ont été retrouvés dans tous les échantillons, seul le BPA n'a pas été détecté sur l'échantillon H1 à la source de la rivière Huangpu en juillet 2010. Les concentrations des 3 composés étaient plus élevées en juillet qu'en novembre, cette variation temporelle a plusieurs explications. Premièrement, pendant la saison des pluies en juillet il y a plus de solides en suspension car il y a un débit d'eau plus important qui mobilise ces particules, de plus il y a une plus grande dégradation des composés parents (ethoxylates d'alkylphénols) à cause de la chaleur. Sous l'effet de la chaleur les ethoxylates d'alkylphénols se dégradent et produisent de l'OP et du NP, ce qui explique l'augmentation des concentrations de ces composés lors des périodes chaudes et humides. Deuxièmement, pendant la saison sèche en novembre les rivières ont un débit moindre donc il y a moins d'apports de NP, OP et BPA et donc moins d'adsorption par les particules en suspension.

Concernant les résultats des analyses faites sur les sédiments, les concentrations les plus importants de NP,OP et BPA ont été retrouvés dans la rivière Suzhou et les moins importantes dans la rivière Huangpu ce qui est différent de la répartition retrouvée lors de l'analyse de l'eau et des solides en suspension. Cette différence peut s'expliquer par les mesures mises en place par le gouvernement Chinois depuis une prise de conscience récente de l'enjeu écologique. En effet de vastes campagnes de dragage de la rivière Huangpu (la plus importante) ont été mises en place ce qui d'après les auteurs pourrait expliquer que les concentrations sédimentaires de ces 3 substances soient moins importantes. De la même façon les auteurs n'ont pas observé de différences saisonnières significatives ce qui semblerait être aussi le résultat de ces campagnes de dragage.

Les auteurs ont pu définir d'après les variations spatiales des concentrations que les principales causes de pollution de la rivière Huangpu étaient les déchets ménagers et industriels.

Lorsque l'on compare ces résultats à ceux d'études précédentes on remarque que les taux de nonylphénol sont supérieurs à ceux retrouvés dans d'autres études, lorsqu'on analyse les concentrations retrouvées dans l'eau. Par contre les taux d'octylphénol et de bisphénol A sont similaires à ceux retrouvés dans d'autres régions du monde.

Lorsqu'on analyse les concentrations sédimentaires de NP, d'OP et de BPA, celles-ci sont inférieures aux concentrations sédimentaires retrouvées lors de précédentes études dans d'autres régions du monde. Les auteurs expliquent cette différence grâce au dragage des rivières mis en place par le gouvernement.

L'objectif secondaire de cette étude était de définir le quotient de risque pour chacune de ces substances. Le quotient de risque étant le rapport de la concentration mesurée lors de cette étude sur la concentration considérée comme « sans effets toxiques » (PNEC). Concernant l'octylphénol et le bisphénol A le quotient de risque est inférieur à 1 ce qui indique un risque écologique faible. Par contre le quotient de risque du nonylphénol est lui supérieur à 1 il doit donc être considéré comme une menace potentielle pour l'environnement.

**En réalisant cette étude les auteurs ont voulu étudier la qualité des eaux de Shanghai et sa province afin de définir leur niveau de pollution et le risque pour l'environnement. Ils se sont concentrés sur 3 substances (NP,OP et BPA). Les résultats montrent que dans les 3 rivières étudiées on retrouve la présence de ces 3 composés, lorsque l'on compare aux résultats obtenus par d'autres équipes dans le monde on peut voir qu'ils sont comparables en ce qui concerne l'OP et le BPA mais concernant le NP la pollution des eaux de Shanghai est bien supérieure à ce qui a pu être observé dans d'autres régions du monde. Cette pollution par le NP peut être considérée comme une menace potentielle pour l'environnement.**

### **III.2.2. Phthalates, bisphenols, parabens, and triclocarban in feminine hygiene products from the United States and their implications for human exposure, 2020 (17)**

Ce texte est une étude américaine publiée en 2020, il s'agit d'une étude observationnelle descriptive longitudinale menée de février à mars 2019.

L'objectif principal de cette étude était de définir l'occurrence des certains perturbateurs endocriniens dans les produits d'hygiène féminine. Pour cela 24 PE ont été recherchés : 9 phtalates, 6 parabènes, 8 bisphénols et le triclocarban dans 7 catégories de produit d'hygiène féminine. Ces 7 catégories comprennent : les serviettes hygiéniques, les protèges slip, les tampons, les lingettes, les crèmes et solutions bactéricides, les sprays déodorants et les poudres. De février à mars 2019 un total de 77 produits ont été achetés dans plusieurs supermarchés dans le centre et en périphérie de la ville d'Albany dans l'état de New York aux États Unis.

Le deuxième objectif de cette étude était de déterminer les doses d'exposition cutanée aux PE résultant à l'utilisation de ces produits. Cette dose d'exposition cutanée quotidienne est définie de 2 manières selon qu'ils s'agissent de produits d'hygiène féminine « individualisables » avec un nombre définissable de produits utilisés par jour (serviettes hygiéniques, tampons, protèges slip) et les produits d'hygiène féminine « à appliquer » avec une fréquence d'utilisation par jour (crème et solutions bactéricides, poudres, sprays déodorants).

- Le calcul de la dose d'exposition cutanée quotidienne aux PE « individualisables » est :

$$DED = \frac{C1 \times M1 \times N \times A}{BW}$$

Où DED est la dose d'exposition quotidienne en ( $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{jour}$ ), C1 est la moyenne des concentration de phtalates, parabènes, bisphénols et TCC dans les serviettes hygiéniques, protèges slip et tampons, M1 est le poids de la couche supérieure en gramme des serviettes et protèges slip et le poids en gramme des tampons, N est le nombre de serviettes hygiéniques, tampons et protèges slip utilisés par jour, A est le taux d'absorption transdermique et BW est le poids corporel moyen des femmes en kilogrammes.

- Le calcul de la dose d'exposition cutanée quotidienne aux PE « à appliquer » est :

$$DED = \frac{C2 \times M2 \times F \times A \times RF}{BW}$$

Où DED est la dose d'exposition quotidienne en ( $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{jour}$ ), C2 est la moyenne des concentrations de produits chimiques cibles, M2 est le montant d'utilisation quotidienne des crèmes bactéricides, sprays déodorants et poudres, F est la fréquence d'utilisation journalière (fois/jour), A est le taux d'absorption transdermique, RF est le facteur de rétention et BW est le poids corporel moyen des femmes en kilogrammes.

Différents taux d'absorption ont été appliqué pour établir différents scénarios.

Le troisième objectif de cette étude était d'évaluer l'impact et la dangerosité de l'exposition à ces composés perturbateurs endocriniens. Pour cela les auteurs ont comparé les dose d'exposition quotidiennes des produits de cette étude à celles calculées dans d'autres études et concernant d'autres produits à utilisation quotidienne.

L'analyse pour la détection des différents PE dans les échantillons s'est fait par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse pour les phtalates et par chromatographie en phase liquide et spectrométrie de masse.

Des blancs de procédure ont été appliqué pour assurer une assurance qualité, plusieurs phtalates et parabènes ont été retrouvé dans certains blancs de procédure montrant l'omniprésence de ces PE. Pour maintenir une qualité satisfaisante et la puissance de l'étude ces valeurs ont été soustraite dans les étalons internes correspondant lors du calcul final.

### 1. Di esters de phtalates

Plus de 90% des echantillons analysés avaient des concentrations mesurables de phtalates. Les concetration mesurées dans les serviettes, protèges slip, tampons et lingettes étaient supérieurs à celles mesurées dans les solutions et crèmes bactéricides, sprays déodorants et poudres.

Le diméthyle phtalate (DMP), phtalate de diéthyle (DEP), phtalate de dibutyle (DBP), di-phtalate d'isobutyle (DIBP), di(2-éthylhexyle) de phtalate (DEHP) étaient présents dans 100% des échantillons.

Les concentrations (C°) de DMP, DEP, DBP et DIBP étaient plus importantes dans les protèges slip (médiane respective : 249, 386, 393 et 299 ng/g), et par ordre de détection décroissant dans les tampons (214, 190, 99,2 et 125 ng/g) puis les lingettes (168, 149, 68,0 et 64,7 ng/g) et les serviettes (81,5, 82,0, 73,0 et 83,3 ng/g).

C° protèges slip > C° tampons > C° lingettes > C° serviettes

Les concentrations dans les crèmes et solutions bactéricides, les poudres et les sprays déodorants étaient inférieures aux concentrations des autres produits analysés.

Les autres phtalates (BBzP, DCHP, DNHP, DNOP) étaient rarement détectés dans les produits analysés.

En comparaison avec une autre étude menée en 2019 par Park et al. (30) dans 6 pays (Corée, Japon, Finlande, France, Grèce et États Unis), rapportant les concentrations de plusieurs phtalates (DEP, DBP et DEHP) dans les serviettes hygiéniques. Les concentrations en phtalate de dibutyle (DBP) étaient similaires dans les 2 études, en revanche las concentrations de phtalate de diéthyle (DEP) et de di(2-ethylhexyle) de phtalate (DEHP) étaient supérieures dans cette étude que dans l'étude menée en 2019. (30)

Cependant, les informations sur la présence de phtalates dans ces produits est rare.

Les concentrations de DEP dans les protège-slips et les lingettes et les concentrations de DEHP dans les protèges slip et tampons trouvés dans cette étude étaient d'un ou deux ordres de grandeur plus élevés que les valeurs rapportées par Park et al en 2019. Les fortes concentrations de phtalates dans les serviettes hygiéniques, les protège-slips et tampons pourrait s'expliquer par les matériaux à base de polymères de synthèse (polypropylène (PP) et polyéthylène (PE)) utilisés lors de la production de ces produits d'hygiène féminine. Ces phtalates peuvent être utilisés comme additifs au plastique pour augmenter la flexibilité du matériau.

Des concentrations beaucoup moins importantes (<0,005% du poids de l'échantillon) ont été retrouvés dans les crèmes et solutions bactéricides ainsi que dans les sprays déodorants, ces faibles concentrations de phtalates peuvent être dérivés de l'emballage plastique de ces produits.

## 2. Parabènes

*Plus d'un parabène a été retrouvé dans tous les produits d'hygiène féminine analysés.*

Les principaux parabènes retrouvés étaient le methylparaben (MeP), l'éthylparaben (EtP) et le propylparaben (PrP) avec une fréquence de détection comprise entre 75 et 100%. Le MeP et l'EtP étant utilisés comme conservateurs anti microbiens dans ces produits.

Les concentrations des 6 parabènes recherchés dans les crèmes et solution bactéricides (médiane de 5350 ng/g), les sprays déodorants (médiane de 1060 ng/g) et les poudres (médiane de 1170 ng/g) étaient de 1 à 2 ordres de grandeur plus élevées que celles retrouvées dans les serviettes hygiéniques (médiane de 46,5 ng/g), les protèges slip (médiane de 108 ng/g), les tampons (médiane de 42,7 ng/g) et les lingettes (médiane de 149 ng/g).

Les concentrations de MeP, d'EtP et de PrP dans les crèmes et solutions bactéricides (respectivement 2840, 734 et 278 ng/g) étaient 3 fois plus élevées que celles retrouvées dans les sprays déodorants (respectivement 748, 141 et 20,9 ng/g)

et 2 fois plus élevées que celles des serviettes hygiéniques (respectivement 19,2, 21,1 et 1,7 ng/g), des protèges slip (respectivement 51,8, 62,0 et 3,86 ng/g), des tampons (respectivement 15,3, 25,2 et 0,46 ng/g) et des lingettes (86,3, 0,98 et 0,73 ng/g).

Le rôle de conservateur de ces substances explique les concentrations plus importantes dans les produits nécessitant une conservation (crèmes et solution bactéricides) que dans les autres.

## 3. Bisphénols et Triclocarban (TCC)

### a. Bisphénols

La somme des 8 bisphénols analysés (BPF, BPA, BPS, BPB, BPP, BPZ, BPAP, BPAF) a été retrouvée dans plus de 95% des produits d'hygiène féminine analysés.

Les concentrations de bisphénols étaient inférieures aux concentrations de phtalates et de parabènes retrouvés dans les produits analysés.

Les concentrations mesurées des 8 bisphénols analysés dans les protèges slip étaient les plus élevées (valeur moyenne 21 ng/g). Celle-ci est 3 fois supérieure aux concentrations mesurées dans les serviettes (valeur moyenne 5,59 ng/g), les tampons (valeur moyenne 5,56 ng/g) et les sprays déodorants (valeur moyenne 5,20 ng/g).

*Le bisphénol A (BPA), le bisphénol F (BPF) et le bisphénol S (BPS) étaient les principaux bisphénols retrouvés dans les produits d'hygiène féminine.*

Le BPF a été retrouvé en quantité importante dans les tampons (92% ; valeur médiane 8,44 ng/g) et les protèges slip (69% ; valeur médiane 4,82 ng/g), le BPA lui aussi était plus présent dans les protèges slip (69% ; valeur médiane 5,12 ng/g), les serviettes hygiéniques (72% ; valeur médiane 2,77 ng/g), les tampons (92% ; valeur médiane 0,70 ng/g), les lingettes (75% ; valeur médiane 0,57 ng/g). Quant au BPS il a été retrouvé surtout dans les crèmes bactéricides

(62% ; valeur médiane 0,06 ng/g) mais a été rarement retrouvé dans d'autres catégories d'échantillon. BPP, BPZ, BPAP, BPAF et BPB étaient rarement présents dans les produits d'hygiène féminine.

**C° BPA protèges slip (5,12 ng/g) > C° BPA serviettes hygiéniques (2,77 ng/g) > C° tampons (0,70 ng/g) > C° lingettes (0,57 ng/g)**

En comparaison avec les concentration de BPA dans d'autres produits de soins non liés à l'hygiène féminine, les concentration de BPA dans les protèges slip sont supérieures à celle retrouvées dans les savons pour la toilette (valeur médiane 4,05 ng/g). (18)

Les sources de bisphénols dans les tampons et les protèges slip pourraient être les polymères plastiques utilisés lors de la fabrication qui contiennent du bisphénol comme additif.

#### b. Triclocarban (TCC)

Le TCC a été retrouvé dans 8 à 50% dans les produits d'hygiène féminine analysés. Des concentrations plus importantes ont été retrouvés dans les crèmes et solutions bactéricides (46% ; valeur médiane <LOD) ainsi que dans les sprays déodorants (50% ; valeur médiane 1,91 ng/g).

- Profils des phtalates, parabènes, bisphénols et TCC

Les phtalates étaient les principaux composés des tampons, serviettes hygiéniques, protèges slip et lingettes, fréquence de détection respective de 96%, 85%, 85% et 73%).

Les parabènes étaient les principaux composés des sprays déodorants et des crèmes et solutions bactéricides, fréquences de détection respectives de 98% et 95%.

Les bisphénols et TCC représentaient moins de 5% de la concentration totale dans toutes les catégories de produits.

Les principaux phtalates retrouvés étaient le diméthyle phtalate (DMP), phtalate de diéthyle (DEP), phtalate de dibutyle (DBP), di-phtalate d'isobutyle (DIBP), di(2-éthylhexyle) de phtalate (DEHP). Les principaux parabènes étaient le méthylparaben (MeP) et l'éthylparaben (EtP). Les principaux bisphénols étaient le bisphénol A (BPA) et le bisphénol F (BPF).

Concernant l'objectif secondaire de cette étude qui est de déterminer les doses d'exposition cutanée quotidienne aux PE lié à l'utilisation des produits analysés, il est de 2 à 3 ordres de grandeur plus élevé que ceux d'autres produits d'hygiène féminine.

Tableau 2 : Dose d'exposition cutanée aux phtalates, parabènes et bisphénols en fonction des différents produits d'hygiène féminine

Dose d'exposition cutanée (ng/kg poids corporel /j)	Phtalates	Parabènes	Bisphénols
Serviettes hygiéniques	0,250	0,322	0,039
Protèges slip	0,844	0,499	0,097
Tampons	1,31	0,493	0,064

Le taux d'absorption de l'épiderme vulvaire a été estimée à 100%, les doses d'exposition aux phtalates, parabènes et bisphénols résultantes de l'utilisation des serviettes, protèges slip et tampons sont 10 fois plus élevées que celles estimée pour l'absorption d'une peau normale. Actuellement les niveaux d'exposition considérés comme sans effets nocifs (NOAEL : non observed adverse effect level) sur l'homme ne sont pas disponibles pour les phtalates, les parabènes, les bisphénols et le TCC). Les seuls NOAEL disponibles pour ces substances sont ceux issus d'études animales, et permettent donc d'évaluer les risques d'exposition transdermique à ces substances.

La dose d'exposition quotidienne calculée des produits chimiques cibles provenant de l'utilisation des produits d'hygiène féminine est inférieure au seuil d'effet toxique.

Lorsque les doses d'exposition aux phtalates liées à l'utilisation des produits d'hygiène féminine ont été calculé sur la base d'un taux d'absorption recommandé pour les peaux normales ces produits représentaient 0,2% des doses totales d'exposition aux phtalates contre 40,7% d'origine alimentaire, 40,4% liée à l'utilisation des produits de soins et 18,7% liée à l'ingestion de poussières intérieures. Cependant. Pour un taux d'absorption à 100%, l'apport des produits d'hygiène féminine à l'exposition totale aux phtalates augmentent jusqu'à 27,9%. L'absorption cutanée liée à l'utilisation des tampons, protèges slip et serviettes hygiéniques représente respectivement 15,2%, 9,8% et 2,9% des doses d'exposition totales aux phtalates.

Pour les parabènes, l'absorption cutanée due à l'utilisation des produits d'hygiène féminine représentaient 97,2 % des doses d'exposition totales, ce qui est cohérent avec ceux rapportés dans notre étude précédente (Guo et Kannan ; 2013 (31)).

Les produits d'hygiène féminine n'ont contribué à moins de 0,1% des doses d'exposition totales aux parabènes. L'ingestion alimentaire étant la principale voie d'exposition aux bisphénols, représentant 95,0 % de l'exposition totale.

Cette étude a plusieurs limites, premièrement l'échantillonnage s'est fait sur un seul site géographique : dans et en périphérie de la ville d'Albany dans l'état de New York, la représentativité de cet échantillon n'est peut-être pas applicable à grande échelle.

Deuxièmement, les doses d'exposition calculées impliquent des incertitudes. Il a été rapporté que la peau humaine présente une forte variabilité des taux d'absorption, de plus les données pour plusieurs phtalates, parabènes, bisphénols et TCC ne sont pas disponibles. (32) Compte tenu de la forte absorption transdermique de la peau vulvaire et de la muqueuse vaginale, des valeurs de 20 % et 100 % ont été utilisés pour estimer des scénarios d'exposition dans cette étude, ce qui peut être une surestimation des doses d'exposition réelles.

L'utilisation de plusieurs produits d'hygiène féminine en même temps peut aussi augmenter la charge totale d'exposition aux substances évaluées.

**Cette étude met donc en évidence l'omniprésence en quantité importante des phtalates, parabènes, bisphénols et TCC dans différents produits d'hygiène féminine. Ce sont des produits de première nécessité, utilisés très fréquemment voire quotidiennement pour certains. Leur contribution à l'exposition totale à ces substances est importante. Les limites que présentent cette étude surestiment probablement certaines valeurs concernant l'exposition mais ne remet pas en doute la participation importante des produits d'hygiène féminine dans l'exposition au phtalates, parabènes, bisphénols et TCC.**

### **III.2.3. Concentrations and composition profiles of parabens in currency bills and paper products including sanitary wipes, 2014 (18)**

Ce texte est une étude américaine publiée en 2014, il s'agit d'une étude observationnelle descriptive longitudinale multicentrique menée de 2010 à 2013.

L'objectif principal de cette étude était de mesurer les concentrations de 6 parabènes (MeP, EtP, BuP, BzP, PrP, HepP) de plusieurs produits fabriqués à partir de papier. Pour cela 253 produits en papier ont été collectés de 2010 à 2013 pour la plupart dans la ville d'Albany située dans l'état de New York aux États Unis, mais aussi dans plusieurs pays du monde : Japon, Corée, Canada, République Tchèque, Chine, Inde, Koweït, Malaisie, Philippines, Singapour, Thaïlande, Vietnam et les Émirat Arabe Unis. Au total les 253 échantillons papiers ont été répartis en 18 catégories :

- Lingettes hygiéniques (n=27)
- Monnaie (n=52)
- Reçus en papier (n=15)
- Dépliants/flyers (n=44)
- Magazines (n=12)
- Billets de train ou bus (n=4)
- Enveloppes (n=10)
- Journaux (n=13)
- Papier alimentaire (n=17)
- Carton d'emballage alimentaire (n=8)
- Carte d'embarquement (n=4)
- Etiquettes à bagages (n=4)
- Papier d'impression (n=10)
- Cartes de visite (n=6)
- Serviettes (n=11)
- Essui tout (n=4)
- Papier toilette (n=6)
- Couches (n=6)

L'objectif secondaire de cette étude était d'étudier la répartition des différents parabènes dans les produits en papier.

Le troisième objectif était d'étudier les relations entre les différents analogues de parabènes dans ces produits.

Le papier est fabriqué à partir de fibres de bois pour la majorité et parfois à partir de fibres de lin ou de coton. La nature organique du papier entraîne un risque de biodégradation par les champignons qui est important. Auparavant pour combattre ce risque on utilisait des traitements chimiques à base d'oxyde d'éthylène. Ces traitements ont été abandonnés ces dernières années au profit des traitements à base d'irradiation, de chaleur et des parabènes. Les parabènes sont utilisés pour leurs propriétés de conservateurs antibactériens. Les parabènes sont souvent utilisés en combinaison pour augmenter cette activité antibactérienne. La présence de parabènes dans les poussières, les eaux usées et les boues d'épuration est déjà connue. Cependant les informations sur la présence de parabènes dans les produits en papier sont rares.

Tous les échantillons ont été emballés dans des sacs en polyéthylène puis congelés à -20° jusqu'à l'analyse combinant chromatographie en phase liquide et spectrométrie de masse. Les blancs de procédure effectués pour garantir la qualité de l'analyse ont retrouvé des concentrations de MeP (0,017 ng/g). Ces concentrations ont ensuite été soustraites aux concentrations de MeP mesurées dans les échantillons. Le coefficient de variation entre 2 analyses du même échantillon était inférieur à 15%.

Les concentrations totales de la somme des 6 parabènes dans les échantillons variaient de 1,85 ng/g à 3 220 000 ng/g (valeur moyenne : 103 ng/g ; médiane : 55,1 ng/g). Les concentrations les plus élevées ont été retrouvées dans les lingettes hygiéniques (valeur moyenne : 8300 ng/g ; médiane : 1220 ng/g), de ce fait les échantillons ont dû être dilués jusqu'à 10 000 fois avant de les analyser. Ensuite par ordre de concentration décroissant :

- Monnaie (valeur moyenne : 1830 ng/g ; médiane : 2880 ng/g)
- Billets de train ou bus (valeur moyenne : 278 ng/g ; Médiane 376 ng/g)
- Carte de visite (valeur moyenne 80,3 ng/g ; médiane 69,7 ng/g)
- Carton d'emballage alimentaire (valeur moyenne : 54,6 ng/g ; médiane 157 ng/g)
- Dépliants/flyers (valeur moyenne : 41,8 ng/g ; médiane 39,3 ng/g)
- Journaux (valeur moyenne : 34,6 ng/g ; médiane 34,2 ng/g)
- Papier alimentaire (valeur moyenne : 7,37 ng/g ; médiane 3,81 ng/g)
- Serviettes (valeur moyenne : 8,83 ng/g ; médiane 7,2 ng/g)
- Reçus en papier (valeur moyenne : 9,14 ng/g ; médiane 10,3 ng/g)

Les concentrations retrouvées dans les lingettes hygiéniques et la monnaie étaient de 1 à 6 ordres de grandeur supérieures aux autres catégories de produits en papier. Les quantités de parabènes retrouvées dans les lingettes hygiéniques étaient comparables et légèrement supérieures aux concentrations autorisées dans les produits alimentaires (<0,1%), mais bien inférieures à celles autorisées dans les cosmétiques (<0,8%).

Le taux de détection global des parabènes était de 88%. Un ou plusieurs parabènes ont été détectés dans tous les échantillons en papier sauf dans les reçus en papier, le papier alimentaire et les serviettes en papier où les taux de détection étaient respectivement de 93%, 82% et 91%.

**Les concentrations notables et la détection fréquentes des parabènes suggèrent une utilisation généralisée de ces substances dans les produits en papier.**

Concernant la répartition des différents parabènes dans les échantillons, la majorité des échantillons en papier analysés (94%) contenaient du Méthylparaben (MeP) (valeur moyenne 57,6 ng/g ; médiane 45 ng/g). On retrouve des concentrations élevées de MeP dans les lingettes hygiéniques (valeur moyenne : 5770 ng/g ; médiane : 943 ng/g), la monnaie (valeur moyenne : 1090 ng/g ; médiane : 1660 ng/g) , les billets de train et de bus (valeur moyenne : 200 ng/g ; médiane : 255 ng/g), les cartes de visites (valeur moyenne : 68,2 ng/g ; médiane : 62,4 ng/g) et les cartons d'emballage alimentaire (valeur moyenne : 36,5 ng/g ; médiane 111 ng/g). La plus forte concentration de MeP a été retrouvée dans les lingettes antibactériennes pour les mains (valeur moyenne : 2 250 000 ng/g ; médiane : 1 630 000 ng/g).

Des concentrations élevées de Propylparaben (PrP) ont été retrouvées dans la monnaie où 42% des échantillons contenaient des concentrations élevées de PrP (valeur moyenne : 474 ng/g ; médiane : 713 ng/g). Les lingettes hygiéniques contenaient aussi des quantités importantes de PrP (valeur moyenne : 144 ng/g ; médiane 52 ng/g).

Les concentrations d'Ethylparaben (EtP) et de Butylparaben (BuP) étaient d'un ordre de grandeur inférieur à celles de MeP. Le Benzylparaben (BzP) n'a été retrouvé que dans 25% des échantillons.

Les connaissances sur la présence de parabènes dans les produits en papier est limitée, une seule étude a signalé des taux élevés de PrP dans les produits en papier (33).

Une étude précédente a retrouvé des concentrations importantes de Bisphénol A (BPA) et Bisphénol S (BPS) dans la monnaie (34), dans laquelle ils expliquent la présence de BPA et BPS par le contact fréquent de la monnaie avec les reçus. Ces reçus composés de papier thermique présentent des quantités importantes de BPA et BPS (35,36), et contamineraient la monnaie par le biais des contacts fréquents entre ces 2 papiers différents.

A ce jour les sources des concentrations élevées de parabènes dans la monnaie sont encore inconnues. On ne peut pas incriminer les reçus comme pour les bisphénols car les reçus contiennent de faibles niveaux de parabènes. Par contre la monnaie est fréquemment manipulée par l'homme, l'utilisation de soins pour la peau (hygiène ou cosmétique) contenant de fortes concentrations de parabènes (37) pourraient être une explication à la présence de parabènes (par transfert) dans la monnaie. L'autre source pourrait être l'utilisation des parabènes comme antibactériens ou antifongiques dans la monnaie.

Cependant la concentration globale de parabènes dans la monnaie (valeur moyenne : 1830 ng/g) est de 3 à 4 ordres de grandeur inférieure à celle autorisée dans les aliments et les cosmétiques.

Concernant l'objectif secondaire de cette étude et la distribution des analogues de parabènes (exprimée en pourcentage de la concentration totale de tous les parabènes), MeP était le plus abondant dans chaque catégorie de papier. MeP représentait respectivement 31% et 85% de tous les parabènes dans les reçus et les cartes de visites. PrP et EtP étaient les 2 autres parabènes présents par ordre décroissant représentant de 1,4 à 29% de tous les parabènes pour le PrP et de 2,2 à 19% pour EtP.

Les concentrations des différents parabènes ont été corrélées significativement ce qui suggère la coexistence de plusieurs parabènes dans les produits en papier. En effet les parabènes sont généralement utilisés en combinaison pour augmenter leur activité antibactérienne. MeP et PrP sont des parabènes avec des chaînes alkyles plus courtes ce qui les rend plus solubles dans l'eau et donc facilement utilisables en phase aqueuse. Ce sont donc les parabènes les plus fréquemment utilisés (38).

Concernant l'apport quotidien de parabènes par la manipulation des produits en papier, l'absorption cutanée des parabènes est estimée entre 50 et 80% (39).

L'apport quotidien estimé (EDI = estimated daily intake ; en ng/jour) en parabènes via l'exposition cutanée peut être calculé selon la formule suivante :

$$EDI = \frac{K \times C \times HF \times HT \times AF}{10^6}$$

Où k est le coefficient de transfert du papier à la peau, il s'agit d'une valeur rapportée pour le BPA car le taux de transfert des parabènes du papier à la peau est inconnu (=21 522,4 ng/sec). C est la concentration de parabènes dans l'échantillon de papier ( $\mu\text{g/g}$ ), 2 concentrations ont été utilisées pour établir 2 scénarios d'exposition, la moyenne a été utilisée pour une exposition moyenne et la concentration au 95ème percentile a été utilisée pour une exposition élevée. HF est la fréquence de contact avec le papier, des taux de fréquence différents ont été utilisés en fonction des différentes catégories de papier :

- 2 fois par jour pour la monnaie et les reçus
- 5 fois par jour pour les dépliants/flyers, les billets de train/bus, les enveloppes, les papiers d'impression, les cartes de visites et les couches
- 10 fois par jour pour les lingettes hygiéniques, les magazines, les journaux, les serviettes, l'essui tout et le papier toilette.

HT est le temps de manipulation du papier = 5sec. AF est la fraction d'absorption des parabènes par la peau (estimée entre 50 et 80%, pour le calcul la valeur médiane a été utilisée soit 65%).

Parmi tous les papiers analysés les principaux contributeurs à l'apport quotidien de parabènes sont les lingettes hygiéniques. L'apport journalier en rapport avec la manipulation des lingettes est de 5,8 ng/jour dans le cas d'une exposition moyenne et de 2040 ng/jour dans le cas d'une exposition élevée. La valeur d'exposition moyenne pour les 18 catégories de papier est de 6,31 ng/jour et la valeur d'exposition élevée est de 2050 ng/jour.

Pour un poids de 70kg, l'apport cutané en parabènes provenant des produits en papier est de 0,09 ng/kg pc/j pour une exposition moyenne et de 29,2 ng/kg pc/j pour une exposition élevée. L'apport quotidien en parabènes par absorption cutanée est de plusieurs ordres de grandeur inférieur à la dose journalière admissible de 0 à 10 mg/kg pc/j recommandée par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA). En comparaison avec les autres sources d'exposition aux parabènes (alimentation, cosmétiques, produits pharmaceutiques...) l'exposition induite par la manipulation des produits en papier peut être considérée comme négligeable.

Cette étude présente une limite, le nombre limité d'échantillons dans certaines catégories de papier qui peut induire un manque de représentativité et un donc biais de sélection.

**Cette étude nous montre la présence généralisée des parabènes dans les produits en papier. Bien que l'analyse retrouve des concentrations élevées de parabènes dans certains produits en papier, l'exposition aux parabènes via cette voie d'exposition peut être considérée comme négligeable. Cependant ce résultat doit être pondéré par le fait que l'homme est en contact avec toutes ces catégories de papier en même temps et donc si pris isolément ils sont négligeables que peut on dire de la cumulation des expositions aux différentes catégories de papier ?**

#### **III.2.4. Concentrations of phthalates and bisphenol A in Norwegian foods and beverages and estimated dietary exposure in adults, 2014 (19)**

Ce texte est une étude norvégienne publiée en 2014. Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive transversale menée en 2012.

L'objectif principal de cette étude était de mesurer les concentrations de 10 phtalates (diéthyle phtalate (DEP), diméthyl phtalate (DMP), di-n-butyl phtalate (DnBP), benzylbutyle phtalate (BBzP), di-isononyl phtalate (DINP), di-isodécyle phtalate (DIDP), di-2-ethylhexyle phtalate (DEHP) di-cyclohexyle phtalate (DCHP), di-n-octyle phtalate (DNOP), di-isononyl phtalate (DiNP)), et de BPA dans des aliments et boissons issus du régime alimentaire norvégien.

L'objectif secondaire était d'estimer l'exposition à ces substances via l'alimentation dans la population adulte norvégienne.

Pour cela l'étude s'est appuyée sur la dernière enquête nationale sur l'alimentation Norkost 3, effectuée en 2010 et 2011. Lors de cette enquête 5000 personnes ont été interrogé sur leurs habitudes alimentaires. 1787 réponses ont été obtenu, 862 hommes et 925 femmes, soit un taux de participation de 37%. Les répondants avaient de 18 à 70 ans. Cette enquête prenait la forme de 2 entretiens téléphoniques à 4 semaines d'intervalle où les participants détaillaient ce qu'ils avaient mangé les 24 dernières heures. Cette enquête a été dirigé par le département de la nutrition de l'université d'Oslo, la direction de la santé et la Norwegian Food Safety Authority.

Au total 37 échantillons d'aliments et de boissons ont été regroupé en 3 catégories :

- Riche en matières grasses (>5% du poids frais)
- Pauvre en matières grasses (<5% du poids frais)
- Boissons

Les aliments ont été sélectionné selon 2 critères : aliments de base couramment consommés en Norvège et susceptibles de contenir les substances analysées.

Les 3 marques les plus vendues en Norvège font partie des échantillons achetés. Les échantillons ont été acheté dans un épicerie ordinaire à Oslo en avril 2012. Ils ont été conservé au réfrigérateur ou au congélateur jusqu'à l'analyse. Ensuite les échantillons ont été expédié au laboratoire directement dans leur emballage d'origine pour limiter les contamination, dans les 6 jours suivant leur achat.

L'analyse des échantillons combinait une chromatographie en phase gazeuse ainsi qu'une spectrométrie de masse.

5 phtalates (DiBP, DnBP, DEHP, DNOP et DiNP) et le BPA ont été retrouvé à des concentrations dépassant la limite de détection dans plus de 50% des échantillons. Le DiNP

est un substitut du DEHP et a été retrouvé dans 31 des 37 échantillons soit 84%. Le DEHP lui a été retrouvé dans 65% des échantillons soit dans 24 échantillons sur 37. Il s'agit des 2 phtalates retrouvés aux concentrations les plus élevées dans les aliments analysés. Les phtalates les moins retrouvés dans les échantillons analysés sont DCHP et DEP, leurs concentrations dépassaient la limite de détection dans respectivement 11 et 19% des échantillons.

### **Les aliments contenant les concentrations les plus élevées en phtalates par ordre décroissant**

**Pain > pâte à tartiner > margarines > conserves > salami tranché > fromages à tartiner > saucisses > fromages à pâtes dures**

Les catégories d'aliments contenant les concentrations en phtalates les plus élevées dans cette étude étaient les céréales et produits céréaliers ainsi que les plats préparés. Concernant le BPA, les conserves, les boulettes de poissons et la sauce tomate en conserve contenaient les concentrations les plus élevées de BPA.

Les concentrations élevées en phtalates dans les aliments et boissons peuvent provenir de leurs emballages. Par exemple dans les aliments emballés dans du plastique les concentrations de phtalates à longue chaîne (BBzP, DCHP, DEHP, DnOP, DINP, DIDP) sont significativement plus élevées que dans les aliments emballés dans d'autres matériaux (verre, papier, carton). A l'inverse il n'y a pas de différences significatives entre les concentrations de phtalates à chaîne courte par rapport aux matériaux d'emballage.

La doublure époxy utilisée dans le revêtement des boîtes de conserve est considéré comme l'une des sources principales de BPA dans les aliments (40). En effet les concentrations de BPA dans les aliments emballés dans des contenants métalliques étaient significativement plus élevées que celle des aliments emballés dans d'autres matériaux.

Dans cette étude, l'estimation de l'exposition alimentaire quotidienne était basée sur la fréquence de consommation de l'aliment analysé ainsi que sur les concentrations de phtalates et BPA mesurées dans les différents échantillons.

- Exposition alimentaire aux phtalates

L'exposition alimentaire quotidienne aux DEHP et DINP était similaire, avec des moyennes respectives de 416 ng/kg pc/j et 486 ng/kg pc/j. Venaient ensuite DIBP, DnBP et DIDP par ordre décroissant d'exposition.

D'après cette étude, l'aliment le plus contributeur à l'exposition alimentaire aux différents phtalates était le pain, suivi par le lait, le fromage et les biscuits. A l'exception du BBzP ou le plus gros contributeur retrouvé était la viande.

- Exposition alimentaire aux BPA

L'exposition alimentaire quotidienne au BPA était 10 à 100 fois plus faible que celle des phtalates, avec une moyenne de 4,6 ng/ kg pc/j. Les aliments à l'origine de cette exposition alimentaire étaient les céréales, les produits à base de viande et les boissons

Cette étude est la première à se concentrer sur la présence de phtalates et de BPA dans l'alimentation norvégienne. Au cours des dernières années, l'utilisation de phtalates comme le DnBP, le BBzP et le DEHP dans les produits alimentaires a été restreinte et certains sont remplacés par des produits substitution. Cette étude présente les premières données

concernant le remplacement du DEHP dans l'alimentation au profit du DINP et DIDP opérés ces dernières années. Les résultats de cette étude nous montrent l'omniprésence des phtalates et du BPA dans les produits alimentaires norvégiens. Une étude de 2010 (41) nous montre qu'il peut y avoir de grandes différences entre les concentrations de phtalates au sein d'une même catégorie d'aliment.

Comparativement à une étude belge menée en 2012 et une étude Américaine de 2013, les fréquences de détection des phtalates dans notre étude étaient similaires. Sauf pour le DEHP dont la fréquence de détection dans notre étude était de 65%, ce qui est inférieure à celle des études mentionnées plus haut qui étaient comprises entre 74 et 81%. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que ces 2 études n'ont pas mesuré les substituts du DEHP (DIDP et DINP), dans notre étude le taux de DINP était plus élevé. De plus ces 2 études sont plus anciennes, on sait que le remplacement du DEHP par ses substituts est assez récente et il se peut qu'ils étaient moins fréquemment retrouvés à l'époque où ont été menées ces études.

Les concentrations médianes des phtalates dans notre étude sont comparables à d'autres études menées précédemment (42–45) (46). Cependant les concentrations maximales de phtalates dans cette étude étaient 10 à 500 fois inférieures aux valeurs maximales mesurées dans l'étude belge de 2012 (47). Les principales différences entre ces 2 études concernent les catégories d'aliments contenant de la viande et du poisson. Les concentrations mesurées de DEHP dans ces catégories étaient inférieures dans cette étude comparativement à l'étude belge. A l'inverse les plats préparés de cette étude avaient des concentrations 10 fois plus élevées de DEHP que ceux de l'étude belge. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ces différences, premièrement le choix des aliments inclus dans ces études, les échantillons doivent être représentatifs du régime alimentaire de base de la population de chaque pays. Deuxièmement, il existe des différences dans les matériaux d'emballage utilisés ce qui peut influencer sur la présence ou non de certains composés en fonction de l'origine des matériaux d'emballage. Pour finir les méthodes analytiques qui diffèrent d'une étude à l'autre peuvent aboutir à une inadéquation des résultats.

D'après le dernier rapport de l'EFSA en 2013 (46) les concentrations en BPA des aliments en conserve étaient de 3 à 500 fois plus élevées que les aliments conservés d'une autre manière. Ces résultats sont concordants avec ceux de Liao et Kannan 2013 (40). Les concentrations en BPA des aliments norvégiens étaient inférieures à celle mesurées dans d'autres pays européens mais comparables à celles des aliments non en conserves rapportées dans le rapport de l'EFSA. Ces différences sont sûrement le reflet de l'utilisation croissante ces dernières années, d'emballages alimentaires sans BPA.

Concernant l'exposition alimentaire au BPA de la population norvégienne elle est 10 à 20 fois plus faible que celle rapportée dans certains autres pays européens par l'EFSA en 2013 (46). Ces conclusions sont conformes aux faibles concentrations de BPA mesurées dans les échantillons de cette étude. Les principaux contributeurs à l'exposition au BPA de la population norvégienne étaient le pain et les produits céréaliers ce qui est discordant avec une étude de 2011 menée au Canada par Cao et al (48) où les conserves contribuaient majoritairement à l'exposition au BPA de la population canadienne. Les différences entre ces 2 études pourraient être expliquées premièrement par des habitudes de consommation qui ont changé, en effet l'étude canadienne menée en 2011 était basée sur une enquête alimentaire de 1970. Deuxièmement le Canada et la Norvège ont des régimes alimentaires différents et

donc des apports alimentaires qui peuvent varier et donc faire varier l'exposition alimentaire au BPA.

**L'exposition alimentaire au BPA et au phtalates liée à l'alimentation en Norvège est inférieure aux apports journaliers tolérables (DJA) de ces produits chimiques.**

**Cette étude est la première à présenter des données complètes sur les phtalates et le BPA présents dans les aliments et boissons vendus en Norvège, et à estimer l'exposition alimentaire quotidienne dans la population adulte. L'exposition alimentaire moyenne estimée aux phtalates et au BPA dans la population adulte norvégienne était considérablement inférieure à leurs valeurs TDI (Tolérable Daily Intake) actuelles établies par l'EFSA. Les concentrations élevées de DINP et de DIDP retrouvées dans les aliments et les boissons indiquent un changement d'exposition aux phtalates avec une restriction de l'exposition au DEHP mais une augmentation de l'exposition à l'un de ses substituts. Les produits à base de céréales et de viandes ont été les principaux contributeurs retrouvés à l'exposition aux phtalates et au BPA.**

### **III.2.5. Monitoring of phthalates in foodstuffs using gas purge microsyringe extraction coupled with GC-MS, 2015 (49)**

Ce texte est une étude chinoise publiée en 2015, il s'agit d'une étude observationnelle descriptive longitudinale menée de novembre à décembre 2012.

L'objectif principal de cette étude était de développer une méthode fiable et limitant la contamination des blancs de procédure pour déterminer la présence d'esters de phtalates dans l'alimentation.

L'alimentation est une source importante d'exposition humaine aux phtalates, cependant le dosage des phtalates dans les denrées alimentaires est difficile. En effet il existe une contamination élevée par les matériaux et les réactifs utilisés dans les laboratoires d'analyse. Il est donc nécessaire de réduire la contamination pendant le traitement de l'échantillon et l'analyse. Un des moyens de la réduire est de raccourcir les temps de prétraitement de l'échantillon et de réduire les doses de réactifs et de matériaux utilisés. Mieux vaut donc privilégier une procédure analytique simple, par exemple en utilisant la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Il s'agit d'une méthode analytique rapide (environ 2 minutes) avec laquelle aucun plastique n'est en contact avec l'échantillon.

L'objectif secondaire était de déterminer les concentrations et profils des phtalates présents dans les denrées alimentaires disponibles sur le marché chinois.

L'estimation du risque liée à l'exposition humaine aux phtalates présents dans l'alimentation était le troisième objectif.

Les phtalates sont des substances ubiquitaires dans l'environnement du laboratoire, ils sont présents entre autres dans les produits chimiques et la verrerie. La contamination de l'échantillon peut donc se produire à chaque étape de l'analyse. Le contrôle qualité avec la surveillance stricte des valeurs à blancs sont nécessaires pour effectuer des analyses fiables et sensibles. Pour se faire après chaque lot de 6-8 aliments analysés, un blanc de procédure, un pic de blanc, un pic de matrice ainsi qu'une double analyse d'un échantillon étaient réalisés. Les blancs de procédure étaient traités comme les échantillons alimentaires. Les esters de

phtalates étaient peu retrouvés dans les blancs. La récupération pour les pics de blanc et les échantillons de solides et liquides était satisfaisante, comprise entre 85,74% et 102,55%. L'écart type relatif lors de la double analyse des échantillons était comprise entre 5,2 et 8,9%, ce qui montre la bonne reproductibilité de cette étude.

Pour déterminer les sources de contamination expérimentales aux phtalates les matériaux couramment utilisés lors des méthodes d'analyse traditionnelles (solvants, adsorbant et septum) ont été testé :

- L'analyse des solvant (dichloromethane, hexane et acetone) retrouve une faible quantité de phtalates. Le dichloromethane est le solvant qui contenait le moins de résidus de phtalates, il a donc été utilisé comme solvant d'extraction dans cette étude pour minimiser la contamination.
- L'analyse des 3 adsorbants (alumine, silice et sulfate de sodium) a retrouvé des niveaux élevés de DMP, DBP et DEHP. L'alumine avait les plus hautes concentrations en phtalates.
- Les septums sont utilisés lors de l'analyse chromatographique en phase gazeuse, ils présentent eux aussi des concentrations importantes en phtalates, surtout lorsqu'il s'agit de septums anciens. Dans le but de réduire le risque de contamination dans cette étude les septums ont été changé toutes les 10 injections et à chaque échantillon l'analyse chromatographique a été effectuée 2 fois (1<sup>ère</sup> : analyse du blanc ; 2<sup>ème</sup> analyse de l'échantillon).

Concernant l'objectif secondaire de cette étude, 6 phtalates (diméthylphthalate (DMP), diéthylphthalate (DEP), di-n-butylphthalate (DBP), benzylbutylphthalate (BBP), bis(2-éthylhexyl)phthalate (DEHP), and di-n-octylphthalate (DNOP)) ont été recherché dans 78 échantillons alimentaires. Ces échantillons ont été collecté dans un supermarché local à Yanji en Chine de novembre 2012 à décembre 2012. Ces échantillons sont représentatifs des aliments largement consommés par la population chinoise. Ils ont été regroupés en 6 catégories : les produits céréaliers (n=44), les collations (n=17), les boissons (n=3), les condiments (n=7), les produits de la mer (n=3) et les produits à base de viande (n=4). Tous étaient de la marque la plus populaire en Chine.

Les phtalates ont été retrouvés dans tous les échantillons alimentaires vendus sur le marché chinois avec une fréquence de détection de presque 100%. Les produits de la mer étaient les plus contaminés par les phtalates avec des concentrations moyenne et médiane de 1210 et 1380 ng/g. Ensuite par ordre de concentration décroissant il y avait les produits à base de viande (moyenne 281 ng/g ; médiane 243 ng/g), les collations (moyenne 494 ng/g ; 241 ng/g), les produits céréaliers (moyenne 327 ng/g ; médiane 208 ng/g), les condiments (moyenne 230 ng/g ; médiane 203 ng/g) et les boissons (moyenne 175 ng/ml ; 154 ng/ml). Les concentrations dans les produits de la mer variaient de 658 à 1610 ng/g.

**→ Les phtalates étaient omniprésents dans l'alimentation**

Concernant le profil de distribution des phtalates il était similaire pour toutes les denrées alimentaires, le DEHP et le DBP étaient les composés prédominants. Leurs concentrations étaient 10 à 1000 fois plus élevées que celles des 4 autres phtalates. Le DEHP et le DBP représentaient 80,6 à 94,8% du total des phtalates mesuré dans chaque catégorie alimentaire. Le DEP représentait 11% du total des phtalates dans les condiments et 6,2% dans les boissons. Le DMP représentait environ 5% du total dans les produits céréaliers, les boissons et les condiments, les autres phtalates représentaient moins de 2% du total des phtalates mesurés.

Pour les aliments présentant des concentrations élevées en phtalates, leurs emballages ont été analysés. Les résultats retrouvent que les aliments et leurs emballages ont des composition en phtalates similaires, on peut donc supposer que la contamination des denrées alimentaires provient de leur emballage.

Les résultats de cette étude sont similaires à ceux de l'étude belge menée par Fierens en 2012 (47), DBP, DEHP et BBP étaient les composés les plus fréquemment retrouvés avec des fréquences de détection élevées allant de 58 à 81%.

Un rapport de 2006 de Peters (50) sur les taux de DNBP, BBP, DEHP dans 27 aliments européens a retrouvé des taux similaires de DEHP mais les taux de DNBP et BBP étaient supérieurs par rapport aux résultats de cette étude. Une étude menée par Bosnir en 2007 (51) mesurait la concentration de DMP, DEP, DNBP, BBP, DEHP et DNOP dans 45 boissons croates. Dans cette étude les concentration de BMP étaient supérieures à celles retrouvées dans notre étude, il en est de même pour le DEP, le DNBP, le BBP et le DEHP dont les concentrations dans les boissons étaient supérieures à celles de notre étude. A l'inverse le DNOP était présent dans les boissons chinoise mais non retrouvé dans les boissons croates.

Concernant l'exposition alimentaire au phtalates, on définit l'EDI (estimated daily intake)( $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$ )

$$\text{EDI} = \frac{\sum C_i Q_i}{P_c} \cdot r \text{ uptake}$$

Où  $C_i$  est la concentration en phtalates de l'aliment  $i$  en  $\text{ng}/\text{g}$ ,  $Q_i$  la quantité moyenne d'ingestion quotidienne de l'aliment  $i$  (= valeur moyenne d'apport signalée par les adultes de 3 provinces chinoises),  $r$  est le facteur d'absorption gastro-intestinale des phtalates (supposée de 100%),  $p_c$  est le poids corporel définit à 60 kg qui est le poids moyen de la population chinoise.

Plusieurs valeurs de  $Q$  ont été définies en fonction de chaque catégorie d'aliment (52) :

- $Q$  produits céréaliers = 400 g/j
- $Q$  produits à base de viande = 103 g/j
- $Q$  condiments = 8,9 g/j
- $Q$  produits de la mer = 46 g/j
- $Q$  boissons = 2000 g/j

Aucune valeur n'a été définie auparavant pour les collations. Les auteurs ont donc supposé une valeur de  $Q$  de 70 g/j.

Les EDI calculées avec les concentrations moyennes de phtalates mesurées dans les denrées alimentaires étaient de 0,281  $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$  pour le DMP, 0,155  $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$  pour le DEP, 1,232  $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$  pour le DBP, 0,069  $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$  pour le BBP, 3,127  $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$  pour le DEHP et 0,035  $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$  pour le DNOP. Même lorsque les concentrations les plus élevées de phtalates mesurées dans cette étude ont été utilisées pour le calcul de l'EDI, l'apport journalier reste inférieur aux références fixées par l'US EPA (US Environmental Protection Agency). On peut donc considérer que l'apport alimentaire quotidien de phtalates lié au régime alimentaire chinois est faible.

**Cette étude a permis de développer une méthode analytique limitant le risque de contamination analytique des échantillons. De ce fait l'analyse menée avait une sensibilité élevée et une bonne reproductibilité. Les phtalates avec les concentrations les plus importantes retrouvées dans cette étude étaient le DEHP, suivi du DBP et du DMP. Cependant si les apports alimentaires quotidiens pour chaque catégorie alimentaire prise isolément sont considérés comme faible car inférieurs aux références fixées par l'US EPA. On peut se questionner sur l'effet cumulatif de ces apports en phtalates. En effet le régime alimentaire humain est varié et l'ensemble des catégories alimentaire testées dans cette étude peuvent être ingérées simultanément dans une même journée. D'autres études sont donc nécessaires pour affirmer s'il existe un risque cumulatif dangereux pour la santé lors de la prise simultanée de ces catégories d'aliments.**

### **III.2.6. Nine phthalate metabolites in human urine for the comparison of health risk between population groups with different water consumptions, 2019 (53)**

Ce texte est une étude chinoise publiée en 2019, il s'agit d'une étude observationnelle descriptive transversale.

L'objectif principal de cette étude était de mesurer les concentrations urinaires de phtalates dans 3 groupes de population ayant une consommation d'eau différente (eau du robinet bouillie, eau en bouteille et eau filtrée).

L'objectif secondaire était de définir l'apport quotidien estimé en phtalates via l'ingestion d'eau.

Pour cela 9 monoesters de phtalates (substituts de phtalates) ont été mesuré (monométhylphtalate (MMP), monoéthylphtalate (MEP), monobenzylphtalate (MBzP), mono n butylphtalate (MnBP), mono(2 éthylhexyl)phtalate (MEHP), mono(2 éthyl 5 oxohexyl)phtalate (MEOHP), mono(2 éthyl 5 hydroxyhexyl)phtalate (MEHHP), mono(2 éthyl 5 carboxypentyl)phtalate (MECPP) et mono(2 isobutyle) phtalate (MIBP)) ainsi que 5 diesters de phtalates (composés parents) (DEHP, DIBP, DEP, DNBP et BBzP) en utilisant la chromatographie en phase liquide avec ionisation couplée à la spectrométrie de masse.

125 femmes ont été sélectionné à partir d'une cohorte menée à Wuhan en Chine. La sélection était basée sur les modalités de leur consommation d'eau rapporté dans un questionnaire rempli dans le cadre de la cohorte initiale. Elles ont ensuite été séparé en 3 groupes :

- Consommation d'eau en bouteille (n=52)
- Consommation d'eau filtrée (n=13)

- Consommation d'eau du robinet bouillie (n=13)

Les femmes ayant répondu au questionnaire et consommant de l'eau provenant de plusieurs sources ont été exclues. Toutes les femmes volontaires ont signé le formulaire de consentement et ont fourni des informations supplémentaires concernant leur poids, leur taille, leurs caractéristiques socioéconomiques et leurs habitudes de vie lors d'un entretien individuel. Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique de Huazhong.

Concernant les caractéristiques de la population, l'âge moyen était de 28,6 ans et l'IMC moyen de 21 kg/m<sup>2</sup>. 45% des participantes avaient au minimum un niveau collège voire plus. 50% avaient des revenus annuels > 100 000 yuans chinois et 61% étaient des employées. Elles avaient toutes déjà vécu en zone urbaine et n'ont déclaré aucune addiction au tabac ou à l'alcool. Les femmes issues des foyers les plus aisés consommaient de l'eau filtrée alors que les femmes employées consommaient de l'eau en bouteille.

Tous les échantillons d'urines ont été prélevés sur les premières urines du matin, collectées dans un gobelet en polypropylène puis séparées dans des micro tubes de 5ml. Ils ont ensuite été congelés à -20° avant l'analyse. Les échantillons ont été anonymisés avec des numéros pour limiter tout biais potentiel.

Concernant le contrôle qualité, les concentrations de la plupart des monoesters de phtalates (MEP,MECPP, MEOHP, MEHHP, MBzP, MMP) dans les blancs de procédure étaient inférieures à 1% de l'abondance des échantillons. Cependant des concentrations non négligeables de MEHP (1,06 ng/ml), de MIBP (1,09 ng/ml) et de MnBP (3,29 ng/ml) ont été retrouvés dans les blancs de procédures. Ces valeurs ont donc été soustraites aux résultats obtenus pour ces 3 phtalates dans les échantillons d'urines. De plus les échantillons étant recueillis dans des gobelets en polypropylène et des micro tubes il a donc fallu analyser l'eau contenue dans ces récipients pour vérifier une éventuelle contamination. 6 esters de phtalates n'ont pas été détectés dans l'analyse de l'eau (MMP, MEP, MECPP, MEHHP, MEOHP, MBzP) mais MEHP, MIBP et MnBP ont été retrouvés dans l'eau analysée. Cependant leurs concentrations peuvent être considérées comme négligeables et donc la contamination provenant des gobelets et des tubes aussi. Un blanc de procédure et un échantillon de contrôle qualité ont été mesurés tous les 9 analyses en chromatographie liquide pour s'assurer de la reproductibilité de l'analyse. La précision et la sensibilité de l'étude ont été validées par la FDA.

L'évaluation du risque a pu être estimée en calculant l'estimation de l'apport quotidien en phtalates (en µg/kg pc/j) grâce à l'équation suivante :

$$EDI = \frac{C_{met} \times V_u \times MW_{pht}}{f \times pc \times MW_{met}}$$

où  $C_{met}$  est la concentration urinaire des monoesters de phtalates (en µg/L);  $V_u$  est le volume d'excrétion urinaire journalier (en L/j) estimée à 1,7 L/J pour cette étude ;  $f$  est la fraction molaire des métabolites de phtalates excrétés après ingestion du phtalate parent ;  $pc$  est le poids corporel (en kg) ;  $MW_{pht}$  et  $MW_{met}$  sont les poids moléculaires du phtalate parent et de son métabolite (en g/mol).

Les fractions molaires sont définies pour chaque monoesters de phtalates :

- $f_{MMP} = 0,69$

- f MEP = 0,69
- f MEHP = 0,062
- f MECPP = 0,13
- f MEOHP = 0,11
- f MEHHP = 0,15
- f MBzP = 0,73
- f MIBP = 0,70
- f MnBP = 0,69

Pour évaluer le risque pour la santé publique les doses journalières tolérables (DJT) et les doses de références (RfD) établies respectivement par l'EFSA et US EPA pour les diesters de phtalates (composés parents) ont été utilisées. Elles ont été utilisées comme valeurs seuil pour évaluer l'exposition aux phtalates et ont permis de calculer le quotient de risque HQ.

$$HQ = \frac{EDI}{\text{Ref DJT ou RfD}}$$

Où DJT DIBP = 10 g/kg pc/j, DJT DNBP = 10 g/kg pc/j, DJT DEHP = 50 g/kg pc/j

Et RfD DEP = 800 g/kg pc/j, RfD DIBP = 20 g/kg pc/j, RfD DNBP = 100 g/kg pc/j, RfD DEHP = 100 g/kg pc/j.

Tous les métabolites de phtalates ont été détecté dans plus de 80% des échantillons sauf pour le MMP (40,7%) et le MBzP (50,4%). La concentration médiane la plus élevée a été retrouvée pour le MNBP (62,08 ng/ml) puis pour le MIBP (18,75 ng/ml). Pour les métabolites du DEHP : l'ordre décroissant des concentrations médianes est le suivant : MECPP (9,57 ng/ml) > MEHHP (8,33 ng/ml) > MEOHP (4,74 ng/ml) > MEHP (2,45 ng/ml).

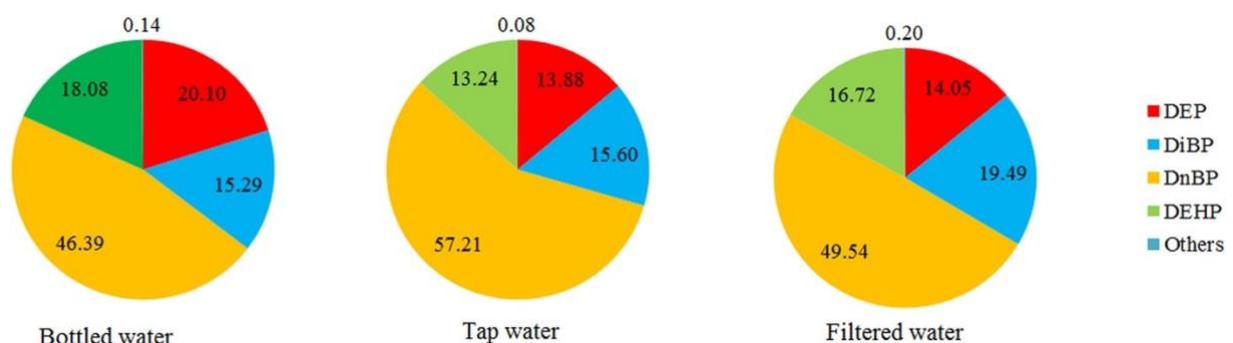


Figure 3 : Profil de répartition des phtalates selon différentes sources d'eau potables (eau en bouteille, eau filtrée et eau du robinet)

Concernant les niveaux d'exposition, l'exposition au MNBP était la plus importante dans les 3 groupes de consommation d'eau. Cependant elle était significativement plus élevée dans le

groupe consommant de l'eau du robinet bouillie comparativement aux 2 autres groupes. Parmi les composés parents, le DNBP était le composé le plus dominant en majorité dans le groupe consommant de l'eau du robinet bouillie. Les concentrations médianes de DEHP et DNBP étaient plus élevées dans le groupe consommant de l'eau du robinet bouillie que dans les 2 autres groupes. Une des explications à la présence de phtalates dans le groupe consommant de l'eau du robinet est l'utilisation de tuyaux en plastique car les phtalates à longue chaîne sont utilisés dans la fabrication des plastiques et du PVC. Les concentrations de BBzP étaient plus élevées dans le groupe consommant de l'eau en bouteille comparativement aux 2 autres groupes.

Ces résultats sont cohérents avec ceux d'une étude précédente menée par Wang à Wuhan en 2008 (54) qui rapportait que le DEHP et le DNBP étaient les principaux polluants du fleuve Yangze à Wuhan. Cependant dans une autre étude menée par Liou en 2014 (55) les concentrations urinaires de MNBP dans un groupe consommant l'eau du robinet étaient la plus faibles de tous les groupes analysés. Cette différence peut être la conséquence de la taille limitée des échantillons concernant l'eau du robinet.

Les modes d'exposition aux phtalates variaient selon la consommation d'eau. Le DNBP était le principal phtalate retrouvé peu importe le type de consommation d'eau. Il représentait respectivement 57,21%, 46,39% et 49,54% des concentrations totales en phtalates des groupes eau du robinet bouillie, eau en bouteille et eau filtrée. La somme des concentrations de DNBP, DIBP, DEHP et DEP représentait environ 95% des concentrations totales de phtalates.

Concernant l'évaluation du risque, l'EDI (estimated daily intake) du DEHP était plus élevé dans le groupe consommant de l'eau en bouteille, en effet le DEHP est utilisé comme plastifiant dans la production de plastique.

L'Index de Hazard (HI) permet d'étudier le risque cumulé d'exposition aux phtalates, il est calculé comme la somme des quotients de risque HQ. Un HI > 1 indique un risque potentiel lié à l'exposition. Dans cette étude 33 femmes sur 125 ont une valeur HI > 1 ce qui indiquerait si on extrapole à la population générale que 26,4% de la population ont un risque potentiel de maladie en lien avec l'exposition aux phtalates. Ce résultat est inférieur à celui retrouvé par Gao en 2016 (56) qui était de 54,8%. Un HI > 1 a été retrouvé chez 40% de la population buvant de l'eau du robinet ce qui est supérieur aux 2 autres groupes buvant de l'eau en bouteille et de l'eau filtrée qui ont un HI respectif de 15,4% et 7,7%. La médiane la plus basse de l'Index de Hazard a été observée dans le groupe buvant de l'eau filtrée (0,274)

Cette étude présente plusieurs limites, tout d'abord les petites tailles des échantillons et l'absence d'informations sur les autres modes d'exposition aux phtalates (produits de soins personnels, alimentation...) peuvent entraîner un biais lors de la comparaison des différents groupes. Ensuite il manque des informations sur la marque de l'eau en bouteille et il n'y a aucune donnée sur les compositions de l'eau en bouteille et de l'eau filtrée. De plus certains facteurs peuvent rendre l'estimation de l'exposition moins précise, en effet l'utilisation des métabolites de phtalates (esters de phtalates) en tant que biomarqueurs de l'exposition aux phtalates peut entraîner une sous-estimation du risque.

**Cette étude est la première qui compare la présence de phtalates ainsi que les risques pour la santé en fonction des différents modes de consommation d'eau. Malgré ses limitations cette étude l'omniprésence des phtalates dans les eaux de consommation de Wuhan et les dangers potentiels que cela représente pour la santé. Ces résultats sont à nuancer de par la petite taille des échantillons et à préciser avec de nouvelles études.**

### III.2.7. Endocrine disruptor activity in bottled mineral and flavoured water, 2013 (57)

Cette étude est une étude observationnelle descriptive transversale menée à Belfast en 2013.

L'objectif principal de cette étude était de mesurer l'activité oestrogénique, androgénique, progestative et glucocorticoïde de l'eau minérale en bouteille.

Pour cela des échantillons d'eau minérale en bouteille ont été collectés dans différents points de vente de Belfast en Irlande du Nord. Les bouteilles d'eaux minérales ont été achetées au hasard dans des supermarchés, des pharmacies et parapharmacies, des restaurants et des magasins de ventes exceptionnelles. Au total 14 marques d'eaux ont été achetées, les échantillons ont donc été numérotés de 1 à 14, chaque échantillon d'une marque d'eau a été acheté en triple ce qui fait un total de 42 échantillons à analyser. Parmi ces 42 échantillons, 50% étaient des produits d'origine britanniques (Angleterre n=5 ; Pays de Galle n=1 ; Ecosse n=1) et les 50% restants étaient importés (Italie n=3 ; Irlande n=2 ; France n=2). Les échantillons 1 à 10 provenaient de bouteilles en plastique, les échantillons 11 à 14 de bouteilles en verre. Les échantillons 8 à 10 étaient des eaux aromatisées contenant un édulcorant le sucralose et des arômes. Les 42 échantillons ont été conservés dans un endroit sec, à l'abri de la lumière jusqu'à analyse.

Chaque échantillon a été testé pour une activité agoniste (oestrogénique, androgénique, progestative et glucocorticoïde) et pour une activité antagoniste pour les androgènes.

Des échantillons « dopés » ont été fabriqués à partir de 250 ml d'eau pure qui ont été enrichis avec l'une des quatre hormones stéroïdes : 0,5 ng/ml de 17 $\beta$ -estradiol, 2,9 ng/ml de testostérone, 5 ng/ml de progestérone et 100 ng/ml d'hydrocortisone). Les résultats des analyses des échantillons ont été déterminés en tant que ratio de la concentration calculée de l'échantillon « dopé ».

Quatre volumes d'échantillon (entre 10 et 250 ml) ont été analysés pour évaluer la détection de faibles niveaux de perturbation endocrinienne, les résultats montrent que les niveaux de récupération étaient similaires peu importe le volume utilisé. Il a donc été décidé d'utiliser un volume de 250 ml pour majorer les chances de détection des perturbateurs endocriniens qui peuvent être présents à de très faibles concentrations. Cette étude avait une très bonne répétabilité avec des faibles coefficients de variation (CV) mais la reproductibilité était un peu moins bonne avec des CV plus élevés.

- **Activité oestrogénique**

Une activité oestrogénique a été retrouvée dans 9 marques d'eau minérale en bouteille avec pour 2 d'entre elle (numéro 8 et 10) l'analyse en triple des 3 échantillons retrouvant une activité agoniste. Pour ces 2 dernières il s'agissait d'échantillons d'eaux aromatisées contenant edulcorant et arômes, on peut penser que ces additifs peuvent être à l'origine de l'activité oestrogénique retrouvée.

Sur les 42 échantillons analysés, 38% avaient une activité oestrogénique entre 1 et 34 ng/l (moyenne de 10 ng/l) ce qui est moins que dans l'étude de Wagner et Oehlmann de 2009 où 60% des 20 marques d'eau minérale testées avaient une activité oestrogénique de l'ordre de 18 ng/ml. Dans une autre étude plus récente des mêmes auteurs 61% des 18 échantillons analysés présentaient une réponse oestrogénique entre 1,9 et 12,2 pg/l.

Dans notre étude la marque n°12, où l'eau minérale était conditionnée dans du verre, a aussi montré une activité oestrogénique dans 2 des 3 échantillons analysés. Ces résultats coïncident avec ceux de Wagner et Oehlmann de 2009 et 2010 où certains échantillons d'eau contenus dans des récipients en verre présentaient également une activité oestrogénique.

- **Activité androgénique**

Dans cette étude l'activité agoniste mais aussi antagoniste aux androgènes a été mesurée. Il y avait une activité agoniste dans 11 marques et une activité antagoniste dans 6 des 14 marques d'eau minérale en bouteille. Une activité antagoniste a été retrouvée dans l'analyse en triple des 3 échantillons des marques 8,9 et 10 : soit les eaux aromatisées.

Sur 42 échantillons, 38% présentaient une activité agoniste et 29% une activité antagoniste. De nombreux échantillons avaient à la fois une activité agoniste et antagoniste.

- **Activité progestative**

Une activité agoniste progestative a été retrouvée dans 12 marques d'eau minérale en bouteille. Sur les 42 échantillons, 36% ont révélé une activité progestative.

- **Activité glucocorticoïdes**

L'activité glucocorticoïdes a été détectée dans un nombre importants d'échantillons, plus important que les autres activités hormonales. Plus de la moitié des échantillons (55%) induisaient une activité glucocorticoïde qui concernait 13 marques sur 14.

Dans cette étude comme dans les précédentes (Wagner et Oehlmann) l'activité hormonale observée peut être due à un composé individuel (connu ou inconnu) ou à des mélanges de divers composés.

Concernant l'exposition à l'activité oestrogénique, en supposant le poids moyen à 60kg et l'apport quotidien moyen en eau minérale à 500 ml, le niveau d'exposition oestrogénique serait de 0,08 ng/kg pc/j. Ce qui est inférieur à l'apport lié au régime omnivore de l'être humain qui serait estimé à 23 ng/kg pc/j. Sachant que la dose journalière admissible (DJA) pour le 17 $\beta$ -estradiol a été établie par le rapport de la JECFA en 2000 (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) (58) jusqu'à 50 ng/kg pc/jour. On peut donc conclure que les niveaux d'activité oestrogénique mesurée dans l'eau minérale en bouteille peuvent être considérés comme sans danger pour les consommateurs.

L'exposition à l'activité agonistes androgénique via de l'eau en bouteille serait de 0,22 ng/kg pc/j et l'activité antagoniste androgénique de 0,32 ng/kg pc/j. Il n'y a pas de données comparatives disponibles dans la littérature sur l'exposition aux androgènes dans le régime omnivore. Cependant les niveaux d'exposition liés à la consommation d'eau sont bien inférieurs à la DJA pour la testostérone établie par la JECFA en 2000 (58) jusqu'à 2  $\mu$ g/kg pc/j. On peut donc supposer que les niveaux d'activité agoniste et antagoniste androgéniques signalés dans l'eau minérale en bouteille sont sans danger pour les consommateurs.

L'activité progestative provenant de l'ingestion d'eau en bouteille était de 1,24 ng/kg pc/j. Comme établi par la JECFA en 2000 (58), la DJA pour la progestérone est jusqu'à 30 µg/kg pc/j, ce qui est plus de 20 000 fois plus élevé en termes d'équivalents hormonaux que les résultats obtenus dans cette étude. Par conséquent, l'activité progestative provenant de l'ingestion d'eau minérale en bouteille peut être considéré sans danger pour les consommateurs.

L'activité glucocorticoïde provenant de l'ingestion d'eau minérale en bouteille était de 0,12 ng/kg pc/j. Les échantillons testés présentaient une activité glucocorticoïde extrêmement faible mais il n'y a pas de DJA disponible pour les glucocorticoïdes et les informations sont limitées quant à l'activité glucocorticoïde dans l'eau potable.

Une des explications à l'activité oestrogénique de l'eau minérale en bouteille qui fait débat actuellement est la migration possible des PE oestrogéniques de la bouteille en Polyéthylène Téréphtalate (PET) dans l'eau minérale. François et Well en 2009 a conclu que la migration de composés chimiques tels que le nonylphenol, le bisphénol A ou le DEHP ne peuvent pas être la cause du niveau d'activité oestrogénique détectée dans l'eau minérale par Wagner et Oehlmann (2009), en raison du faible pouvoir oestrogénique de ces substances.

Sax en 2010 suggère que l'utilisation de différentes qualités de plastiques ainsi que l'utilisation de plastiques recyclés (pouvant contenir certains PE interdits de nos jours) peut contribuer à l'activité oestrogénique observée. Il suggère aussi que le lessivage peut être influencé par la durée et la température de stockage. La présence d'activité oestrogénique dans l'eau en bouteille contenue dans des récipients en verre suggérerait que les emballages en plastique ne sont pas la seule source de contamination.

Les échantillons 8,9 et 10 contenaient des additifs tels que un edulcorant et des arômes, ceux-ci ont présenté une meilleure réplique des résultats supposant que les additifs peuvent être responsables de l'activité observée.

La contamination des sources d'eau est une autre possibilité, les PE peuvent être présent dans les eaux usées entraînant la contamination des eaux souterraines, des rivières, des lacs et potentiellement de l'eau potable. Différentes hormones sont produites chaque jour en grande quantité par les humains et les animaux et excrétées dans l'environnement.

La progestérone est plus rapidement dégradée dans l'environnement que les oestrogènes.

Les stéroïdes naturels, les progestatifs synthétiques et leurs métabolites ont été détecté dans les eaux de surface à des concentrations allant jusqu'à plusieurs ng/ml. L'utilisation de la pilule contraceptive a augmenté ces dernières années, fabriquées à base de progestatifs et d'oestrogènes de synthèse qui pour certains (17 $\alpha$ -éthinyloestradiol (EE2)) sont beaucoup plus puissants que les oestrogènes endogènes.

De nombreux PE oestrogéniques, androgènes et anti-androgènes peuvent également être répandus dans l'environnement en raison de leurs utilisations comme insecticides, herbicides et comme produits chimiques industriels. Les glucocorticoïdes sont des médicaments couramment prescrits dans le monde, ils peuvent être prescrit sur de longues périodes dans certaines maladies chroniques. Ces composés sont ensuite excrétés dans l'urine et les fèces. ces dans l'environnement et les eaux de ressource.

Par conséquent, la source d'eau utilisée pour la production d'eau minérale peut être la principale, mais pas la seule, voie possible de contamination par les PE.

**Cette étude nous montre que la plupart des eaux minérales conditionnées en bouteille possède une activité hormonale qu'elle soit oestrogénique, androgénique, progestative ou glucocorticoïde. L'activité glucocorticoïde est l'activité mesurée dans le plus grand nombre d'échantillons. Bien que l'on observe une activité hormonale répandue dans l'eau minérale en bouteille celle-ci comparativement à l'apport du régime omnivore et d'autres sources peut être considérée comme sans danger. La contamination de l'eau minérale en bouteille a sûrement plusieurs origines dont la principale pourrait être la contamination de l'eau à sa source par les rejets de composés hormonaux dans l'environnement.**

### **III.2.8. Elevated concentrations of urinary triclocarban, phenol and paraben among pregnant women in Northern Puerto Rico: Predictors and trends, 2018 (59)**

Cette étude est une étude observationnelle descriptive longitudinale menée à Puerto Rico de 2010 à 2016.

L'objectif principal de cette étude est d'établir la distribution, la variabilité et les facteurs prédictifs des concentrations urinaires de triclocarban, de triclosan, de phénols et de parabens pendant la grossesse chez des femmes vivant dans le nord de Puerto Rico.

Elle fait suite à une étude préliminaire publiée en 2013 (60), où les auteurs avaient rapporté la distribution, la variabilité et les facteurs prédictifs (utilisation de produits de soins personnels) des concentrations urinaires de certains phénols et parabènes parmi les 105 premières participantes de notre étude sur les femmes enceintes à Porto Rico. Les résultats obtenus lors de cette première étude ont été limité par la petite taille de l'échantillon et des certitudes quant à l'identification de sources spécifiques d'exposition au sein de cette population vulnérable n'ont pas pu être établies.

L'étude détaillée ici étudie un échantillon de population beaucoup plus important permettant d'obtenir une meilleure puissance statistique. De plus elle comprend l'analyse d'autres substances préoccupantes telles que BPF, BPS et Triclocarban.

Les données ont été recueillies à partir du projet PROTECT (Puerto Rico Testsite for Exploring Contamination Threats) débuté en 2010 (60,61). Cette cohorte initiale a pour objectif d'évaluer l'influence de l'exposition à certains toxiques environnementaux sur le risque d'accouchement prématuré et sur le risque d'accouchements à issues défavorables. Pour cela les femmes ont été recrutée dans 7 cliniques et hôpitaux du nord de Puerto Rico entre 2010 et 2016 à un terme d'environ 14 semaines d'aménorrhées (SA) +/- 2 semaines. Dans cette étude 1003 femmes ont été incluses, elles avaient entre 18 et 40 ans. Elles résidaient toutes dans le nord de Puerto Rico, ne prenaient pas de contraceptif oral depuis 3 mois précédent la grossesse ou la fécondation in vitro (FIV). Un consentement éclairé était donné avant l'inscription. Le protocole a été approuvé par le Comité d'éthique de l'université de Puerto Rico, de l'école de santé publique des universités du Michigan et de Northeastern et des cliniques participantes.

Les échantillons d'urines étaient prélevés lors de 3 visites distinctes, à 18 SA +/- 2 semaines ; à 22 SA +/- 2 semaines et à 26 SA +/- 2 semaines. Les échantillons d'urine étaient récoltés dans des récipients en polypropylène puis ils étaient congelés à -80° jusqu'à analyse.

L'analyse des échantillons d'urine portaient sur plusieurs substances : Triclocarban ; 7 phénols : BPA, BPS, BPF, 2,4-dichlorophénol, 2,5-dichlorophénol, Benzophénone 3,

Triclosan ; 4 parabènes : ButylParaben, EthylParaben, MethylParaben et Propylparaben. L'analyse était basée sur une extraction en phase solide puis une chromatographie en phase liquide couplée à une spectrométrie de masse.

Le questionnaire portant sur l'utilisation de produits de soin personnels avait pour but de rechercher des informations sur les sources potentielles d'exposition et de recueillir des données démographiques. Le questionnaire était réalisé par une infirmière lors des 3 visites, il comprenait des questions portant sur l'utilisation de certains produits de soin pendant les 48 heures précédant l'entretien. Les différents produits détaillés dans le questionnaire étaient :

- Pains de savon
- Savon liquide
- Eau de Cologne/ Parfum
- Cosmétiques colorées
- Shampoing
- Déodorant
- Vernis à ongle
- Crème pour les cheveux
- Laque/ gel
- Lessive
- Lotion
- Bain de bouche
- Crème à raser
- Autres produits capillaires

Une des information recherchée était aussi la fréquence d'utilisation des produits, 6 réponses étaient proposées : pas du tout ; moins d'1 fois par mois ; 1 à 3 fois par mois ; 1 fois par semaine ; quelques fois par semaine et tous les jours. Après avoir répondu au questionnaire il était demandé aux participantes de spécifier la marque des produits qu'elles avaient déclaré utiliser. Avec ces informations, plusieurs bases de données ont été utilisées pour établir la composition des produits : l'Environmental Working Group (EWG)'s Skin Deep Cosmetic Database contenant 72 454 produits référencés, l'US National Library of Medicine Household Product Database et la recherche internet sur Google.

Concernant les caractéristiques démographiques des participantes l'âge moyen était de 26,6 ans, presque toutes les femmes étaient non fumeuses, 79,3% des femmes étaient mariées ou en concubinage et 53% avaient un IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>. La plupart des femmes de cette étude avaient un niveau d'éducation supérieur au lycée et étaient employée.'

Au total 2166 échantillons d'urine ont été récoltés; BPA, benzophénone 3, 2,4 et 2,5-dichlorophenol, methylparaben et propylparaben ont été détecté entre 95% et 100% des échantillons d'urine. Le triclosan et le triclocarban ont été détecté dans 93 et 87% des échantillons respectivement. 90% des échantillons contenaient du BPS, 55% du butylparaben et 41% du BPF.

Comparativement à l'étude NHANES (37), les femmes de l'étude PROTECT avaient des concentrations plus élevées en 2,4 et 2,5-dichlorophenol (4 fois supérieur), BPA, butylparaben (2 fois supérieur), triclocarban (37 fois supérieur) et triclosan (2 fois supérieur). On ne retrouvait par contre pas de différence significative entre les concentrations de benzophénone 3 et de BPS entre les 2 études. A l'inverse les concentrations d'éthylparaben, de méthylparaben, de propylparaben et de BPF étaient plus faibles dans cette étude.

En ce qui concerne les variations temporelles le 2,5-dichlorophenol, le BPA, le butylparaben et l'éthylparaben avaient les concentrations plus élevés lors de la première visite que lors des visites ultérieures. Pour toutes les substances les concentrations mesurées la dernière année (2016) étaient plus faibles que les concentrations des années précédentes sauf pour le BPS chez qui on observe une tendance à la hausse.

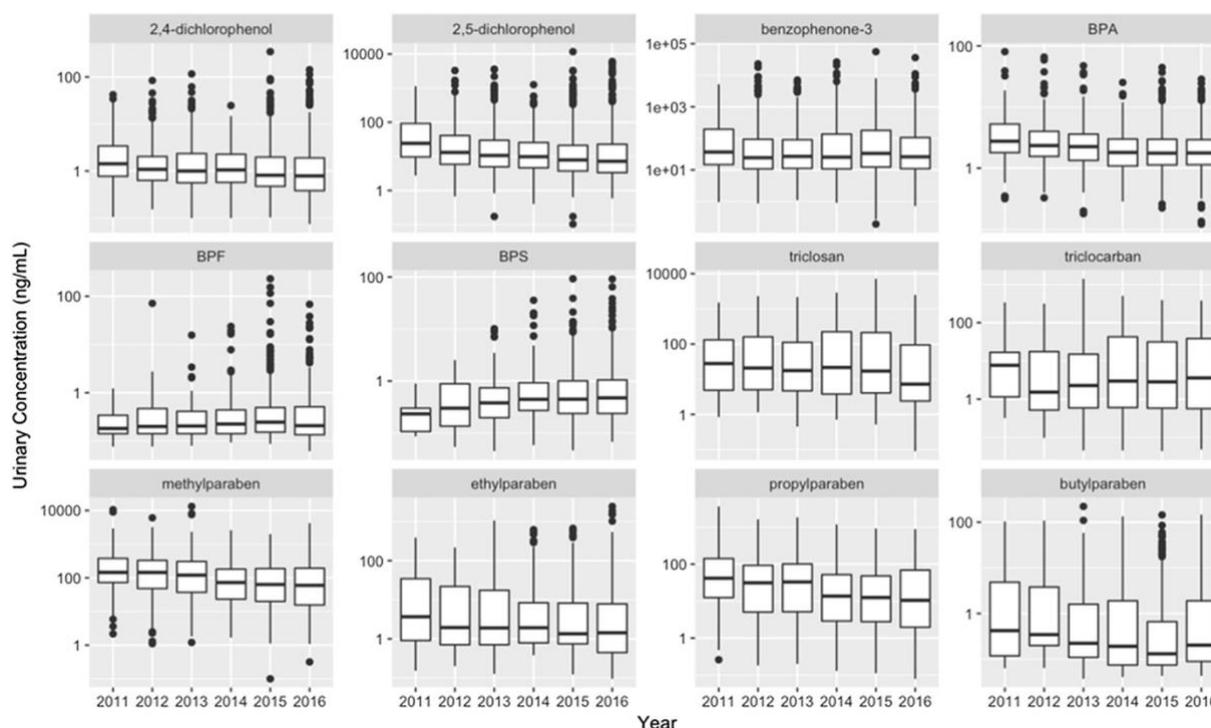


Figure 4 : Distribution des concentrations des substances étudiées au cours des années 2010 à 2016

Que peut-on dire des associations entre les concentrations des substances étudiées et les données démographiques ?

- Les concentrations de benzophénone 3, de triclosan et des 4 parabènes étudiés augmentent avec l'âge des participantes. A l'inverse les concentrations de BPA et triclocarban diminuent.
- Les concentrations de benzophénone 3, de triclosan, de triclocarban et des 4 parabènes sont plus importantes chez les femmes avec un niveau d'étude supérieur.
- Chez les femmes mariées on observe un taux de 2,5 dichlorophénol, de méthylparaben et de triclocarban inférieur à celui des femmes célibataires.
- Plus l'IMC était élevé avant la grossesse plus les concentrations de triclocarban étaient élevées.

Les concentrations de benzophenone 3, de butylparaben, de BPF et d'éthylparaben augmentent avec la croissance des revenus. A l'inverse le 2,5-dichlorophenol et le triclocarban ont des concentrations qui diminuent lorsque le revenus des femmes augmentent.

- Le butylparaben était plus élevé chez les multipares.

Tableau 3 : Effets de l'utilisation de certains produits de soins sur la concentration des substances étudiées.

Produit de soins utilisés	Effets sur les concentrations des substances étudiées liés à l'utilisation des produits de soins
<b>Lotions pour les mains et le corps</b>	Concentrations de benzophénone 3 et de triclosan 2 à 3 fois plus élevées
<b>Cosmétiques</b>	Concentrations de benzophénone 3 et de parabènes 2 à 3 fois plus élevées
<b>Crèmes solaires</b>	Concentrations de benzophénone 3 5 fois plus élevées
<b>Savons liquides ou pains de savon</b>	Concentrations de triclosan et triclocarban de 2 à 4 fois plus élevées
<b>Parfums</b>	Augmentation des concentrations de butylparaben
<b>Vernis à ongles</b>	Augmentation des concentrations de butylparaben

Les femmes enceintes de Puerto Rico peuvent être considérées comme largement exposées aux substances chimiques analysées dans cette étude. Les concentrations d'une majorité de substance parmi cette population est plus élevée que chez les femmes du même âge dans la population générale des États Unis. Par exemple le triclocarban était 37 fois plus élevé chez les femmes de la cohorte PROTECT. A l'inverse les femmes de la cohorte PROTECT semblent moins exposées à l'éthylparaben, au methylparaben, au propylparaben et au BPF que les femmes de l'étude NHANES. Il faut cependant être prudent quant aux résultats concernant le BPF car dans cette étude les fréquences de détection du BPF étaient faible (41%) ce qui peut avoir faussé l'interprétation des résultats.

Une des explications concernant les variations temporelles des concentrations qui ont été plus élevées lors de la première visite serait les modifications physiologiques se produisant pendant la grossesse. Cependant si elles étaient la seule explication à la diminution des concentrations dans le temps, on noterait une diminution de concentration pour toutes les substances analysées, or ce n'est pas le cas. La deuxième explication pourrait être un changement dans l'utilisation des produits de soins chez les femmes enceintes. Dans cette étude aucune baisse significative de l'utilisation des produits de soins n'a été mise en évidence au cours de la grossesse. Au contraire il a été noté une hausse dans l'utilisation des lotions et du savon liquide chez les femmes enceintes interrogées. Il n'y a donc pour le moment aucune explication évidente à cette variation temporelle, peut-être parce qu'il y a plus d'1 paramètre influençant l'exposition à ces substances.

Des concentrations plus élevées de triclosan et de triclocarban ont été trouvées parmi les femmes qui ont déclaré avoir utilisé du savon liquide et des pains de savon dans les 48 heures précédant le prélèvement d'échantillons d'urine. Le triclosan et le triclocarban font partis des ingrédients utilisés pour la fabrication des différents types de savon. Ils ont été détectés dans le savon conventionnel à des faibles concentrations (62). L'exposition cutanée aux produits de

soins serait la principale voie d'exposition humaine au triclosan et au triclocarban. La FDA (Food and Drug Administration) a publié une version finale de la réglementation concernant l'utilisation de ces deux produits chimiques dans les savons en raison de données insuffisantes concernant leur innocuité et leur efficacité, et leurs potentiels effets hormonaux (63). Depuis ce moment, les fabricants ont commencé à éliminer progressivement l'utilisation du triclosan et du triclocarban dans les savons antibactériens, ce qui pourrait réduire l'exposition humaine à l'avenir. Ces résultats renforcent encore le fait que l'utilisation de produits contenant du triclosan et du triclocarban ont probablement contribué à l'exposition humaine, et suggèrent qu'une sensibilisation accrue du public concernant l'utilisation de ces produits peut être efficace pour réduire l'ampleur de l'exposition.

Nos résultats sur les associations entre les concentrations urinaires des substances analysées et les caractéristiques démographiques étaient similaires et à celles discutées dans la première étude (Meeker et al., 2013)(60). En majorité les résultats de cette étude sont comparables à ceux de la plupart des études réalisées auparavant (31,62).

**Cette étude fait suite à la première réalisée avec un plus petit effectif et permet de valider les résultats obtenus lors de cette première étude. En effet on peut remarquer que les femmes enceintes interrogées sont toutes exposées à des substances chimiques qualifiées de perturbatrices endocriniennes. Dans cette étude un lien a pu être établi entre la consommation de produits de soin et les concentrations urinaires des substances analysées, ce qui prouve que l'exposition cutanée est une des principales voies d'exposition. Certaines améliorations ont déjà commencé comme la diminution de l'utilisation de triclosan et triclocarban mais d'autres efforts sont encore à fournir. Les résultats de cette étude peuvent aider à éclairer les approches ciblées et permettre de mettre en œuvre des campagnes de sensibilisation pour réduire l'exposition à ces produits chimiques.**

### **III.2.9. Personal care product use among adults in NHANES: associations between urinary phthalate metabolites and phenols and use of mouthwash and sunscreen, 2017 (37)**

Cette étude est une étude observationnelle descriptive transversale rétrospective publiée en 2017. Elle est basée sur l'étude américaine NHANES qui collecte des données démographiques, anthropométriques et alimentaires tous les 2 ans dans des échantillons représentatifs à l'échelle nationale. Pour cette analyse seules les données recueillies en 2009/2010 et 2011/2012 ont été utilisées.

L'objectif principal de cette étude était d'établir un lien entre les concentrations urinaires de phtalates et de phénols et l'utilisation autodéclarée de bains de bouche et de crème solaire.

L'objectif secondaire était de rechercher une différence d'association en fonction du sexe.

Dans le cadre de l'étude NHANES, plusieurs questionnaires sont effectués lors de visites à domicile. Parmi tous les items présents dans ces questionnaires, deux items portant sur l'utilisation de rince-bouche et d'écran solaire au niveau individuel ont été sélectionnés.

- L'utilisation des bains de bouche a été estimée à partir de l'item sur la santé bucco-dentaire. La variable utilisée était une réponse à la question « En plus de se brosser les dents avec une brosse à dents, au cours des sept derniers jours, combien de jours avez-vous utilisé un bain de bouche ou un autre produit de rinçage dentaire que vous avez utilisé pour traiter une maladie dentaire ou des problèmes dentaires ? » (64).

Les répondants avaient 30 ans et plus et les questionnaires pour les cycles 2009-2010 et 2011-2012 ont été utilisés. Les participants qui ont refusé de répondre ou ont indiqué qu'ils ne savaient pas ont été recodés comme données manquantes. Les réponses ont été codées en variable continue (0 à 7 jours) comme suit : « Toujours » (utilisation déclarée 7 jours sur 7) ; "Parfois" (utilisation déclarée de 1 à 6 jours sur les 7 derniers jours) ; ou « Jamais » (utilisation signalée 0 sur les 7 derniers jours).

- L'utilisation d'écran solaire a été estimée à partir de l'item de dermatologie, qui a été donné à des participants âgés de 20 à 59 ans dans les deux cycles d'enquête. La variable utilisée était une réponse à la question « Utiliser vous un écran solaire ? »(65). Les réponses ont été codées comme une variable numérique (1–5) correspondant aux réponses suivantes : 1) Toujours ; 2) La plupart du temps ; 3) Parfois ; 4) Rarement ; et 5) Jamais. Elles ont ensuite été regroupées comme suit : « Toujours » (utilisation rapportée Toujours) ; « Parfois » (utilisation déclarée la plupart du temps, parfois ou rarement); et « Jamais » (utilisation rapportée Jamais).

Chez tous les répondants les échantillons d'urine ont été prélevés dans un centre d'examen mobile et congelé à -20° jusqu'à analyse. L'analyse consistait en une chromatographie en phase liquide avec ionisation et spectrométrie de masse ou une extraction en phase solide combinée à la chromatographie et la spectrométrie de masse. Les substances analysées étaient des métabolites de phtalates (monoethylphtalate (MEP), monobutylphtalate (MBP), monobenzylphtalate (MBzP) et mono(2 isobutyle) phtalate (MIBP)), le triclosan, le BPA, le benzophénone 3, le méthylparaben, l'éthylparaben, le propylparaben et le butylparaben.

Les données démographiques et anthropométriques récoltées pendant les questionnaires étaient l'âge, le genre, l'ethnie, l'indice de pauvreté (PIR) et l'IMC.

Les résultats des analyses statistiques sont exprimées en pourcentage de variation [%Δ] des concentrations des substances analysées en association avec la catégorie de produit utilisée, avec des intervalles de confiance à 95 % [IC], pour l'interprétabilité.

Au total 3529 participants ont répondu au questionnaires et leurs échantillons d'urine ont été analysés.

Concernant l'utilisation de bain de bouche, environ 50% des participants étaient des utilisateurs (34,3% « toujours » et 23,1% « parfois ») et 50% n'utilisaient pas de bain de bouche.

Concernant l'utilisation de crème solaire on observait à peu près la même distribution 50/50 avec 12,1% d'utilisateurs ayant rapportés utiliser « toujours » de la crème solaire et 42,9% « parfois ». Environ 50% des répondants affirmaient ne pas utiliser de crème solaire.

On observe une seule différence significative que l'on observe dans les données sociodémographiques recherchée et la consommation d'écran solaire et de bain de bouche. En effet les participants qui ont déclaré utiliser « toujours » un bain de bouche avaient un statut socio économique inférieur (PIR plus faible) à ceux déclarant ne « jamais » en consommer. De même ces participants au statut socio économique inférieur déclaraient pour la plupart ne « jamais » consommer d'écran solaire.

Lorsque l'on compare les concentrations urinaires des substances mesurées en fonction des 2 périodes d'analyse (2009-2010 et 2011-2012) on observe qu'elles étaient toutes plus faibles lors de l'analyse de 2011-2012 par rapport à la précédente. Sauf pour les concentrations de benzophénone 3 qui étaient légèrement plus élevées. Une des plus fortes diminutions a été pour le MEP dont les concentrations ont diminué de 47% entre les 2 périodes d'analyse.

Les répondants ayant déclaré utiliser « toujours » un bain de bouche avaient des concentrations urinaires significativement plus élevées ( $p < 0,05$ ) de MEP, BP3, MP et PP. Les participants qui utilisaient « toujours » ou « parfois » de l'écran solaire avaient des concentrations urinaires de BP3 significativement plus élevées ( $p < 0,01$ ) que les participants n'en utilisant « jamais ». De plus, les concentrations urinaires de triclosan étaient significativement plus élevées ( $p = 0,002$ ) chez les participants qui ont déclaré utiliser « toujours » ou « parfois » un écran solaire. Tous les parabens examinés étaient significativement plus élevés ( $p < 0,01$ ) dans l'urine des utilisateurs d'écran solaire par rapport à ceux n'en utilisant « jamais ». Aucune association significative n'a été observée entre les concentrations urinaires de phtalates et l'utilisation de crème solaire.

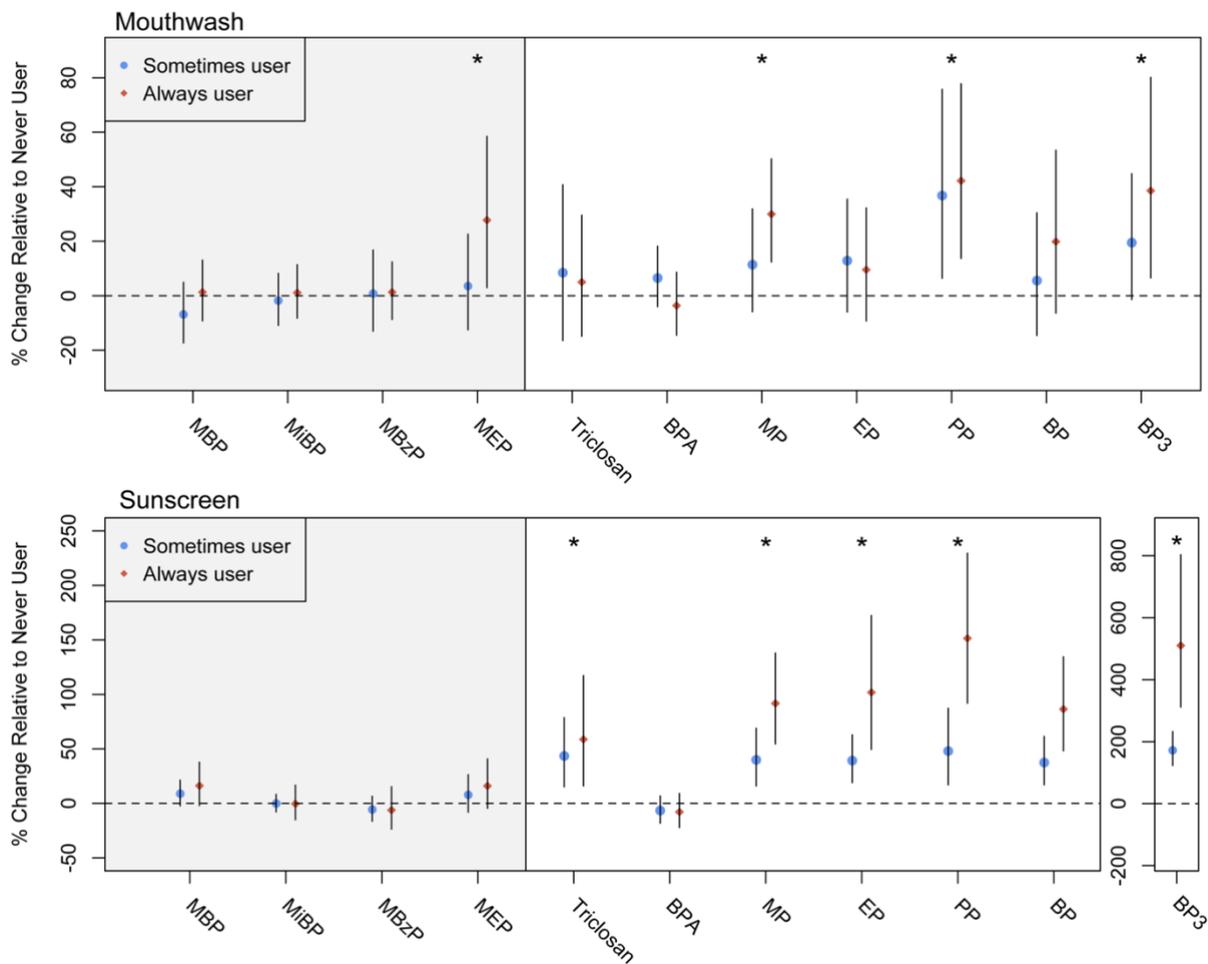


Figure 5 : Modification en pourcentage et intervalle de confiance à 95% des concentrations urinaires de métabolites de phtalates ou de phénols chez les participants déclarants utiliser « toujours » ou « parfois » un écran solaire ou un bain de bouche comparativement aux non-utilisateurs dans la NHANES 2009-2012.

Concernant les associations stratifiées selon le sexe des participants, certaines associations ont pu être observées. Pour l'utilisation des bains de bouche, les auteurs ont remarqué que les concentrations urinaires étaient plus élevées chez les hommes utilisateurs de bains de bouche par rapport aux femmes utilisatrices. Cette association a surtout été observée pour le MP, PP et BP. Pour l'utilisation de crème solaire, les concentrations urinaires des substances analysées étaient plus importantes chez les femmes utilisant de la crème solaire par rapport aux hommes, principalement pour MEP et BP. Aucune association liée au genre des participants n'a été observé pour le MBP, le MiBP, le MBzP ou le BPA pour l'utilisation de rince-bouche ou d'écran solaire.

Cette étude présentait plusieurs limites. Premièrement les données n'ont pas été recueillies dans le but précis d'examiner les associations entre consommation de produits de soin personnels et concentration urinaires de métabolites de phtalates ou phénols. Dans la plupart des études sur l'utilisation de produits de soin personnels, des précisions quant à l'utilisation de ces produits au cours des 24 à 48 heures précédant le prélèvement d'urine sont demandées aux participants, principalement car les composés mesurés sont métabolisés et excrétés relativement rapidement (demi-vies de 6 à 24 heures). Dans cette étude les estimations « toujours » d'utilisation d'écran solaire et de bain de bouche reflète probablement l'utilisation au cours de la dernière journée. Cependant les utilisations « parfois » peuvent ne pas avoir eu lieu dans les 24 à 48 heures précédentes ce qui peut avoir surestimé les associations mises en évidence. Deuxièmement, nous n'avons pas l'information sur le mois de réalisation du questionnaire et de la collecte de l'échantillon. Cependant, les phtalates et les phénols sont peu sujets à des variations saisonnières (sauf par la voie d'exposition à la crème solaire) il est donc peu probable que cela biaise l'analyse. De plus, l'analyse a été limitée par l'étude de ces deux types de produits uniquement. Cela laisse un potentiel de confusion provenant de l'utilisation d'autres produits de soins personnels. Pour finir, les données sur la quantité de bain de bouche ou d'écran solaire utilisée lors de chaque utilisation n'étaient pas disponibles. Cependant, l'analyse de ces données auraient principalement ajouté une erreur de mesure à l'analyse, et n'aurait donc pas biaisé fortement les résultats.

### **III.2.10. Steroid hormones in biosolids and poultry litter: A comparison of potential environmental inputs, 2011 (66)**

Cette étude est une étude observationnelle descriptive longitudinale menée de juillet 2005 à août 2009 dans les régions du Maryland et du Delaware aux États-Unis.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les apports relatifs en hormones stéroïdes aux terres agricoles fertilisées par l'application de 2 matériaux différents : les biosolides et la litière de volaille. Aucune étude précédente n'avait fait de comparatif entre ces 2 matériaux.

Les biosolides sont une combinaison de boues primaires, de boues activées et de traitement par nitrification qui sont ensuite déshydratés et traités à la chaux. Les échantillons de biosolides ont été prélevés tous les 3 mois pendant 4 ans, de juillet 2005 à août 2009 dans la plus importante station de traitement des eaux usées de la région médio atlantique des États Unis. La capacité de traitement des eaux usées de cette station était d'environ 1,4 million de mètres cubes par jour. Les échantillons étaient prélevés sur la ligne de traitement après déshydratation et mélange à la chaux, puis ils étaient mis dans des bocaux en verre ambré et conservés à -20° jusqu'à analyse. Les biosolides étant une matière hétérogène plusieurs

facteurs peuvent faire varier les concentrations d'hormones dans les biosolides : les sources d'eaux usées, la population desservie par la station d'épuration et les méthodes de traitement.

La litière de volaille a été collectée dans 12 élevages parmi les plus importants des régions du Maryland et du Delaware. Chaque élevage avait eu au minimum 4 troupeaux sur l'exploitation depuis le dernier nettoyage de la litière. Pour chaque élevage 30 échantillons ont été prélevés, 12 dans la zone de couvain et 18 dans le reste de l'élevage. Tous les échantillons de chaque élevage ont été mélangés, étalés et quadrillés puis un échantillon de 250 grammes a été prélevé au milieu du quadrillage pour composer l'échantillon final. Cet échantillon a ensuite été séché dans une étuve à 50°, broyé et stocké dans un sac plastique puis réfrigéré jusqu'à analyse.

Les différentes hormones analysées étaient le 17- $\beta$ -oestradiol (E2), l'estrone (E1), l'estriol (E3), le 17- $\alpha$ -éthynylestradiol (EE2), la progestérone et la testostérone. Des hormones conjuguées ont aussi été recherchées car bien qu'inactives dans leur forme actuelle, ils peuvent se dissocier pour reformer l'hormone libre et active. Ces hormones conjuguées étaient l'E1-sulfate (E1-S), l'E2-3-sulfate (E2-3-S) et l'E2-17-sulfate (E2-17-S). Chaque échantillon a été analysé en double, le résultat a été exprimé comme la moyenne des 2 analyses sauf si un des 2 résultats était inférieur à la limite de détection le résultat exprimé était la seule valeur quantifiée.

Dans les biosolides, la progestérone et l'estrone (E1) ont été détectés dans tous les échantillons mais parfois en dessous de la limite de détection. La testostérone et l'estriol (E3) ont été retrouvés sous forme de traces mais dans des concentrations toujours inférieures à la limite de détection. Le 17- $\beta$ -oestradiol (E2) et le 17- $\alpha$ -éthynylestradiol (EE2) n'ont jamais été détectés. Les valeurs de progestérone étaient constantes jusqu'en 2007 puis on note une forte augmentation des concentrations jusqu'en 2009. Ce n'est pas le cas de l'estrone (E1) dont les concentrations ont même légèrement diminuées après 2007.

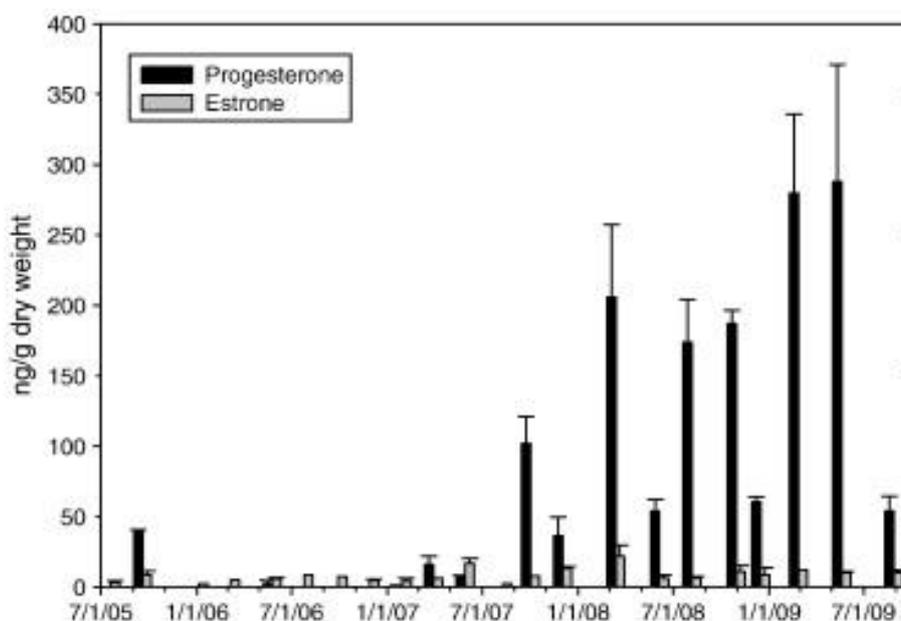


Figure 6 : Concentrations d'oestrogènes et de progestérone dans les biosolides pendant 4 ans

Dans les litières de volaille, la progestérone et l'estrone (E1) étaient aussi les 2 composés retrouvés dans tous les échantillons mais une hormone conjuguée l'E1-S a aussi été retrouvée. Celle-ci n'avait pas été détectée dans les biosolides. Ces 3 hormones ont été détectées à des concentrations toujours supérieures à la limite de détection, sauf dans un élevage où il a été remarqué beaucoup d'interférence dans l'échantillon ce qui peut avoir causé des différences de quantification. Les concentrations moyennes de progestérone et d'E1 dans tous les élevages étaient respectivement de 63,4 ng/g et de 44,1 ng/g. Le 17- $\beta$ -oestradiol (E2) et le 17- $\alpha$ - ethinylestradiol (EE2) n'ont pas non plus été retrouvés dans les échantillons de litière de volaille.

L'avantage de cette étude est l'échantillonnage sur une période de 4 ans illustrant la probable variabilité dans le temps. En ce qui concerne les résultats les auteurs ont recherché ce qui avait pu être responsable de la forte augmentation des concentrations de progestérone après 2007. Pour ce faire un groupe d'échantillons choisis au hasard ont été ré-extraits et ré-analysés et les tendances initialement observées ont été reproduites, excluant ainsi l'imputabilité des variations de la méthode analytique. Les auteurs pensent que la cause la plus probable était un changement dans un procédé de traitement de l'usine d'épuration étudiée. En 2007, l'usine a changé son approvisionnement de chaux en passant d'une chaux à texture fine pour une chaux à texture plus grossière. Bien que aucun changement de pH ne se produise avec le changement de texture de la chaux, une précédente étude avait montré que la chaux de plus gros calibre entraînait une augmentation des niveaux d'*Escherichia coli* détectés. Il est donc possible que la texture de la chaux puisse avoir eu un effet sur les concentrations de progestérone aussi et peut-être dans une moindre mesure, sur les concentrations d'estrone (E1).

Il existe des différences concernant les concentrations d'E2 entre cette étude et la plupart des études précédentes. Cette différence est probablement due aux différentes méthodologies utilisées pour la détection des hormones. Les études précédentes utilisaient des essais biologiques qui quantifient globalement les réponses biologiques aux composés hormonaux actifs, ciblant préférentiellement les récepteurs du 17- $\beta$ -oestradiol (E2) et de la testostérone. Dans cette étude les auteurs ont utilisé une identification chimique plus précise permettant d'identifier spécifiquement les hormones. L'absence de E2 dans nos résultats pourrait indiquer que les conditions dans les maisons échantillonnées ont favorisé la conversion de E2 en E1. Les concentrations moyennes pour E1 (44,1 ng/g) et pour E1-S (19,2 ng/g) dans cette étude, étaient du même ordre de grandeur que les valeurs d'E2 retrouvées par les essais biologiques dans les études précédentes. Il est possible qu'au moins une partie de l'activité biologique oestrogénique rapportée était en fait causée par la présence combinée de E2 et E1. De même, le manque de testostérone dans les échantillons de cette étude pourrait être une indication qu'il y a d'autres composés androgéniques dans la litière qui contribuent à une réponse biologique de type testostérone.

Les facteurs de confusion pouvant contribuer à la variabilité des concentrations comprennent le nombre de troupeaux présents depuis le dernier nettoyage complet, l'âge du troupeau actuel, le type des poulets élevés, et le stockage prolongé de la litière. Parmi ces facteurs, des données étaient disponibles pour l'âge du troupeau actuel et le nombre de troupeaux élevés dans les maisons depuis le dernier nettoyage. Aucune différence significative n'a été retrouvée lorsque les échantillons ont été ré-analysés en fonction de l'âge

et du nombre de troupeaux. Pour obtenir ce genre de données stratifiées, un ensemble d'échantillons beaucoup plus grand serait nécessaire.

Afin de donner une perspective sur d'éventuels apports environnementaux des biosolides et de la litière de volaille, une estimation de la charge hormonale annuelle potentielle liée à l'application de litière et de biosolides a été calculée pour l'état du Maryland. Cet état a été choisi à la fois parce que c'est la région d'échantillonnage et qu'il y a une forte densité d'exploitations agricoles aviaires. Les charges annuelles potentielles ont été calculées sur la base d'un taux de 188 220 tonnes humides de biosolides et 345 000 tonnes humides de litière de volaille appliquées sur les terres agricoles du Maryland chaque année. Les résultats suggèrent que l'épandage de litière de volaille représente une plus grande source d'hormones dans l'environnement que l'épandage des biosolides. Cette tendance était attendue compte tenu des processus de traitement des eaux usées qui ont lieu dans les stations d'épuration, ce qui aboutit à des concentrations persistantes d'hormones plus faibles dans ce produit final. De plus le poids total des biosolides épandus était plus faible par rapport à celui de la litière de volaille.

Le devenir des hormones après l'épandage dépend des voies de dégradation ainsi que des processus tels que sorption/désorption, la diffusion dans le sol et le lessivage ou ruissellement après des épisodes de pluie.

**Cette étude présente un profil et une comparaison des hormones stéroïdes retrouvés dans les biosolides et la litière de volaille, deux matériaux qui sont appliqués pour fertiliser les terres agricoles. L'estrone (E1) et la progestérone étaient fréquemment détectés dans les deux matériaux et E1-S a été constamment retrouvé dans les échantillons de litière de volaille mais pas dans les biosolides. L'apport hormonal environnemental lié à l'application de ces matériaux sur les terres agricoles ne peut être négligé, il est majoritairement lié à l'application de litière que des biosolides. D'autres études sont donc nécessaires pour mieux appréhender les risques associés aux substances retrouvées dans ces matières riches en nutriments et les façons dont ces risques peuvent être atténués.**

### **III.2.11. Fluctuations in natural and synthetic estrogen concentrations in a tidal estuary in south-eastern Australia, 2013 (67)**

Cette étude est une étude observationnelle descriptive longitudinale menée dans le Sud-Est de l'Australie de 2010 à 2011.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer les concentrations d'oestrogènes naturels (Estrone (E1), 17- $\alpha$ -oestradiol (17- $\alpha$ -E2), 17- $\beta$ - oestradiol (17- $\beta$ -E2) et Estriol (E3)) et d'un oestrogène synthétique le 17- $\beta$ -ethinyloestradiol (EE2) dans la région de l'estuaire de la rivière Little River.

L'objectif secondaire était d'étudier les variations spatiales, temporelles et liées à la marée des concentrations d'oestrogènes naturels (ES) et synthétiques (EE2).

Enfin le dernier objectif de cette étude était de déterminer si les concentrations des 2 types d'oestrogènes pouvaient être prédites en se basant sur les propriétés physico-chimiques des eaux estuariennes.

Pour cela un échantillonnage a eu lieu à différents sites le long de la rivière Little River ; 2 au niveau de l'estuaire, 1 à la limite supérieur de l'estuaire, 5 en amont de la limite de l'estuaire et 1 dans le canal de rejet de la station d'épuration. Cet échantillonnage permet d'avoir un bon comparatif entre les eaux estuariennes, l'eau douce et les rejets de la station d'épuration.

Concernant la rivière Little River, elle s'écoule du parc national de Brisbane Ranges (à 100 km au sud-ouest de Melbourne), en direction sud-est en passant à proximité de l'usine de traitement des eaux usées de l'Ouest, avant de se jeter dans le port Phillip Bay via un estuaire. La limite supérieure de l'estuaire est à 2,5 km en amont de l'embouchure de l'estuaire et un gué en béton empêche tout mouvement vers l'amont de eaux estuariennes. Little River est dans une zone à faible pluviométrie (319 à 701 mm/an pour la période 2001 à 2011). Toutes les terres adjacentes à l'estuaire sont constituées principalement de lagunes ainsi que certaines zones avec des paddocks. En amont de la barrière estuarienne, les sections de la rivière sont entourées principalement de terres agricoles. La rivière prend sa source dans le Moorabool Shire, qui est peu peuplé mais a une grande industrie agricole comprenant des élevages de mouton, d'agneau, de bœuf, de porcs, de vaches laitières, de légumes et de céréales. Du côté ouest de la rivière se trouve la Comté du Grand Geelong, qui a une population plus importante et une industrie agricole composé principalement d'élevage de mouton, d'agneau, de cultures bovines et céréalières. La rivière est aussi délimitée par le Wyndham Shire, qui comprend le grand canton de Werribee où l'industrie agricole dans ce comté comprend des élevages de bétail, des cultures céréalières et de légumes.

L'échantillonnage s'est effectué sur 2 périodes du 15/06/2010 au 04/07/2010 et du 02/05/2011 au 25/05/2011. A chaque période 1 litre d'eau de surface a été collecté 4 fois en 1 journée pour permettre d'étudier les différentes marées. Ce type d'échantillonnage a été choisi pour mieux étudier la variabilité spatiale et temporelle ainsi que les variations liées aux marées. Au cours de la 2<sup>ème</sup> période d'échantillonnage, un échantillon d'eau de l'effluent principal de la station d'épuration a aussi été collecté. Un seul échantillon de ce type a été prélevé car il est peu soumis aux variations de marées. Seuls les sites influencés par les marées ont été prélevés plusieurs fois sur une journée. Lors de la 2<sup>ème</sup> période d'échantillonnage, l'eau a été prélevée à 2 profondeurs différentes (à la surface et à 1,5 mètres de profondeur) pour essayer de mettre en évidence une variation liée à la profondeur. Les échantillons étaient prélevés dans des bouteilles de verre ambré de 1 litre puis étaient conservés sur de la glace jusqu'à analyse dans les 48 heures suivantes. Plusieurs propriétés physicochimiques de l'eau ont été mesurées en même temps que l'échantillonnage tels que le pH, la salinité et la valeur de l'oxygène dissout.

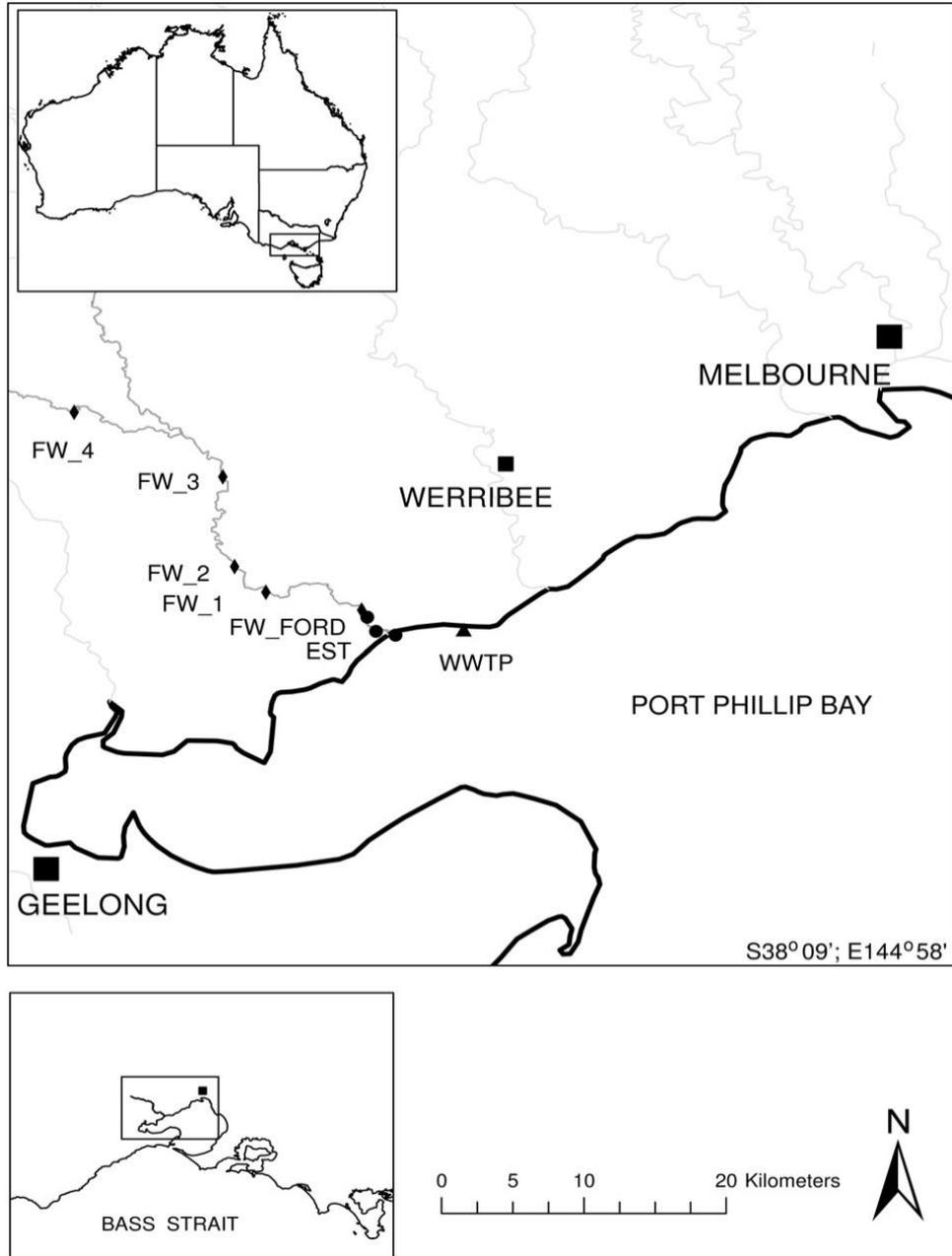


Figure 7 : Lieux d'échantillonnage dans la rivière Little River, au sud-ouest de Melbourne, en Australie. Les diamants noirs représentent les emplacements d'échantillonnage d'eau douce (FW), les cercles noirs représentent les emplacements d'échantillonnage estuariens (EST) et le triangle noir indique le lieu de rejet des effluents de la station d'épuration des eaux usées (STEP).

Les concentrations les plus élevées d'oestrogènes naturels et d'EE2, respectivement 29 ng/l et 0,35 ng/l ont été retrouvées dans le canal de rejet de l'usine de traitement des eaux usées. Les concentrations dans ce canal étaient 3 fois plus élevées que les concentrations retrouvées dans l'estuaire. Les concentrations d'oestrogènes naturels dans l'estuaire étaient comprises entre 2,25 ng/l et 23,2 ng/l, celles d'EE2 entre <0,025 ng/l et 0,18 ng/l. Les concentrations en amont de l'estuaire étaient du même ordre de grandeur, comprises entre 2,95 ng/l et 7,26 ng/l pour les oestrogènes naturels et entre 0,05 ng/l et 0,33 ng/l pour EE2.

Dans cette étude les concentrations d'oestrogènes étaient mesurées par des tests ELISA, s'agissant d'immunoessais, le risque d'interférence ou de réactivité croisée avec d'autres substances présentes dans la matrice était à considérer. Pour cela un nombre limité d'échantillon a été soumis à une analyse par chromatographie en phase liquide couplée à une spectrométrie de masse puis les résultats ont été comparés à ceux obtenus avec la méthode ELISA. Les résultats obtenus avec les 2 méthodes différentes étaient comparables, cependant les résultats concernant EE2 sont à considérer avec prudence. En effet il est difficile d'établir des comparaisons car les substances présentes à de faibles concentrations sont difficilement retrouvées lors de l'analyse par chromatographie et spectrométrie de masse.

Les concentrations d'oestrogènes naturels étaient plus importantes dans le canal de l'usine de traitement des eaux usées, puis dans l'estuaire, les concentrations les plus faibles étaient retrouvées dans l'eau douce prélevée en amont de l'estuaire. Pour EE2, le canal de l'usine était aussi la zone où les concentrations étaient les plus importantes mais comparativement aux oestrogènes naturels les concentrations en EE2 étaient plus importantes dans l'eau douce en amont de l'estuaire que celles de l'estuaire.

- Concernant la variabilité spatiotemporelle au sein de l'estuaire, les concentrations d'oestrogènes naturels étaient plus élevées et variables pendant la première période d'échantillonnage. Cependant des variations spatiales significatives n'ont été obtenus que lors du 4eme échantillonnage. Pour EE2 les auteurs ont observé des variations temporelles mais pas de différence de concentrations entre les différents sites d'échantillonnage.
- Concernant la variabilité en fonction des marées, les auteurs n'ont pas observé de différences significatives pour les oestrogènes naturels mais pour EE2, les concentrations étaient significativement plus faibles lors des marées hautes par rapport aux marées basses et aux périodes de crues.
- Concernant la variabilité en fonction des propriétés physicochimiques de l'eau, les concentrations d'oestrogènes naturels augmentaient de façon significative lorsque la salinité augmentait et lorsque le pH et la quantité d'oxygène dissout diminuaient. Les concentrations d'EE2 augmentaient avec la diminution du pH et de l'oxygène dissout mais ces résultats sont à interpréter avec prudence. En effet au vu des faibles concentrations d'EE2 retrouvées, les variations de concentrations en fonction des propriétés physicochimiques n'ont pas toutes été significatives.

Comme prévu, les échantillons prélevés dans le canal de rejet de la station d'épuration avaient les concentrations d'oestrogènes naturels (ES) et d'EE2 qui étaient significativement plus élevées que les autres sites d'échantillonnage. Les rejets de la station d'épuration sont donc une source probable d'oestrogènes pour l'environnement mais les mouvements des eaux estuariennes en amont de la rivière Little sont limités, donc les concentrations d'ES détectées dans les échantillons d'eau douce doit provenir d'une source différente. Les terres bordant la

rivière sont à usage agricole, composées principalement d'élevages, il est donc probable qu'au moins une partie des concentrations d'ES détectées dans l'eau douce puissent être attribuées à cela. Les concentrations d'oestrogènes naturels que nous avons détectées dans l'estuaire et l'eau douce de la rivière se situent dans des fourchettes similaires à celles mesurées dans les eaux de surface du monde entier.

Concernant le canal de la station d'épuration, la concentration la plus élevée d'oestrogènes naturels mesurée était de 29 ng/L, le 17b-E2 pourrait contribuer à l'essentiel de l'activité œstrogénique dans ce dosage. Les concentrations d'oestrogènes naturels mesurées dans cette étude sont généralement inférieures à celles signalés à l'échelle internationale. La concentration moyenne d'EE2 mesurée dans le canal de la station d'épuration était de 0,31 ng/L ce qui est inférieur aux concentrations mesurées au niveau international. Cependant, les très faibles concentrations d'EE2 détectées rendent l'interprétation des résultats difficile. Le plus important est que les valeurs mesurées sont proches de la concentration prévue sans effet (PNEC) de 0,35 ng/L.

Concernant les variations temporelles, deux hypothèses ont été avancées par les auteurs. La première attribuerait les variations temporelles aux différences dans les régimes de vent (qui pourraient influencer le mouvement des sédiments de surface dans l'estuaire). Cependant l'analyse des données du bureau de météorologie entre les deux périodes d'échantillonnage n'ont indiqué aucune différence dans la répartition des vents. La deuxième attribuerait les modifications temporelles aux différences de précipitations, en effet les précipitations étaient plus abondantes dans les 6 mois précédant le deuxième tour d'échantillonnage (357 mm), par rapport au premier tour (178,6 mm). L'augmentation des précipitations entraînerait une augmentation des débits d'eau douce et donc une dilution des effluents de la station d'épuration. Les auteurs ont montré que 30 % de la variabilité des concentrations d'oestrogènes naturels pourrait être expliquée par les différents propriétés physico-chimiques de l'eau. Les variations de concentrations en fonction des propriétés physicochimiques pourraient indiquer que les sédiments du fond sont une source d'œstrogènes, et que la marée montante provoque remise en suspension des œstrogènes liés aux sédiments dans l'estuaire.

**Cette étude est l'une des rares à avoir mesuré concentrations d'œstrogènes naturels et synthétiques dans un milieu aquatique soumis aux marées proche d'une source potentielle connue d'œstrogènes. La détection d'oestrogènes naturels dans les zones de la rivière où la source pourrait ne pas avoir été l'effluent de la station d'épuration montre l'importance de rechercher d'autres sources d'œstrogènes tels que le ruissellement provenant de l'utilisation des terres agricoles. Bien sûr, ce questionnement s'applique aussi à d'autres polluants environnementaux.**

### **III.2.12. Considerable exposure to the endocrine disrupting chemicals phthalates and bisphenol-A in intensive care unit (ICU) patients, 2015 (68)**

Cette étude est une étude observationnelle descriptive prospective monocentrique menée à Anvers en Belgique de 2012 à 2014.

L'objectif principal de cette étude était de quantifier les taux urinaires et sériques de BPA et de métabolites de phthalates chez les patients admis en soins intensifs et de comparer ces valeurs aux données bibliographiques de la population générale.

L'objectif secondaire était de mesurer l'incrimination des dispositifs médicaux dans l'exposition en mesurant les taux de triclosan chez ces mêmes patients. Le triclosan étant présent dans la plupart des produits de soins mais absent des dispositifs médicaux.

Les matériaux en polymères sont omniprésents en médecine moderne et dans les dispositifs médicaux, le BPA et les phtalates peuvent représenter de 20 à 40 % du poids final du plastique (69).

Les concentrations de BPA et de phtalates ont été déterminées chez des patients admis en soins intensifs de l'hôpital d'Anvers en Belgique. Les patients éligibles devaient être âgés de plus de 18 ans, avoir été admis en soins intensifs à la suite du service des urgences ou à la suite d'une chirurgie urgente, leur séjour en soins intensifs devait durer plus de 48 heures. Les critères d'exclusion étaient :

- Insuffisance hépatique
- Allergie au plastique
- Patient anurique et ne pouvant pas être dialysés
- Séjour dans l'hôpital de plus de 48 heures avant admission en soins intensifs
- Présence de dispositifs médicaux implantés de façon chronique

Les auteurs ont émis l'hypothèse que les niveaux de BPA et de métabolites de phtalates pourraient être plus élevés chez les patients chez lesquels des dispositifs spécifiques avec des tubes en plastique larges et longs ont été utilisés. Le BPA et les métabolites de phtalates ont donc été mesurés chez les patients qui ont été traités par hémodiffusion veineuse continue (CVVH) ou oxygénation membranaire extracorporelle (ECMO)

Au total 35 patients ont été inclus et ont remis un consentement éclairé, des échantillons de sang et d'urine ont été collectés quotidiennement pendant 3 jours (de l'admission jusqu'au 4ème jour). Parmi ces 35 patients, 8 étaient en hospitalisation pré-opératoire d'une chirurgie cardio-thoracique. Les prélèvements de sang ont été réalisés sur des tubes à sérum et les prélèvements d'urine sur des tubes en polypropylène. Les échantillons de sang ont été centrifugés puis congelés à -80°, les échantillons d'urines ont été congelés à -20.

Le DEHP est l'un des principaux phtalates utilisés dans les dispositifs médicaux, les auteurs se sont donc concentrés sur quatre métabolites principaux du DEHP : mono-(2-phtalate d'éthylhexyle (MEHP), phtalate de mono-(2-éthyl-5-hydroxyhexyle) (MEHHP), phtalate de mono-(2-éthyl-5-oxohexyl) (MEOHP) et mono-(2-éthyl-5-carboxypentyle) phtalate (MECPP); avec le mono-iso-butyl phtalate (MiBP), le métabolite du di-iso-butyl-phtalate (DiBP). Le BPA a aussi été mesuré dans les échantillons.

Concernant les caractéristiques des participants, l'âge moyen était de 57 ans et 54% étaient des hommes. Il n'y avait pas de différence entre les patients inclus dans l'analyse et la population recrutée comme contrôle. Celle-ci a été recrutée sur la base d'une étude menée dans une clinique d'amaigrissement belge entre 2009 et 2012. Les patients en soins intensifs sans ECMO ou dialyse étaient considérés comme la population générale des soins intensifs. Parmi les 35 patients, 17 ont été prélevés de J1 à J3 et 18 patients ont été prélevés de J1 à J4.

Les contrôles qualité mené au cours de cette analyse ont montré que tous les matériaux utilisés pour la collecte ou le stockage du sérum et de l'urine n'ont pas contribué à la contamination par le BPA ou les métabolites de phtalates. Des blancs de procédure ont été analysés, 3 blancs tous les 20 échantillons, et tous sont revenus négatifs pour les métabolites de phtalates et le BPA.

Après le premier jour, les concentrations urinaires de BPA et des métabolites de phtalates étaient plus élevés chez les patient en soins intensifs que dans la population témoin. A l'exception du MiBP et du triclosan qui avaient des concentrations plus élevées dans la population témoin. Les concentrations des substances analysées augmentaient rapidement puis plafonnaient. Cette observation peut être due à la courte demi-vie de ces substances. Les concentrations sériques ont le même profil que les concentrations urinaires avec une augmentation rapide puis une phase de plafonnement.

Concernant les patients ayant subi une chirurgie thoracique les concentrations post opératoires étaient supérieures aux concentrations pré opératoires. Les concentrations sériques pré opératoires étaient tous inférieurs à la limite de détection ; les concentrations urinaires étaient faibles compatibles avec une exposition due à l'environnement général.

Les différences de concentration du BPA dans le sang étaient significatives mais pas dans les échantillons urinaires.

Concernant la comparaison entre les patients sous ECMO, dialyse (CVVH) ou les 2 et les patients considéré comme la population générale des sons intensifs on remarque une augmentation importante des concentrations entre les patients sans ces dispositifs médicaux et les patients avec. Dans les échantillons d'urine des patients dialysés (CVVH), les niveaux de BPA, de MiBP et de triclosan (TCS) n'étaient pas significativement élevés. A l'inverse les concentrations de métabolites de phtalates restants étaient significativement plus élevées. Chez les patients ayant besoin de Assistance ECMO les concentrations sériques et urinaires des métabolites de phtalates étaient élevées. Ce qui n'était pas le cas pour le BPA. Les concentrations les plus élevées ont été observées chez les patients nécessitant à la fois une dialyse (CVVH) et une ECMO. Chez ces patients sous CVVH et ECMO taux urinaires de BPA et de MEHP étaient significativement plus élevés (pb 0,001 et 0,004 respectivement) que chez les patient avec une dialyse seule. Cela montre l'effet additif de l'ECMO par rapport aux concentrations déjà élevées chez les patients sous CVVH. Certaines valeurs chez les patients avec dispositifs CVVH et/ou ECMO étaient 100 à 1000 fois plus élevées que les valeurs de la population contrôle.

Les concentrations urinaires et sériques élevés de métabolites de phtalates et de BPA démontrent, pour la première fois, que les patients adultes en soins intensifs sont continuellement exposés à des niveaux importants de phtalates et dans une moindre mesure au BPA. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que le DEHP est un additif polymère qui peut lessiver facilement du matériau, tandis que le BPA est fermement ancré dans la structure polymère. Les concentrations des substances étudiées étant à peine détectables ou non détectables avant l'admission en soins intensifs, la chronologie d'exposition peut donc être clairement démontrée. Les résultats de cette étude concernant le DEHP prouvent hors de tout doute que les expositions au DEHP chez les patients en soins intensifs sont énormes.

Les données sur les dispositifs médicaux comme source de BPA et de métabolites de phtalates chez l'homme sont rares. Cependant plusieurs études ont étudié l'exposition chez les prématurés et les nourrissons hospitalisés, chez 41 prématurés sur deux unités de soins intensifs néonatal, le BPA total a été détecté dans 100 % des échantillons d'urine (70)(71). En moyenne, dans les unité de soins intensifs néonatal, les nourrissons subissant des soins médicaux lourds avaient une concentration urinaire de BPA près de 9 fois plus élevées que les nourrissons avec des soins médicaux plus légers. Une autre étude menée en 2005 avait mis en évidence de fortes concentrations urinaires de DEHP chez des nouveaux nés hospitalisés dans une unité de soins intensifs néonatal (69).

Les taux sériques et urinaires de BPA et de métabolites de phtalates élevés observés chez les patients en soins intensifs analysés dans cette étude étaient liés au type de dispositif médical utilisé. Ceci confirme la corrélation positive entre le degré d'exposition et des niveaux urinaires plus élevés de métabolites de phtalates et BPA comme indiqué dans les études néonatales (69–71). En effet, les auteurs ont observé les taux urinaires et sériques les plus élevés chez les patients dialysés, sous ECMO et dialysés avec ECMO. Certains des niveaux urinaires et sériques de métabolites de phtalates mesurés dans cette étude chez les patients sous ECMO étaient les plus élevés publiés jusqu'à présent.

Cette étude présente plusieurs limites. Premièrement, l'effectif de patient était trop petit pour corréler les niveaux mesurés à l'échelle individuelle avec des effets cliniques possibles. De plus, l'insuffisance rénale présentée par un certains nombre de patient peut altérer l'excrétion urinaires des substances étudiées, provoquant des niveaux urinaires inférieurs. Cela peut expliquer pourquoi les niveaux urinaires de BPA des patients dialysés ne sont pas significativement élevés, ce qui pourrait sous estimer l'excrétion rénale réelle de ces substances.

**Cette étude est la première à signaler que les patients adultes en soins intensifs sont exposés aux métabolites de phtalates et au BPA. Les concentrations sériques et urinaires de métabolites de phtalates sont les plus élevés jamais signalés chez l'homme et sont la preuve d'une exposition continue tout au long de la période d'hospitalisation dans l'unité de soins intensifs. Les patients dialysés et/ou sous ECMO avaient les niveaux les plus élevés, parfois 100 à 1000 fois plus élevés par rapport à la population générale. Des approches alternatives ont été proposées pour remplacer le DEHP dans les dispositifs médicaux : soit la substitution du DEHP par d'autres plastifiants ou le remplacement du PVC par d'autres polymères. Cependant, le remplacement du DEHP pose des défis techniques et des questions quant à la sécurité des plastifiants de remplacements car il existe des lacunes dans les données sur la sécurité de ces alternatives.**

### **III.2.13. Using ambient mass spectrometry to explore the origins of phthalate contamination in a mass spectrometry laboratory, 2020 (72)**

Cette étude est une étude observationnelle descriptive transversale menée à l'Université Sun Yat-Sen à Kaohsiung city, Taiwan.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la contamination intérieure d'un laboratoire de spectrométrie de masse par les phtalates en utilisant la spectrométrie de masse ambiante et l'échantillonnage par sondes.

Le laboratoire en question était situé dans le bâtiment de recherche de l'université de Sun Yat-Sen à Kaoshing city à Taiwan, sa superficie est de 80 m<sup>2</sup>. Il dispose de 4 spectromètres de masse pour son activité habituelle.

Plusieurs surfaces ou objets en plastiques ont été analysés :

- Le plafond
- Le sol
- 2 purificateurs d'air
- 4 spectromètres de masse
- 6 chaises
- Des bancs
- Des effets personnels

L'échantillonnage a eu lieu sur une surface de 2 cm des tubes à vides des pompes à huile et des tubes à gaz des spectromètres de masse. Pour l'échantillonnage sur la surface des portes des points d'échantillon ont été choisis distants de 10 cm les uns par rapport aux autres. Pour collecter les phtalates en suspension dans l'air, 30 sondes de prélèvements ont été laissées sur la paillasse d'expérimentation pendant des durées différentes (0,15,30 minutes et 1,6,12,24,48 et 72 heures). Pour finir des échantillons ont aussi été prélevés sur les filtres à air des climatiseurs et les purificateurs d'air.

Aucun signal d'ions phtalates n'a été détecté dans le spectromètre de masse utilisé dans un environnement fermé. A l'inverse lorsque le spectromètre de masse a été utilisé dans un environnement ouvert, c'est à dire soumis à l'air ambiant du laboratoire, 3 ions phtalates ont été détectés : phtalate de di-2-éthylexyle (DEHP), phtalate de di-isononyl (DINP) et phtalate de di-isodecyl (DIDP). Ces résultats suggèrent que la source de contamination par les phtalates pourraient provenir de l'air intérieur du laboratoire. Pour analyser l'air intérieur du laboratoire 30 sondes de prélèvements ont été exposées sur la paillasse pendant différentes durées. Dans la sonde de prélèvements exposée pendant 36 heures, 2 signaux ioniques de phtalates ont été retrouvés (DEHP et DINP). Des signaux plus forts de DEHP ont été détectés lorsque la sonde a été exposée pendant 72 heures sur la paillasse du laboratoire. Aucun signal d'ion DEHP ou DINP n'a été détecté lorsque la sonde a été exposée entre 0 et 12 heures, après cette durée les 2 signaux augmentent avec le temps d'exposition et atteignent un état de saturation après 48 heures.

Une autre méthode pour mesurer la contamination intérieure du laboratoire est l'analyse des filtres à air des climatiseurs et des purificateurs d'air. Lors de leurs analyses les signaux ioniques prédominants retrouvés provenaient tous de phtalates (y compris DEHP, DINP et DIDP). Par contre aucun signaux d'ions phtalates n'ont été retrouvés après nettoyage au méthanol ou sur des filtres à air neufs, ce qui indique qu'ils sont fabriqués avec des matériaux sans phtalates. Le signal ionique du DINP a disparu après nettoyage du filtre à air avec un détergent, ce qui prouve que les phtalates sont hydrophobes et peuvent être éliminés avec un détergent.

Les résultats concernant le purificateur d'air étaient similaires à ceux obtenus pour le filtre à air, il en est de même pour l'analyse des tuyaux à gaz.

(Hydrogène, hélium et Argon). Des signaux ioniques forts de DEHP, DINP et DIDP ont été détectés sur les surfaces des tuyaux et seules des traces de DINP ont été retrouvées après nettoyage du tuyau au méthanol.

Concernant l'analyse de la surface de la porte métallique du laboratoire de la SEP 3 signaux d'ion phtalate (DEHP, DINP et DIDP) ont été détectés sur la surface de la poignée de porte métallique avant qu'elle ne soit nettoyée au méthanol. De plus des composés biologiques tels que des fragments de cholestérol et du squalène ont également été détectés sur la poignée de porte. Ces composés proviennent très probablement de la peau du personnel de laboratoire, car ils sont des composants prédominants de la peau humaine. Aucun signal d'ion phtalate n'a été détecté sur la poignée de porte après nettoyage au méthanol.

Le moyen le plus direct pour déterminer les origines de la contamination du laboratoire par les phtalates était l'analyse des objets présents dans ce laboratoire. La plupart des objets suspects comme les produits en plastique ont été contrôlés pour la présence de phtalates à leurs surfaces. Le plafond et le sol ont été examinés en premier, sur le plafond, seules des traces de DEHP et des signaux de DINP ont été détectés. Après nettoyage au méthanol, aucun ion phtalate n'a été retrouvé ce qui indique que le plafond était fait de matériaux sans phtalates. Par contre des signaux forts de DINP ont été détectés sur le sol et ce même après nettoyage au méthanol. Cela suggère que le matériau utilisé pour la fabrication du sol était une source probable de DINP détecté dans les filtres à air du laboratoire. Le sol du laboratoire est en PVC et les phtalates sont couramment ajoutés aux produits en PVC pour améliorer leur étanchéité. D'autres objets du laboratoire MS ont également été examinés pour la présence de phtalates, où différents phtalates (DEHP, DINP et DIDP) ont été détectés sur divers effets personnels tels que la papeterie et les sacs à dos. Les signaux de phtalate ont été détectés avant et après que les surfaces des échantillons soient nettoyées au méthanol, confirmant la présence de phtalates dans ces échantillons. De plus, 3 phtalates (DEHP, DINP et DIDP) ont été détectés à la surface du banc, où l'origine des phtalates était probablement due à la présence d'un revêtement PVC protecteur similaire à celui utilisé pour le sol. Plusieurs tuyaux en PVC utilisés pour différents usages dans ce laboratoire ont été examinés et le DEHP a été retrouvé sur leurs surfaces.

L'intensité du signal pour le DINP sur le sol était le plus élevé par rapport aux autres phtalates mesurés dans les filtres à air ou dans les autres objets analysés. Il est donc probable que le sol soit la principale source de contamination du laboratoire par le DINP. Concernant le DEHP, il a été retrouvé dans les filtres à air, les bancs, les tuyaux et les chaises. Bien qu'un fort signal pour le DEHP ait été détecté sur les chaises, lors de l'analyse il n'y en avait qu'une dans le laboratoire ce qui indique que ce n'est pas la principale source de DEHP dans l'environnement du laboratoire.

Concernant l'analyse des spectromètres de masse, aucun signal d'ion phtalate n'a été détecté sur les couvercles en plastique des spectromètres de masse. Cependant, des signaux forts d'ion phtalate ont été détectés sur les tubes en plastique reliant la pompe à vide mécanique et le compartiment principal du spectromètre. La détection de forts signaux d'ion phtalate indique que les phtalates libérés par les tubes des pompes mécaniques semblaient être les principales origines du DEHP et du DIDP dans le laboratoire. Les pompes à vide mécaniques sont indispensables pour le maintien du vide poussé du spectromètre de masse et elles doivent fonctionner en continu. De plus la température de la surface de la pompe à vide mécanique

est relativement élevée (> 50 C), ce qui facilite la libération des phtalates semi-volatils de la surface des tubes dans l'air intérieur.

L'analyse par spectrométrie de masse a été également effectuée sur la porte pour évaluer les distributions de phtalates sur la surface de la porte du laboratoire. La surface de la porte est beaucoup plus grande que celle de la sonde de prélèvement. La collecte de suffisamment de phtalates pour la détection peut être obtenue en augmentant la zone d'échantillonnage en utilisant un coton-tige imbibé sur une zone fixe (5x5 cm<sup>2</sup>) de la surface de la porte. Après échantillonnage, 20 zones ont été prélevées le long du bord de la porte (avec un intervalle vertical de 10 cm entre chaque région de prélèvement), le signal du DINP le plus élevé a été trouvé dans l'échantillon prélevé à 10 cm au-dessus du sol. Le signal du DINP diminuait à mesure que la distance par rapport au sol augmentait, indiquant que la source de DINP pouvait provenir du sol. En outre, l'intensité du signal ionique DINP a augmenté à nouveau entre 120 et 180 cm au-dessus du sol, suggérant une autre source suspecte de contamination par le DINP.

**Cette étude a permis d'explorer les origines de la contamination par les phtalates sur divers objets dans un environnement intérieur d'un laboratoire. Un échantillonnage par sonde a été utilisé pour examiner tous les objets non métalliques dans un laboratoire. Cette approche analytique a permis une analyse très sensible et rapide d'un grand nombre d'objets peu importe leur surface. Cette étude a mis en évidence la présence de phtalates en suspension dans l'air ainsi que sur les surfaces des filtres à air des climatiseurs et purificateurs d'air. Ces résultats ont des implications importantes en santé publique et au travail, notamment dans la réduction de l'exposition à long terme aux phtalates pour les personnes travaillant dans les laboratoires.**

## IV. Discussion

---

### IV.1. Matériel et méthode

Nous présentons ici les points forts mais aussi les limites de la réalisation de la revue de la littérature

Cette revue de la littérature présente plusieurs points forts :

- Définition et respect des critères PICOS
- Utilisation de bases de données reconnues
- Utilisation d'un choix limité des termes de recherches dans le but d'apporter une meilleure précision à l'étude
- Définition claire et respect des critères de sélection des études
- Sélection d'articles sur une période de temps définie permettant de mettre en évidence l'évolution et l'amélioration des connaissances
- Définition et respect des critères d'inclusion et d'exclusion des études
- Exhaustivité des choix d'articles issus de la littérature internationale (Norvège, Belgique, Chine, Australie, Puerto Rico, Etats-Unis) permettant ainsi d'avoir un véritable reflet des connaissances internationales sur le sujet.
- Utilisation d'un logiciel pour le traitement de la bibliographie

Les limites de cette revue de la littérature sont multiples. Il s'agit d'une revue non exhaustive et non systématique. Ces limites s'expliquent par :

- La non utilisation des opérateurs Booléen dans les critères de recherche des bases de données
- Le non-respect de tous les critères PRISMA
- Un biais de sélection car un seul lecteur a été utilisé pour la sélection des études
- Un biais d'information car un seul lecteur a été utilisé pour l'extraction des données et un article a du être exclu à posteriori par manque de puissance non détectée avant l'inclusion

### IV.2. Le cas de l'eau

Plusieurs études se sont intéressées à l'analyse de l'eau et la recherche de perturbateurs endocriniens dans l'eau. Que ce soit dans lors de l'analyse de l'eau de mer ou de l'eau potable la plupart des substances qualifiées de perturbateurs endocriniens ont été retrouvés dans différentes mesures.

Certains articles comme celui publié récemment par Gonzales et al en 2020 (73), celui plus ancien publié par Ferguson et al en 2013 (67) et d'autres (74) se sont concentrés sur la recherche d'hormones stéroïdes dans l'eau. Quelles soient naturelles ou synthétiques, ces 2 articles ont montré la présence et même les quantités importantes de ce type d'hormones dans l'eau. La pilule oestro-progestative est le principal mode de contraception utilisé dans le monde. En 2011 14,1% des femmes de 15 à 49 ans du monde entier utilisent ce moyen de contraception (75). Ces hormones synthétiques se retrouvent éliminées dans les eaux usées et les méthodes de traitements des eaux usées utilisées dans les stations d'épuration sont

insuffisantes (67). En effet on retrouve des quantités importantes d'hormones stéroïdes synthétiques et naturelles dans les effluents des stations d'épuration des eaux usées.

Malheureusement les hormones stéroïdes ne sont pas les seuls composés retrouvés lors de l'analyse de l'eau. En effet d'autres études ont mis en évidence une contamination de l'eau avec des composés tels que les phénols, le triclosan, le BPA et les parabens (74,76–78). Certains composés comme le Nonylphénol (NP) et l'Octylphénol (OP) étaient à des concentrations supérieures aux normes qualités (74).

Ces études ont permis de mettre en évidence l'implication des eaux usées comme contaminant principal des eaux douces et marines. Cependant même si les eaux usées apparaissent comme la principale source de contamination l'exploitation des terres agricoles a aussi été mise en évidence comme contamination potentielle (67).

Certains produits pharmaceutiques couramment utilisés ont aussi été recherchés lors de l'analyse de l'eau. Une étude a retrouvé du gemfibrozil, de la carbamazépine et de l'ibuprofène à des quantités non négligeables dans les eaux côtières de Singapour (78). D'après cette étude ces résultats sont similaires à ceux observés dans certaines autres régions du monde. Ce qui montre que le problème de la qualité de l'eau est un problème profond et non isolé pour lequel les méthodes standards de traitements de l'eau sont inefficaces. C'est pourquoi certaines techniques nouvelles de traitement de l'eau sont à l'étude.

Les stations d'épuration conventionnelles ne sont pas conçues pour éliminer les traces de contaminants organiques dangereux comme les perturbateurs endocriniens des eaux usées. Les processus aérobies, anaérobies ou combinés aérobie-anaérobie des stations d'épuration permettent d'éliminer 69 à 92% des perturbateurs endocriniens provenant des eaux usées (79).

Les technologies de filtration, telles que l'ultrafiltration (UF), se sont révélées être une alternative prometteuse pour éliminer différents micropolluants. Par rapport aux procédés conventionnels, l'avantage remarquable de l'UF est la haute qualité des effluents, y compris une concentration organique extrêmement faible, et l'élimination des agents pathogènes (bactéries et virus) sans désinfection chimique. Les moyens physiques peuvent être avantageux pour leur fonctionnement simple et leur efficacité d'élimination.

L'élimination par MBR ou membrane bioreactor, qui sépare les différentes molécules grâce à une membrane microporeuse pourrait supprimer plus de 80 % des EDC potentiels provenant des eaux usées. (79) Par rapport au traitement conventionnel des eaux usées, l'avantage du MBR est la haute qualité des effluents, y compris des concentrations d'EDC extrêmement faibles sans traitement chimique, des effluents exempts d'agents pathogènes, cependant, l'un des principaux inconvénients est sa consommation d'énergie. Son efficacité n'est pas supérieure à un traitement associant traitement aérobie suivi d'UF, qui est peut-être un processus moins énergivore.

Cependant, pour les contaminants organiques dangereux tels que les EDC, les taux d'élimination obtenus avec l'UF et le MBR ne sont pas suffisants, et dans le cas où les contaminants non éliminés sont rejetés dans les eaux naturelles, ils seront par conséquent consommés par les organismes aquatiques et à travers eux peuvent également entrer dans la chaîne alimentaire humaine.

L'osmose inverse a été testée comme étape finale à la suite des traitements par MBR et UF (79). Le résultat est satisfaisant puisque l'élimination des perturbateurs endocriniens était de

100 %. L'inconvénient important à considérer est la forte consommation d'énergie et la formation d'eaux usées rejetées comme insuffisamment sanitaires. Des traitements plus adaptés pour éviter une contamination postérieure due à ces effluents doivent être recherchés. Ces traitements pourraient être basés sur des procédures d'oxydation avancées telles que la réaction de Fenton, la réaction de photo-Fenton, la photocatalyse et l'ozonation.

Parmi les nouvelles méthodes de traitement des eaux usées, l'osmose inverse (OI), la réaction photo-Fenton, et le MBR paraissent être les plus efficaces pour l'élimination des certains perturbateurs endocriniens. Cependant ce sont des procédés à forte consommation d'énergie, dans lequel le coût et l'efficacité sont la clé sont à prendre en considération pour leur application. Les risques pour la santé humaine et la qualité de l'environnement associés à la présence d'EDC dans les effluents nécessitent l'utilisation de nouvelles méthodes, mais le coût et la consommation d'énergie que ces techniques entraînent ne doivent pas être négligées pour autant.

### **IV.3. Le cas des denrées alimentaires**

Parmi les études analysées, 2 se sont intéressées à la contamination des denrées alimentaires par les phtalates et le BPA (19,49). Elles ont permis de mettre en évidence l'omniprésence des phtalates dans les aliments de consommation courante. Certaines catégories alimentaires présentaient des taux élevés de phtalates comparativement aux autres catégories. Principalement les produits céréaliers et les produits à base de viandes ont été déterminés comme les principaux contributeurs à l'exposition aux phtalates et au BPA. Cependant toutes les catégories alimentaires présentaient des taux de phtalates et de BPA non négligeables.

Les phtalates les plus représentés dans ces catégories alimentaires étaient le DEHP ainsi que ses substituts, le DINP et le DIDP (19). Le DMP et le DBP étaient aussi 2 phtalates largement retrouvés lors des analyses (49).

Une autre étude a analysé la contamination de l'huile d'olive par le BPA (80). Le BPA a été retrouvé dans tous les échantillons d'huile d'olive analysés. Les auteurs ont mis en évidence des différences en fonction du mode, de la durée et de la température de stockage. En effet les échantillons d'huile d'olive conservés dans des conteneurs en plastique (polyéthylène haute densité (PEHD), polyéthylène (PE), polypropylène (PP) entre autres) présentaient des concentrations supérieures en BPA comparativement aux échantillons d'huile d'olive conservés dans des conteneurs non plastiques (80). Les concentrations de BPA variaient de 150 µg/kg dans les échantillons provenant de conteneurs non plastiques à 333 µg/kg pour ceux provenant de conteneurs en plastique (80). De même les concentrations de BPA augmentaient parallèlement au temps de stockage de l'huile d'olive dans leur contenant. Ces résultats suggèrent que la contamination de l'huile d'olive par le BPA est due à la migration progressive du BPA des divers emballages plastiques au fil du temps.

Le dernier rapport de l'Autorité Européenne de Sécurité Alimentaire émis en 2013, mesurant les résidus de pesticides dans un vaste échantillonnage de différentes denrées alimentaires, a mis en évidence une contamination diffuse des échantillons par les pesticides (46). Au total 80 967 échantillons d'une grande variété de matières premières agricoles non transformées et de produits alimentaires transformés ont été analysés pour les résidus de 685 pesticides distincts. Des échantillons contenant plus d'un pesticide ont été trouvés dans tous les produits

alimentaires. Les denrées avec le pourcentage le plus élevé d'échantillons présentant des résidus de pesticides étaient les fraises (63 %), les pêches (53 %), les pommes (46 %) et la laitue (36 %). Des niveaux inférieurs ont été retrouvés pour l'avoine (28 %), les tomates (27 %), le vin (23 %), le seigle (16 %), le poireau (14 %) et le chou pommé (4,8 %). La présence de multiples résidus de pesticides était faible dans les produits d'origine animale (3,5 % pour le lait et 0,5 % pour viande de porc).

Compte tenu de la fréquence des résidus de pesticides détectés dans les aliments couramment consommés, un large éventail des consommateurs européens devraient être exposés à ces substances via l'alimentation. La fréquence de l'exposition aux pesticides individuels peut varier selon le type de produits consommés. Le niveau d'exposition est également influencé par le traitement des aliments avant leur consommation, par exemple, une réduction du niveau de résidus dans les aliments peut être obtenue en les lavant ou en enlevant la peau ou par d'autres formes de types de traitement comme la cuisson, l'ébullition, la cuisson. Étant donné que les enfants en général ont une consommation alimentaire plus élevée par kilogramme de poids corporel, ce sous-groupe de la population est plus exposé que la population adulte pour la consommation du même aliment.

Après avoir effectué une évaluation des risques avec une méthodologie qui est considérée comme suffisamment prudente pour identifier les risques possibles pour les consommateurs, l'EFSA a conclu que la probabilité que les citoyens européens soient exposés à des résidus de pesticides dépassant le seuil toxicologique d'effets nocifs après une courte durée l'exposition était faible. En ce qui concerne l'exposition à long terme, les effets néfastes pour le risque pour la santé du consommateur se sont avérés peu probables pour la population générale et pour les sous-groupes de la population pour lesquels des données de consommation alimentaire sont disponibles. Cependant, compte tenu des incertitudes du manque de certaines informations, l'EFSA recommande de majorer les contrôles de toutes les denrées alimentaires et surtout pour les pays déclarant pour lesquels certains seuils déjà mesurés ont dépassé les teneurs maximales autorisées (46).

Une étude menée en 2011 s'est intéressé à l'activité oestrogénique des préparations pour nourrissons (81). En effet les nourrissons ont été reconnus comme une sous-population sensible en termes d'exposition aux composés endocriniens actifs. Cependant, le débat concernant les composés oestrogéniques dans les formules infantiles se concentre principalement sur les préparations à base de soja. Comme tout aliment à base de soja, ces produits contiennent une teneur élevée en isoflavones et peuvent être une source majeure de phytoestrogènes. Cependant, les formules à base de soja ne détiennent qu'une part mineure du marché mineur par rapport aux produits à base de lait de vache. Trois des cinq échantillons analysés dans cette étude étaient significativement oestrogéniques, dont deux formules hypoallergéniques (pour les nouveau-nés) et un produit sans gluten (pour les nourrissons de plus 8 mois). Même s'il est difficile d'identifier précisément quel composé est à l'origine de cette activité oestrogénique dans les préparations infantiles, Il semble réaliste qu'un mélange de stéroïdes endogènes, de phytoestrogènes et d'oestrogènes synthétiques provoque l'activité oestrogénique dans les préparations pour nourrissons (81).

#### **IV.4. Le cas des produits d'hygiène personnelle**

Parmi les études analysées 3 ont analysé la présence de perturbateurs endocriniens dans les produits de soins personnels (17,37,59). La combinaison de ces 3 études a permis d'obtenir

un large éventail de tous les produits de soins personnels qui peuvent être utilisés par les femmes mais aussi plus largement par la population générale. Certains produits de première nécessité comme les produits d'hygiène féminine (serviettes, tampons, lingettes...) ont montré une forte contamination par plusieurs perturbateurs endocriniens : phtalates, parabènes, bisphénols et triclocarban (17).

Plus largement l'étude NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) a étudié la présence de phtalates, parabènes et benzophénone 3 dans des produits de consommation plus générale comme les bains de bouche et la crème solaire (37). Ils ont retrouvé des concentrations plus élevées de phtalates, parabènes et benzophénone 3 chez les consommateurs utilisant toujours des bains de bouche par rapport à ceux n'en utilisant jamais. Ce qui met en évidence la présence de ces composés de façon significative dans les bains de bouche. En ce qui concerne la crème solaire, chez les utilisateurs fréquents de crème solaire, les concentrations de benzophénone 3 étaient plus élevées que chez les utilisateurs en consommant rarement (37).

La 3eme étude a essayé de mettre en évidence des associations positives entre concentrations urinaires de certains perturbateurs endocriniens et la consommation autodéclarée de produits de soins (59). L'utilisation d'écrans solaires, de lotions pour les mains/corps et de cosmétiques étaient associés à une concentration significative de benzophénone-3. De même des concentrations plus élevées de parabènes ont été retrouvés chez les femmes qui ont déclaré utiliser des cosmétiques et des lotions pour le corps/mains. Ces découvertes sont similaires à celle d'une autre étude ayant retrouvé des concentration de phtalates et de parabènes dans des produits de soins personnels (31). Les auteurs ont également trouvé des concentrations urinaires plus élevées de butylparaben en relation avec l'utilisation autodéclarée de parfums et de vernis à ongle (59).

Concernant le triclosan et le triclocarban, l'utilisation de savon liquide ou en barre était associé à des concentrations urinaires plus élevées de triclosan et triclocarban. Des résultats similaires ont été obtenus chez les femmes ayant déclaré utiliser de la lotion.

La FDA (Food and Drug Administration) a publié une version finale en septembre 2016 qui réglemente l'utilisation de triclosan et triclocarban dans les produits de lavage antiseptiques en raison de données insuffisantes concernant leur innocuité et leur efficacité. La FDA a proposé une réglementation pour la première fois en 2013, et depuis lors, les fabricants ont commencé à éliminer progressivement l'utilisation du triclosan et du triclocarban dans les produits de lavage antibactériens.

Une étude menée en 2016 a analysé 47 marques de parfum et a recherché la présence de plusieurs phtalates dans ces produits (82). Les résultats de cette étude ont révélé des quantités importantes de phtalates dans les parfums, avec la détection de DEP, DMP et BBP dans toutes les marques de parfum analysées. Parmi ces phtalates, le DEP était présent dans les concentrations les plus élevées il est utilisé comme solvant et fixateur dans les parfums. Des concentrations plus élevées de BBP ont également été trouvés dans cette étude. Bien que le L'Union Européenne a interdit son utilisation dans les cosmétiques, 27 des parfums testés avaient des niveaux au-dessus du seuil limite de 0,1 ppm (82). Malgré son interdiction par l'Union Européenne, 7/28 parfums testés (fabriqués dans les pays européens) avaient des niveaux de DEHP supérieurs au seuil limite de 1 ppm (82). Toutes les marques présentant des taux élevés de certains phtalates interdits étaient fabriqués dans les pays européens. Les résultats de cette l'étude sont alarmants et doivent absolument être portés à la connaissance l'attention du public et des responsables de la santé. Bien que certains phtalates sont encore

utilisés dans les cosmétiques, de nombreux scientifiques et militants écologistes ont fait valoir qu'ils sont des produits chimiques qualifiés de perturbateurs endocriniens et qu'ils n'ont pas encore été prouvés sans danger pour toute utilisation.

Ces résultats mettent donc en évidence l'omniprésence de certains perturbateurs endocriniens dans une large gamme de produits de soins personnels.

#### **IV.5. Le cas des produits à base de papier**

Une seule étude inclue a analysé la présence de parabènes dans plusieurs produits en papier (18). Cette étude menée en 2014 a analysé un grand nombre de produits en papier d'origine et d'utilisation diverse : lingettes hygiéniques, monnaie, reçus en papier, dépliants/flyers, magazines, billets de train ou bus, enveloppes, journaux, papier alimentaire, carton d'emballage alimentaire, carte d'embarquement, étiquettes à bagages, papier d'impression, cartes de visite, serviettes, essui tout, papier toilette, couches. Les auteurs ont permis de mettre en évidence la présence généralisée des parabènes à des niveaux différents dans ces produits en papier (18). Les concentrations les plus élevées ont été retrouvées dans les lingettes hygiéniques, la monnaie et les billets de train ou bus.

Cependant malgré la présence généralisée des parabènes, l'exposition via la voie d'exposition cutanée peut être considérée comme négligeable. Il faut quand même garder à l'esprit l'omniprésence dans notre quotidien de tous ces produits en papier, nous y sommes confrontés plusieurs fois par jour. Si pris isolément l'exposition à ces produits est considérée sans risque qu'en est-il de l'exposition cumulée ?

Le BPA est toujours le révélateur de couleur le plus couramment rapporté dans le papier thermique, suivi du BPS, malgré sa déjà largement connue effets toxiques potentiels. Le papier thermique semble être une source potentielle d'exposition humaine (36). L'étude de l'exposition au BPA et à ses substituts par transfert dermique est pertinente surtout pour l'exposition professionnelle (caissiers). Le transfert papier-peau ainsi que la pénétration dépend de différentes conditions, par exemple de la texture grasseuse des doigts ou de l'utilisation de crème pour les mains. De plus, l'exposition au BPA ou à ses substituts lors de la manipulation du papier thermique pourrait, en plus du transfert dermique, se produire via l'ingestion et/ou l'inhalation de poussières contaminées (36)

Des études complémentaires concernant la migration du BPA et ses substituts du papier thermique dans l'air ambiant pourraient contribuer avec une information importante pour l'évaluation de l'exposition professionnelle. On remarque aussi que suite au manque d'information concernant la composition de ces types de papiers il y a aussi absence de procédures de précaution établies pour réduire l'exposition professionnelle. Des mesures simples telles que se laver les mains fréquemment et/ou utiliser des gants de protection pourrait être considérées. De plus, afin d'éviter l'exposition de la population générale, le remplacement des tickets de caisse papier par des tickets d'achat électroniques semblent être une option à prendre en compte (36).

Les études concernant la toxicité du BPS sont limitées mais ont clairement montré qu'il peut exercer une activité oestrogénique (83). Le papier thermique pourrait également être une source potentielle d'exposition humaine et de contamination de l'environnement par d'autres produits chimiques.

#### IV.6. Le cas de la maternité de Guéret (84)

On est tous conscient que de nombreux meubles, jouets, vêtements, produits d'entretien contiennent des substances toxiques pour notre santé (85). Les bébés et enfants en bas âge sont particulièrement sensibles. C'est pourquoi depuis quatre ans, la maternité de Guéret a lancé le projet Eco maternité. Ce projet est devenu une priorité pour l'équipe de l'établissement dans la lignée des missions de promotion de la santé (84). Les équipes de la maternité et du service de néonatalogie ont travaillé avec Mme Layadi, Ingénieur qualité formée au développement durable. Cette collaboration a permis la réalisation d'un livret de conseils pratiques « Un environnement sain pour votre bébé ».

Ce projet fait suite à douze années de réflexion sur les produits proposés lors du séjour à la maternité, soutenue par des études scientifiques, notamment sur les perturbateurs endocriniens. Toutes ces années de réflexion et d'échanges ont fait émerger la nécessité de changer les pratiques institutionnelles et domestiques (84).

Le service a organisé en mai 2017 le premier atelier Nesting réunissant à la fois de futures mamans et des membres du personnel.

Le projet Nesting sur lequel s'est appuyé la maternité de Guéret est développé depuis 2008 par la WECF (Women Engage for a Common Future) dans 7 pays d'Europe (Allemagne, France, Grèce, Royaume Uni, Hongrie, Espagne, Pays-Bas) et la Suisse (86). L'objectif principal du projet Nesting est de mieux informer les parents ainsi que les professionnels de santé sur les risques liés à la pollution intérieure.

Le projet Nesting se décline sous forme d'ateliers où toutes les sources de polluants sont abordées. Les ateliers se déclinent par thématique : les produits ménagers et l'air intérieur, les aliments et leurs contenants, les cosmétiques, les jouets et la décoration (86).

Tous les ateliers s'organisent de la même manière : la première partie consiste en une revue des différents contaminants que l'on peut retrouver dans une maison (87). Par la suite les parents et les professionnels sont amenés à s'approcher d'une table contenant des objets du quotidien : biberons, jouets, couches, produits d'entretien, contenants alimentaires comme des boîtes en plastique, du papier aluminium et produits d'hygiène (cosmétiques, parfum, savon, dentifrice, déodorant, crèmes solaires). C'est alors aux participants de faire le tri et de désigner par un point rouge les objets qui leur semblent « à risque » et par un point vert ceux qui ne le sont pas (87). Ces ateliers se tiennent une fois par mois à la maternité et sont associés à d'autres moments comme l'entretien prénatal ou les cours de préparation à la naissance.

En complément de la mise en place de ces ateliers la maternité de Guéret a décidé de créer une chambre pédagogique. L'objectif est de faire de cette chambre un modèle facile à reproduire chez soi ; un lieu pour initier les parents et les professionnels aux gestes fondamentaux et à la santé environnementale (85). Dans cet espace « comme à la maison », pas de plastique qui est remplacé par du bois et de l'inox ; pas de meubles, ni de vêtements neufs mais de l'occasion pour éviter l'émanation de substances toxiques ; des cosmétiques, produits d'entretien et de rénovation ont été choisis en fonction de leurs labels. Le but étant de montrer aux futurs parents une gamme de produits et d'objets contenant le moins de polluants possible (85).

L'éco-maternité de Guéret ajoute ainsi ces ateliers et cette chambre pédagogique à l'ensemble de sa démarche écologique dans tous les actes du quotidien : nettoyage écologique des sols avec des microfibras et produits d'hygiène avec le moins d'ingrédients possible.

Le but de toute cette démarche était aussi de créer un guide à dispenser aux futurs parents dans lequel ils puissent retrouver toutes les informations et tous les conseils dispensés pendant ces séances de sensibilisation.

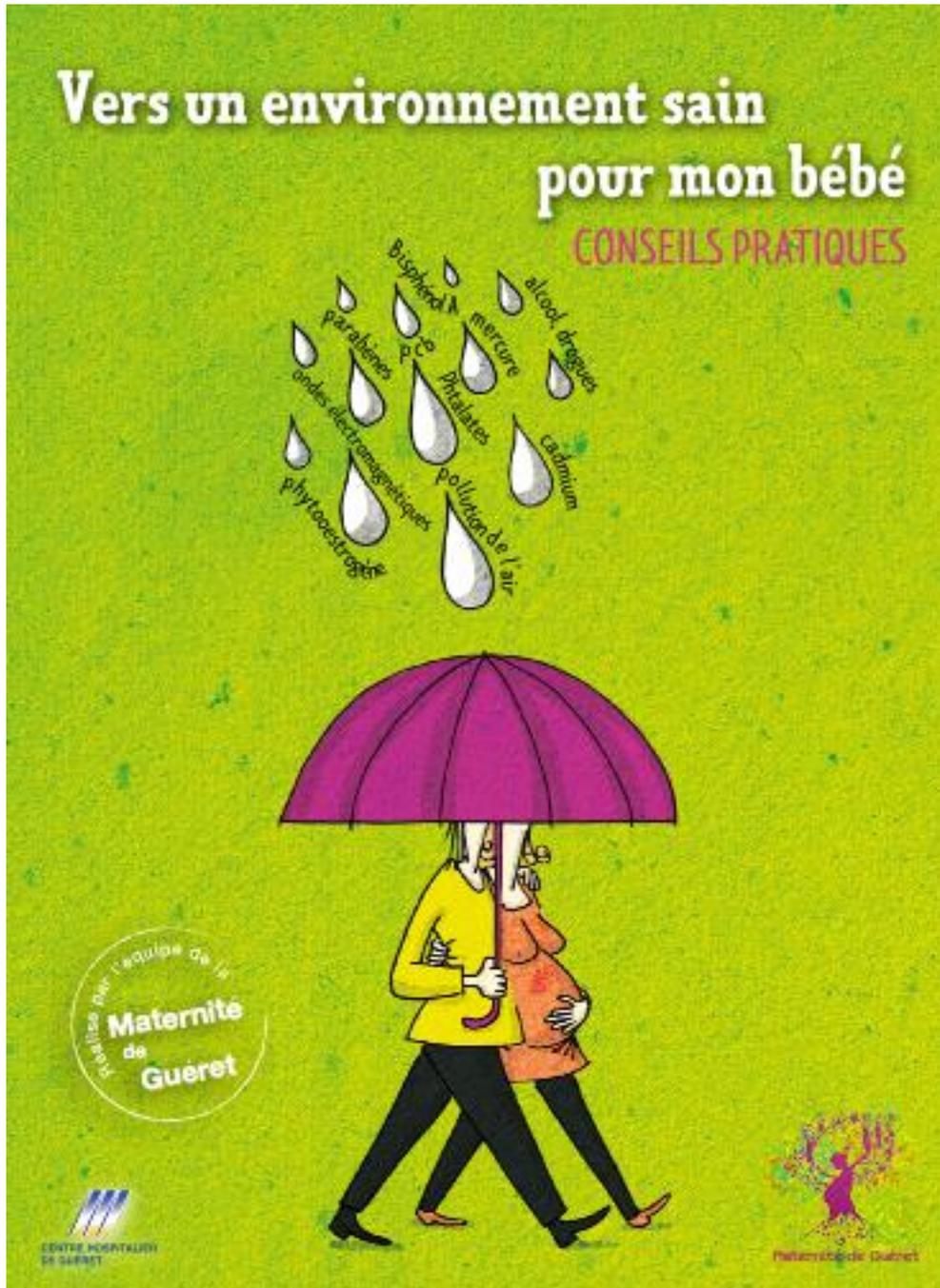


Figure 8 : livret de sensibilisation créé par la maternité de Guéret (Annexe 1)

## IV.7. Le rôle de prévention du médecin généraliste

L'une des 5 compétences principales du médecin généraliste est la mission de prévention et d'éducation pour la santé.

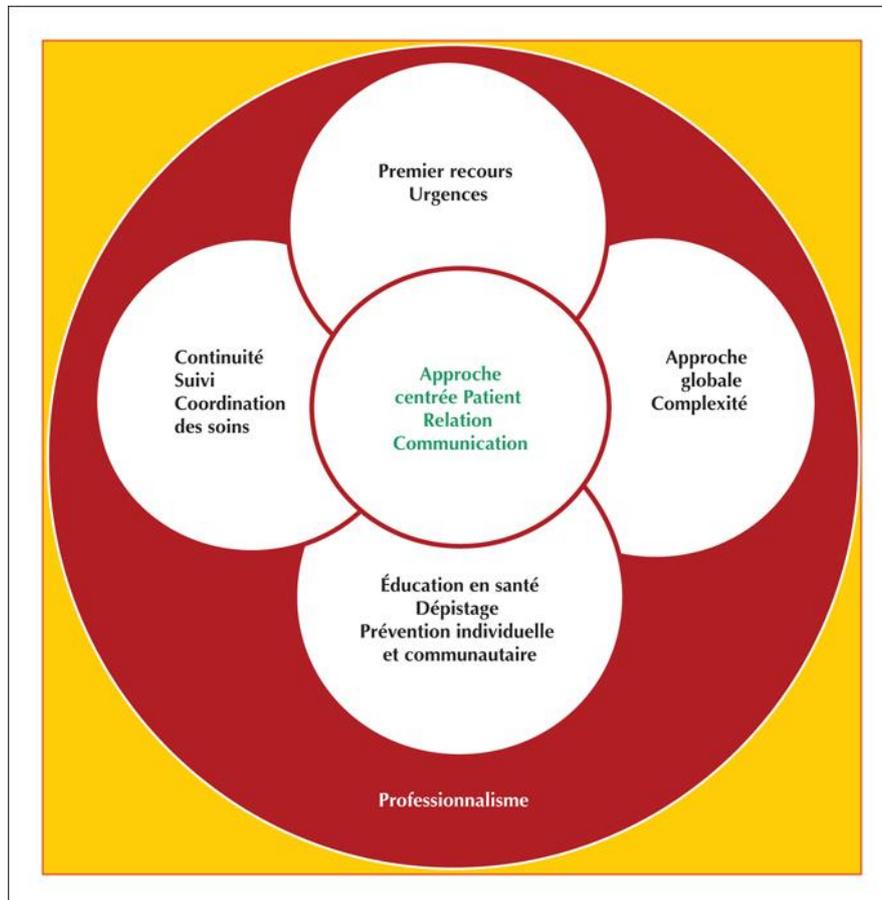


Figure 9 : Marguerite des compétences du médecin généraliste (88)

Le médecin traitant constitue souvent le **premier recours** en termes de prévention (89). Le rôle de prévention du médecin consiste en partie dans la personnalisation des messages de santé publique de dimension collective en des messages individualisés, adaptés à chacun de ses patients. Le médecin généraliste est le pilier central de la prévention de ses patients car il est celui qui les connaît le mieux, il connaît leur histoire personnelle et familiale, leur histoire médicale et professionnelle. Ce qui donne à son discours de prévention une portée plus importante et plus de chance d'être entendus et pris en compte (89).

Au quotidien, à côté du soin ou en lien étroit avec celui-ci, les médecins généralistes remplissent des missions de prévention dans trois champs différents. (89) Le premier champ est celui de la **prévention médicalisée**, basée sur des actes prescriptifs : vaccination, dépistage opportuniste et incitation au dépistage organisé. Le deuxième champ est celui des démarches **d'éducation pour la santé**, abordant par exemple la sexualité, la parentalité, les

addictions, l'alimentation, l'activité physique, les risques au travail et les risques environnementaux. Le troisième champ, est celui des actions **d'éducation thérapeutique**, généralement développées dans la prise en charge de maladies chroniques. (89)

L'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé a effectué une enquête sur les opinions et pratiques des médecins généralistes en matière de santé environnementale. (90) L'enquête a été menée par téléphone auprès d'un échantillon représentatif de 752 médecins généralistes suivant un tirage aléatoire dans le fichier national Cegedim (Centre de gestion, de documentation, d'informatique et de marketing). Bien que mal formés dans ce domaine, les médecins généralistes accordent une attention importante à la santé environnementale : 93 % sont d'accord avec le fait que le médecin généraliste a un rôle important à jouer dans l'information de ses patients et 58 % déclarent souvent donner des conseils de prévention (90). Ils se trouvent en effet très diversement sollicités par leurs patients sur les questions environnementales, toutefois seuls 55 % s'estiment en capacité de leur répondre facilement ; 93 % estiment que le repérage de l'origine environnementale d'une pathologie est difficile à établir (90).

Nous avons pu voir au cours de ce travail l'omniprésence des substances au profil de perturbateurs endocriniens dans notre environnement. Les sources que nous avons pu mettre en évidence sont multiples, de l'eau et l'alimentation que nous consommons, aux produits de soins et dans la plupart des produits en papiers que nous utilisons.

Les effets sur la santé de ces substances ont déjà été prouvé à plusieurs reprises. Ils sont nombreux :

- Troubles de la reproduction
- Cancérogénicité
- Anomalie du développement embryonnaire
- Prématurité
- Troubles de la fonction thyroïdienne
- Troubles cognitifs et de l'apprentissage / Hyperactivité (exposition prénatale)
- Petit poids de naissance
- Dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire
- Féminisation des sujets masculins
- Stress oxydatif

Il est donc primordial pour les années à venir d'informer la population des effets de ces substances qui sont pour certains connus mais ignorés pour d'autres ainsi que de leur omniprésence dans notre environnement quotidien. Cela dans un but préventif afin qu'en toute connaissance de cause, ils puissent modifier certaines habitudes de vie. Ce rôle d'information et de prévention, nous l'avons vu, fait parti des compétence du médecin généraliste. Cependant il est difficile d'aborder certains sujets en n'y étant que très peu voire pas du tout formé. Nous avons vu dans le sondage mené par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé que les médecins généralistes sont différemment sollicités par leur patients en ce qui concerne la santé environnementale. Lorsqu'ils sont confrontés à certaines questions ils se retrouvent en difficulté en raison du manque de connaissance et de l'absence de support informatif (90).

Il serait intéressant de profiter de certaines consultations comme les consultations de suivi du nourrisson ou de l'enfant, les consultations de suivi gynécologique de la femme en âge de procréer et des consultations de prévention globale (vaccinale, sexualité, parentalité...) pour aborder ce sujet de santé environnementale. Pour que les patients reçoivent une information claire et fondée sur des preuves et ne soient pas mal informés par des sources peu fiables. Pour que les médecins généralistes puissent assurer ce type de consultations malgré le manque de connaissances, la mise à disposition d'un document informatif serait primordial. Ce document pourrait prendre la forme d'un petit livret ou d'un flyer qui pourrait aussi être distribué aux patients qui le souhaitent, cela permettrait de renforcer le rôle de prévention des médecins généralistes.

## Conclusion

---

La réalisation de cette revue de la littérature sur les sources environnementales de perturbateurs endocriniens a permis de mettre en évidence leurs omniprésence dans l'environnement.

En effet, dans plusieurs échantillonnage d'eau d'origine différente (eau minérale ou environnementale) ont été retrouvé des **traces de phénols, de phtalates ainsi qu'une activité oestrogénique et glucocorticoïde** (28,57,67). De plus, l'alimentation semble être une source importante de substances qualifiées de perturbateurs endocriniens. En effet des concentrations non négligeables de BPA et de phtalates en particulier le DEHP ainsi que ses métabolites (19,49). Les différents phtalates ont été majoritairement retrouvés dans les produits céréaliers et les produits à base de viande alors que le BPA était majoritaire dans les aliments en conserve. L'explication principale à l'exposition aux BPA via les conserves est la doublure époxy utilisée dans le revêtement des conserves considérée comme l'une des sources principales de BPA (19).

**Une des autres sources d'exposition aux perturbateurs endocriniens émerge des produits de soin personnels** (17,37,59).

Plusieurs parabènes ont été retrouvé à des concentrations élevées dans les lingettes hygiéniques et dans les produits cosmétiques. Le butylparabène a été principalement retrouvé dans les parfums et les vernis à ongles (59). Les crèmes solaires étaient associées à des concentrations importantes de benzophénone 3, les cosmétiques et les lotions aussi mais avec des concentrations moindres (59). Chez les utilisateurs fréquents de bain de bouche ont retrouvé à la fois des concentrations importantes de parabènes et de benzophénone 3 (37). Les savons en pain ou liquides présentaient des concentrations élevées de triclosan et triclocarban (59).

Concernant les produits d'hygiène féminine, des concentrations non négligeables de phtalates, parabènes, BPA et triclocarban ont été retrouvées (17).

- **Plus de 90% des échantillons analysés avaient des concentrations mesurables de phtalates** (17).
- Plus d'un parabène a été retrouvé dans tous les produits d'hygiène féminine analysés (17).
- La somme des 8 bisphénols analysés (BPF, BPA, BPS, BPB, BPP, BPZ, BPAP, BPAF) a été retrouvé dans plus de 95% des produits d'hygiène féminine analysés. Le bisphénol A (BPA), le bisphénol F (BPF) et le bisphénol S (BPS) étaient les principaux bisphénols retrouvés dans les produits d'hygiène féminine (17).

Alors que les phtalates et le BPA étaient présents à de fortes concentrations dans les protèges slip, les parabènes et le triclocarban étaient prédominants dans les crèmes et solutions bactéricides ainsi que dans les déodorants (17).

Concernant les produits à base de papiers, ils sont nombreux et par le fait sont omniprésents dans notre quotidien. Un ou plusieurs parabènes ont été détecté dans presque tous les échantillons en papier analysés dans l'étude publiée en 2014 (18). **Les concentrations notables et la détection fréquentes des parabènes suggèrent une utilisation généralisée de ces substances dans les produits en papier** (18).

On retrouve des concentrations élevées de parabènes dans les lingettes hygiéniques et la monnaie (18). Les reçus en papier présentaient quant à eux des concentrations élevées de bisphénol. Une étude a retrouvé des concentrations importantes de Bisphénol A (BPA) et Bisphénol S (BPS) dans la monnaie (34), dans laquelle ils expliquent la présence de BPA et BPS par le contact fréquent de la monnaie avec les reçus. Ces reçus composés de papier thermique présentent des quantités importantes de BPA et BPS (35,36), et contamineraient la monnaie par le biais des contacts fréquents entre ces 2 papiers différents.

A ce jour les sources des concentrations élevées de parabènes dans la monnaie sont encore inconnues. On ne peut pas incriminer les reçus comme pour les bisphénols car les reçus contiennent de faibles niveaux de parabènes. Par contre la monnaie est fréquemment manipulée par l'homme, l'utilisation de soins pour la peau (hygiène ou cosmétique) contenant de fortes concentrations de parabènes (37) pourraient être une explication à la présence de parabènes (par transfert) dans la monnaie. L'autre source pourrait être l'utilisation des parabènes comme antibactériens ou antifongiques dans la monnaie.

L'étude la plus surprenante est celle menée de 2012 à 2014 sur des patients adultes en soins intensifs (68). **En effet cette étude est la première à signaler que les patients adultes en soins intensifs sont exposés aux métabolites de phtalates et au BPA (68).** Les concentrations sériques et urinaires de métabolites de phtalates sont les plus élevés jamais signalés chez l'homme et sont la preuve d'une exposition continue tout au long de la période d'hospitalisation dans l'unité de soins intensifs. Des approches alternatives ont été proposées pour remplacer le DEHP dans les dispositifs médicaux : soit la substitution du DEHP par d'autres plastifiants ou le remplacement du PVC par d'autres polymères (68). Cependant, le remplacement du DEHP pose des défis techniques et des questions quant à la sécurité des plastifiants de remplacement car il existe des lacunes dans les données sur la sécurité de ces alternatives (68).

Dans les années à venir plusieurs défis se profilent. En effet, au vu de l'omniprésence de toutes ces molécules possédant une activité perturbatrice du système endocrinien, l'objectif de ces prochaines années est le remplacement de toutes ces molécules. Plusieurs hypothèses ont déjà été explorées comme, par exemple le traitement de l'eau. Les techniques classiques de traitement de l'eau paraissent, au vu des données, non suffisamment efficaces. D'autres techniques ont été développées dans le but de majorer l'élimination de ces substances. Parmi les nouvelles méthodes de traitement des eaux usées, l'osmose inverse (OI), la réaction photo-Fenton, et le MBR paraissent être les plus efficaces pour l'élimination des certains perturbateurs endocriniens (79). Cependant ce sont des procédés à forte consommation d'énergie, dans lequel le coût et l'efficacité sont la clé sont à prendre en considération pour leur application. Les risques pour la santé humaine et la qualité de l'environnement associés à la présence d'EDC dans les effluents nécessitent l'utilisation de nouvelles méthodes, mais le coût et la consommation d'énergie que ces techniques entraînent ne doivent pas être négligées pour autant (79).

Certaines structures de soins comme, par exemple, la maternité de Guéret ont d'ores et déjà changer leurs habitudes et mis en place des ateliers pour améliorer l'information de la population ainsi que des professionnels de santé. **Il paraît évident et urgent que les**

**professionnels de santé dont les médecins généralistes soient mieux formés à ces nouveaux enjeux de santé environnementale.**

## Références bibliographiques

---

1. Macon MB, Fenton SE. Endocrine Disruptors and the Breast: Early Life Effects and Later Life Disease. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 1 mars 2013;18(1):43-61.
2. Maqbool F, Mostafalou S, Bahadar H, Abdollahi M. Review of endocrine disorders associated with environmental toxicants and possible involved mechanisms. *Life Sci*. 15 janv 2016;145:265-73.
3. Shamma NK. Endocrine Disruptors. In: Wang LK, Hung Y-T, Shamma NK, éditeurs. *Advanced Physicochemical Treatment Technologies* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2007 [cité 1 avr 2021]. p. 485-504. (Handbook of Environmental Engineering). Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-1-59745-173-4\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-173-4_10)
4. Solecki R, Kortenkamp A, Bergman Å, Chahoud I, Degen GH, Dietrich D, et al. Scientific principles for the identification of endocrine-disrupting chemicals: a consensus statement. *Arch Toxicol*. 1 févr 2017;91(2):1001-6.
5. Zhou Y, Zha J, Wang Z. Occurrence and fate of steroid estrogens in the largest wastewater treatment plant in Beijing, China. *Environ Monit Assess*. 1 nov 2012;184(11):6799-813.
6. Nicolopoulou-Stamati P, Hens L, Sasco AJ. Cosmetics as endocrine disruptors: are they a health risk? *Rev Endocr Metab Disord*. 1 déc 2015;16(4):373-83.
7. State of the science of endocrine disrupting chemicals [Internet]. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/state-of-the-science-of-endocrine-disrupting-chemicals>
8. Nappi F, Barrea L, Di Somma C, Savanelli MC, Muscogiuri G, Orio F, et al. Endocrine Aspects of Environmental “Obesogen” Pollutants. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. août 2016 [cité 20 avr 2021];13(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4997451/>
9. Miller MD, Crofton KM, Rice DC, Zoeller RT. Thyroid-Disrupting Chemicals: Interpreting Upstream Biomarkers of Adverse Outcomes. *Environ Health Perspect*. juill 2009;117(7):1033-41.
10. Maipas S, Nicolopoulou-Stamati P. Sun lotion chemicals as endocrine disruptors. *Hormones*. janv 2015;14(1):32-46.
11. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T, Suzumori K. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 1 août 2005;20(8):2325-9.
12. McKinlay R, Plant JA, Bell JNB, Voulvoulis N. Calculating human exposure to endocrine disrupting pesticides via agricultural and non-agricultural exposure routes. *Sci Total Environ*. 15 juill 2008;398(1):1-12.
13. Shi W, Zhang F-X, Hu G-J, Hao Y-Q, Zhang X-W, Liu H-L, et al. Thyroid hormone disrupting activities associated with phthalate esters in water sources from Yangtze River Delta. *Environ Int*. 1 juill 2012;42:117-23.
14. Frankowski R, Zgoła-Grześkowiak A, Grześkowiak T, Sójka K. The presence of bisphenol A in the thermal paper in the face of changing European regulations – A comparative global research. *Environ Pollut*. 1 oct 2020;265:114879.
15. Akash MSH, Sabir S, Rehman K. Bisphenol A-induced metabolic disorders: From exposure to mechanism of action. *Environ Toxicol Pharmacol*. 1 juill 2020;77:103373.
16. Directive 2011/8/UE de la Commission du 28 janvier 2011 modifiant la directive 2002/72/CE en ce qui concerne la restriction de l'utilisation du bisphénol A dans les biberons en plastique pour nourrissons Texte présentant de l'intérêt pour

l'EEE. :4.

17. Gao C-J, Kannan K. Phthalates, bisphenols, parabens, and triclocarban in feminine hygiene products from the United States and their implications for human exposure. *Environ Int.* 1 mars 2020;136:105465.
18. Liao C, Kannan K. Concentrations and composition profiles of parabens in currency bills and paper products including sanitary wipes. *Sci Total Environ.* 15 mars 2014;475:8-15.
19. Sakhi AK, Lillegaard ITL, Voorspoels S, Carlsen MH, Løken EB, Brantsæter AL, et al. Concentrations of phthalates and bisphenol A in Norwegian foods and beverages and estimated dietary exposure in adults. *Environ Int.* 1 déc 2014;73:259-69.
20. Liu Z, Kanjo Y, Mizutani S. A review of phytoestrogens: Their occurrence and fate in the environment. *Water Res.* 1 janv 2010;44(2):567-77.
21. Tehrani R, Van Aken B. Hydroxylated polychlorinated biphenyls in the environment: sources, fate, and toxicities. *Environ Sci Pollut Res.* 1 mai 2014;21(10):6334-45.
22. Annamalai J, Namasivayam V. Endocrine disrupting chemicals in the atmosphere: Their effects on humans and wildlife. *Environ Int.* 1 mars 2015;76:78-97.
23. US EPA O. DDT - A Brief History and Status [Internet]. 2014 [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/ddt-brief-history-and-status>
24. Endosulfan RED Facts | Pesticides | US EPA [Internet]. [cité 15 oct 2021]. Disponible sur: [https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/html/endosulfan\\_fs.html](https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/html/endosulfan_fs.html)
25. Šídllová T, Novák J, Janošek J, Anděl P, Giesy JP, Hilscherová K. Dioxin-Like and Endocrine Disruptive Activity of Traffic-Contaminated Soil Samples. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1 nov 2009;57(4):639-50.
26. Zhang Y, Dong S, Wang H, Tao S, Kiyama R. Biological impact of environmental polycyclic aromatic hydrocarbons (ePAHs) as endocrine disruptors. *Environ Pollut.* 1 juin 2016;213:809-24.
27. d3469d2d8d0f6cd64fe0448759b61bb5373611b1.pdf [Internet]. [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: <https://dumg-toulouse.fr/uploads/d3469d2d8d0f6cd64fe0448759b61bb5373611b1.pdf>
28. Wu M, Wang L, Xu G, Liu N, Tang L, Zheng J, et al. Seasonal and spatial distribution of 4-tert-octylphenol, 4-nonylphenol and bisphenol A in the Huangpu River and its tributaries, Shanghai, China. *Environ Monit Assess.* 1 avr 2013;185(4):3149-61.
29. Staples CA, Dorn PB, Klecka GM, O'Block ST, Branson DR, Harris LR. Bisphenol A concentrations in receiving waters near US manufacturing and processing facilities. *Chemosphere.* 1 mars 2000;40(5):521-5.
30. Park CJ, Barakat R, Ulanov A, Li Z, Lin P-C, Chiu K, et al. Sanitary pads and diapers contain higher phthalate contents than those in common commercial plastic products. *Reprod Toxicol.* 1 mars 2019;84:114-21.
31. Guo Y, Kannan K. A survey of phthalates and parabens in personal care products from the United States and its implications for human exposure. *Environ Sci Technol.* 17 déc 2013;47(24):14442-9.
32. Ishii S, Katagiri R, Minobe Y, Kuribara I, Wada T, Wada M, et al. Investigation of the amount of transdermal exposure of newborn babies to phthalates in paper diapers and certification of the safety of paper diapers. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1 oct 2015;73(1):85-92.

33. Vinggaard AM, Körner W, Lund KH, Bolz U, Petersen JH. Identification and Quantification of Estrogenic Compounds in Recycled and Virgin Paper for Household Use As Determined by an in Vitro Yeast Estrogen Screen and Chemical Analysis. *Chem Res Toxicol*. 1 déc 2000;13(12):1214-22.
34. Liao C, Liu F, Kannan K. Bisphenol S, a New Bisphenol Analogue, in Paper Products and Currency Bills and Its Association with Bisphenol A Residues. *Environ Sci Technol*. 19 juin 2012;46(12):6515-22.
35. Bernier MR, Vandenberg LN. Handling of thermal paper: Implications for dermal exposure to bisphenol A and its alternatives. *PLoS ONE* [Internet]. 1 juin 2017 [cité 13 avr 2021];12(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5453537/>
36. Björnsdotter MK, de Boer J, Ballesteros-Gómez A. Bisphenol A and replacements in thermal paper: A review. *Chemosphere*. 1 sept 2017;182:691-706.
37. Ferguson KK, Colacino JA, Lewis RC, Meeker JD. Personal care product use among adults in NHANES: associations between urinary phthalate metabolites and phenols and use of mouthwash and sunscreen. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. mai 2017;27(3):326-32.
38. Eriksson E, Andersen HR, Ledin A. Substance flow analysis of parabens in Denmark complemented with a survey of presence and frequency in various commodities. *J Hazard Mater*. 15 août 2008;156(1):240-59.
39. Boberg J, Taxvig C, Christiansen S, Hass U. Update on uptake, distribution, metabolism and excretion (ADME) and endocrine disrupting activity of parabens 2009. :34.
40. Liao C, Kannan K. Concentrations and Profiles of Bisphenol A and Other Bisphenol Analogues in Foodstuffs from the United States and Their Implications for Human Exposure. *J Agric Food Chem*. 15 mai 2013;61(19):4655-62.
41. Cao X-L. Phthalate Esters in Foods: Sources, Occurrence, and Analytical Methods. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2010;9(1):21-43.
42. Schechter A, Lorber M, Guo Y, Wu Q, Yun SH, Kannan K, et al. Phthalate Concentrations and Dietary Exposure from Food Purchased in New York State. *Environ Health Perspect*. avr 2013;121(4):473-9.
43. Sioen I, Fierens T, Van Holderbeke M, Geerts L, Bellemans M, De Maeyer M, et al. Phthalates dietary exposure and food sources for Belgian preschool children and adults. *Environ Int*. 1 nov 2012;48:102-8.
44. Guo Y, Zhang Z, Liu L, Li Y, Ren N, Kannan K. Occurrence and Profiles of Phthalates in Foodstuffs from China and Their Implications for Human Exposure. *J Agric Food Chem*. 11 juill 2012;60(27):6913-9.
45. Fromme H, Gruber L, Schlummer M, Wolz G, Böhmer S, Angerer J, et al. Intake of phthalates and di(2-ethylhexyl)adipate: Results of the Integrated Exposure Assessment Survey based on duplicate diet samples and biomonitoring data. *Environ Int*. 1 nov 2007;33(8):1012-20.
46. Authority EFS. The 2013 European Union report on pesticide residues in food. *EFSA J*. 2015;13(3):4038.
47. Fierens T, Van Holderbeke M, Willems H, De Henauw S, Sioen I. Phthalates in Belgian cow's milk and the role of feed and other contamination pathways at farm level. *Food Chem Toxicol*. 1 août 2012;50(8):2945-53.
48. Cao X-L, Perez-Locas C, Dufresne G, Clement G, Popovic S, Beraldin F, et al. Concentrations of bisphenol A in the composite food samples from the 2008 Canadian total diet study in Quebec City and dietary intake estimates. *Food Addit Contam Part Chem Anal Control Expo Risk Assess*. juin 2011;28(6):791-8.

49. He M, Yang C, Geng R, Zhao X, Hong L, Piao X, et al. Monitoring of phthalates in foodstuffs using gas purge microsyringe extraction coupled with GC–MS. *Anal Chim Acta*. 16 juin 2015;879:63-8.
50. Man-made chemicals in food products, TNO report [Internet]. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: [http://d2ouvy59p0dg6k.cloudfront.net/downloads/tno\\_report.pdf](http://d2ouvy59p0dg6k.cloudfront.net/downloads/tno_report.pdf)
51. Bosnir J, Puntarić D, Galic A, Skes I, Dijanic T, Klaric M, et al. Migration of Phthalates from Plastic Containers into Soft Drinks and Mineral Water. *Food Technol Biotechnol*. 1 janv 2007;45:91-5.
52. Zhang M, Bi J, Yang C, Li D, Piao X. Gas-Purged Headspace Liquid Phase Microextraction System for Determination of Volatile and Semivolatile Analytes. *J Anal Methods Chem*. 22 janv 2012;2012:709656.
53. Li J, Zhao H, Xia W, Zhou Y, Xu S, Cai Z. Nine phthalate metabolites in human urine for the comparison of health risk between population groups with different water consumptions. *Sci Total Environ*. 1 févr 2019;649:1532-40.
54. Wang F, Xia X, Sha Y. Distribution of Phthalic Acid Esters in Wuhan section of the Yangtze River, China. *J Hazard Mater*. 15 juin 2008;154(1):317-24.
55. Liou S-H, Yang GCC, Wang C-L, Chiu Y-H. Monitoring of PAEMs and beta-agonists in urine for a small group of experimental subjects and PAEs and beta-agonists in drinking water consumed by the same subjects. *J Hazard Mater*. 30 juill 2014;277:169-79.
56. Gao C-J, Liu L-Y, Ma W-L, Ren N-Q, Guo Y, Zhu N-Z, et al. Phthalate metabolites in urine of Chinese young adults: Concentration, profile, exposure and cumulative risk assessment. *Sci Total Environ*. 1 févr 2016;543:19-27.
57. Plotan M, Frizzell C, Robinson V, Elliott CT, Connolly L. Endocrine disruptor activity in bottled mineral and flavoured water. *Food Chem*. 1 févr 2013;136(3):1590-6.
58. WHO\_TRS\_788\_fre.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2021]. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41483/WHO\\_TRS\\_788\\_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41483/WHO_TRS_788_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
59. Ashrap P, Watkins DJ, Calafat AM, Ye X, Rosario Z, Brown P, et al. Elevated concentrations of urinary triclocarban, phenol and paraben among pregnant women in Northern Puerto Rico: Predictors and trends. *Environ Int*. 1 déc 2018;121:990-1002.
60. Meeker JD, Cantonwine DE, Rivera-González LO, Ferguson KK, Mukherjee B, Calafat AM, et al. Distribution, variability and predictors of urinary concentrations of phenols and parabens among pregnant women in Puerto Rico. *Environ Sci Technol*. 2 avr 2013;47(7):3439-47.
61. Cantonwine DE, Cordero JF, Rivera-González LO, Del Toro LVA, Ferguson KK, Mukherjee B, et al. Urinary phthalate metabolite concentrations among pregnant women in Northern Puerto Rico: Distribution, temporal variability, and predictors. *Environ Int*. janv 2014;62:10.1016/j.envint.2013.09.014.
62. Dodson RE, Nishioka M, Standley LJ, Perovich LJ, Brody JG, Rudel RA. Endocrine Disruptors and Asthma-Associated Chemicals in Consumer Products. *Environ Health Perspect*. juill 2012;120(7):935-43.
63. Commissioner O of the. FDA issues final rule on safety and effectiveness of antibacterial soaps [Internet]. FDA. FDA; 2020 [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-issues-final-rule-safety-and-effectiveness-antibacterial-soaps>
64. ohq.pdf [Internet]. [cité 5 nov 2021]. Disponible sur:

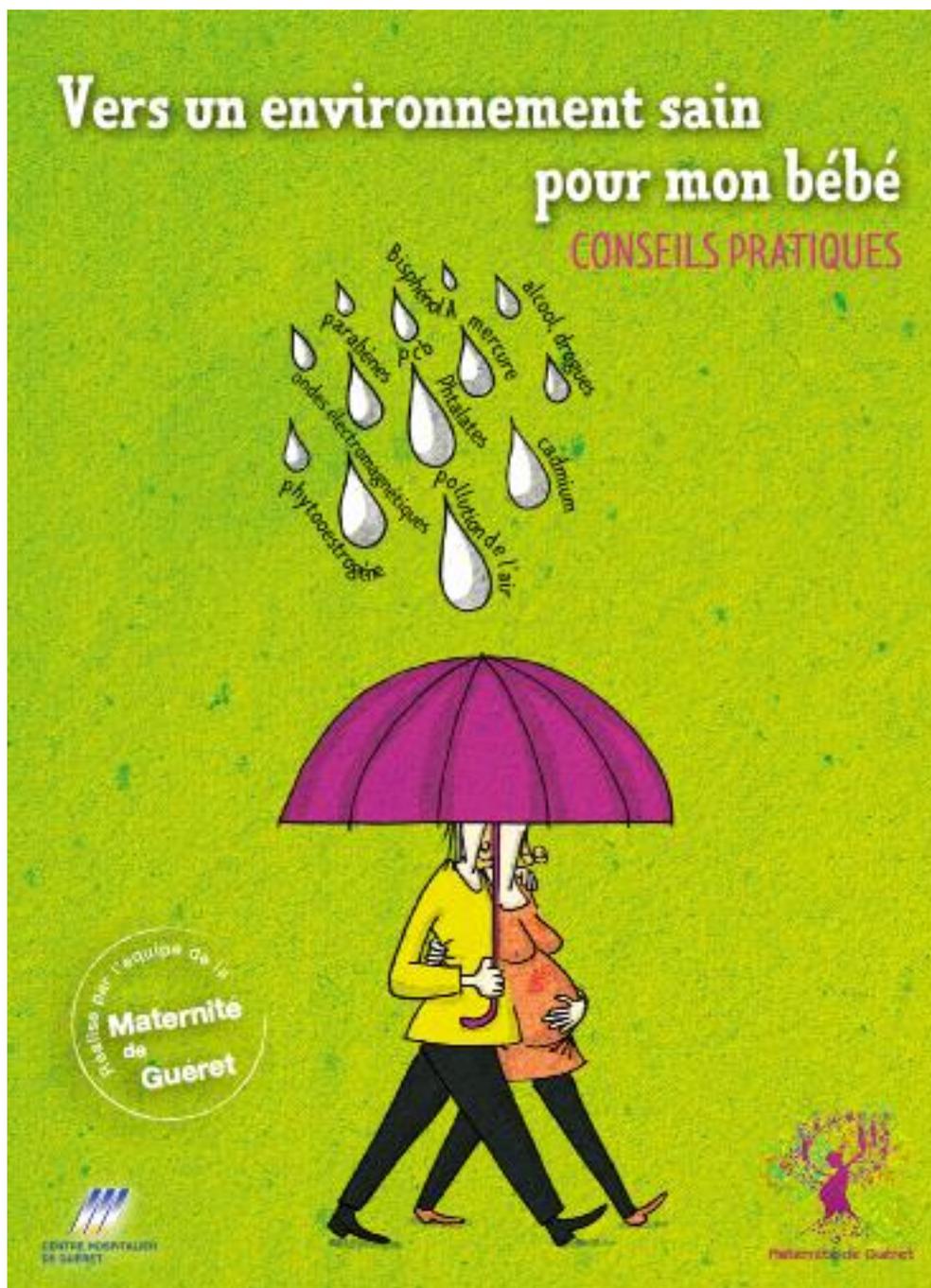
- [https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes\\_11\\_12/ohq.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_11_12/ohq.pdf)
65. [deq.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_11_12/deq.pdf) [Internet]. [cité 5 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes\\_11\\_12/deq.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_11_12/deq.pdf)
66. Bevacqua CE, Rice CP, Torrents A, Ramirez M. Steroid hormones in biosolids and poultry litter: A comparison of potential environmental inputs. *Sci Total Environ*. 1 mai 2011;409(11):2120-6.
67. Ferguson EM, Allinson M, Allinson G, Swearer SE, Hassell KL. Fluctuations in natural and synthetic estrogen concentrations in a tidal estuary in south-eastern Australia. *Water Res*. 15 mars 2013;47(4):1604-15.
68. Huygh J, Clotman K, Malarvannan G, Covaci A, Schepens T, Verbrugghe W, et al. Considerable exposure to the endocrine disrupting chemicals phthalates and bisphenol-A in intensive care unit (ICU) patients. *Environ Int*. 1 août 2015;81:64-72.
69. Green R, Hauser R, Calafat AM, Weuve J, Schettler T, Ringer S, et al. Use of Di(2-ethylhexyl) Phthalate-Containing Medical Products and Urinary Levels of Mono(2-ethylhexyl) Phthalate in Neonatal Intensive Care Unit Infants. *Environ Health Perspect*. 1 sept 2005;113(9):1222-5.
70. Calafat AM, Weuve J, Ye X, Jia LT, Hu H, Ringer S, et al. Exposure to Bisphenol A and Other Phenols in Neonatal Intensive Care Unit Premature Infants. *Environ Health Perspect*. 1 avr 2009;117(4):639-44.
71. Weuve J, Sánchez BN, Calafat AM, Schettler T, Green RA, Hu H, et al. Exposure to Phthalates in Neonatal Intensive Care Unit Infants: Urinary Concentrations of Monoesters and Oxidative Metabolites. *Environ Health Perspect*. 1 sept 2006;114(9):1424-31.
72. Su H, Huang Y-J, Huang M-Z, Lee Y-T, Chen S-C, Hung C-H, et al. Using ambient mass spectrometry to explore the origins of phthalate contamination in a mass spectrometry laboratory. *Anal Chim Acta*. 8 avr 2020;1105:128-38.
73. González A, Kroll KJ, Silva-Sanchez C, Carriquiriborde P, Fernandino JI, Denslow ND, et al. Steroid hormones and estrogenic activity in the wastewater outfall and receiving waters of the Chascomús chained shallow lakes system (Argentina). *Sci Total Environ*. 15 nov 2020;743:140401.
74. Arditsoglou A, Voutsas D. Partitioning of endocrine disrupting compounds in inland waters and wastewaters discharged into the coastal area of Thessaloniki, Northern Greece. *Environ Sci Pollut Res*. 1 mars 2010;17(3):529-38.
75. La contraception dans le monde (2011) [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cité 1 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/memos-demo/focus/la-contraception-dans-le-monde/>
76. Huang C, Wu L-H, Liu G-Q, Shi L, Guo Y. Occurrence and Ecological Risk Assessment of Eight Endocrine-Disrupting Chemicals in Urban River Water and Sediments of South China. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1 août 2018;75(2):224-35.
77. Furtado CM, von Mühlen C, Furtado CM, von Mühlen C. Endocrine disruptors in water filters used in the Rio dos Sinos Basin region, Southern Brazil. *Braz J Biol*. mai 2015;75(2):85-90.
78. Bayen S, Zhang H, Desai MM, Ooi SK, Kelly BC. Occurrence and distribution of pharmaceutically active and endocrine disrupting compounds in Singapore's marine environment: Influence of hydrodynamics and physical-chemical properties. *Environ Pollut*. 1 nov 2013;182:1-8.
79. Blanco Suárez Á. Comparison of different wastewater treatments for removal of selected endocrine-disruptors from paper mill wastewaters. [cité 2 avr 2021]; Disponible sur: [https://core.ac.uk/reader/33100685?utm\\_source=linkout](https://core.ac.uk/reader/33100685?utm_source=linkout)

80. Abou Omar TF, Sukhn C, Fares SA, Abiad MG, Habib RR, Dhaini HR. Bisphenol A exposure assessment from olive oil consumption. *Environ Monit Assess*. 16 juin 2017;189(7):341.
81. Behr M, Oehlmann J, Wagner M. Estrogens in the daily diet: In vitro analysis indicates that estrogenic activity is omnipresent in foodstuff and infant formula. *Food Chem Toxicol*. 1 oct 2011;49(10):2681-8.
82. Al-Saleh I, Elkhatib R. Screening of phthalate esters in 47 branded perfumes. *Environ Sci Pollut Res*. 1 janv 2016;23(1):455-68.
83. Kuruto-Niwa R, Nozawa R, Miyakoshi T, Shiozawa T, Terao Y. Estrogenic activity of alkylphenols, bisphenol S, and their chlorinated derivatives using a GFP expression system. *Environ Toxicol Pharmacol*. 1 janv 2005;19(1):121-30.
84. Reix E. Eco maternité [Internet]. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.ch-gueret.fr/index.php/hopital-gueret/projets-developpés/eco-maternite>
85. Maternité de Guéret : une chambre sans polluants pour guider les futurs parents [Internet]. Santé Environnement Nouvelle-Aquitaine. 2020 [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.santeenvironnement-nouvelleaquitaine.fr/petite-enfance/maternite-de-gueret-une-chambre-sans-polluants-pour-guider-les-futurs-parents/>
86. Découvrir le projet Nesting [Internet]. WECF France. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: <https://wecf-france.org/sante-environnement/decouvrir-le-projet-nesting/>
87. Nesting : l'atelier qui apprend à identifier les produits à risque pour le bébé [Internet]. Santé Environnement Nouvelle-Aquitaine. 2016 [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.santeenvironnement-nouvelleaquitaine.fr/petite-enfance/nesting-latelier-qui-apprend-a-identifier-les-produits-a-risque-pour-le-bebe/>
88. Les compétences du MG | medecine.univ-lorraine.fr [Internet]. [cité 11 déc 2021]. Disponible sur: <https://medecine.univ-lorraine.fr/fr/dmg/les-competences-du-mg>
89. Fournier C, Buttet P. Prévention, éducation pour la santé et éducation thérapeutique en médecine générale. 2009;39.
90. SPF. Médecins généralistes et santé environnement. [Internet]. [cité 11 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/medecins-generalistes-et-sante-environnement>
91. Livret\_Maternite\_Gueret\_Petite\_Enfance.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: [https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/system/files/2019-12/Livret\\_Maternite\\_Gueret\\_Petite\\_Enfance.pdf](https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/system/files/2019-12/Livret_Maternite_Gueret_Petite_Enfance.pdf)
92. Flyer\_ARS\_SSE\_Papa\_Maman\_02\_2018.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2021]. Disponible sur: [https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/system/files/2019-12/Flyer\\_ARS\\_SSE\\_Papa\\_Maman\\_02\\_2018.pdf](https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/system/files/2019-12/Flyer_ARS_SSE_Papa_Maman_02_2018.pdf)

# Annexes

---

Annexe 1. Le livret de la maternité de Guéret (91)



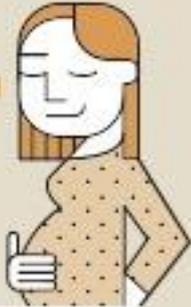
## Annexe 2. Flyer distribué par l'ARS de la région Nouvelle Aquitaine (92)

# 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

<p>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.</p>		<p>Je m'abstiens de fumer et je demande à mon entourage de ne pas fumer à l'intérieur.</p>
---	---	--

### PRÉPARER LA CHAMBRE DE BÉBÉ

<p>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.</p>		<p>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.</p>
---	--	---

### DANS LA SALLE DE BAIN

<p>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.</p>		<p>Je diminue les produits en spray (parfums, laques) qui peuvent me faire inhaler des substances nocives.</p>
---	---	--

### LE MÉNAGE

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

### À LA CUISINE

<p>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.</p>		<p>J'évite de réchauffer les repas dans des récipients en plastique, la chaleur pouvant permettre la migration de substances dans les aliments.</p>
---	---	---

# 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.

Ne pas jeter sur la voie publique • création graphique : studio silver arrow • illustrations : daphné baillif • édité sous sa première forme en 2016 à l'initiative de l'association Les Observatoires de L'Hy

\*quelques labels de confiance :



pour en savoir plus découvrez les guides Nesting sur [www.projetnesting.fr](http://www.projetnesting.fr)







## Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Attention, ne supprimez pas le saut de section suivant (page suivante non numérotée)

## Sources environnementales de perturbateurs endocriniens : revue de la littérature

---

Les perturbateurs endocriniens regroupent un grand nombre de substances. Certaines bien connues comme le BPA, les phtalates ou les parabènes, d'autres moins comme la benzophénone-3, le triclosan et le triclocarban. Les effets de ces substances sur la santé ont pour la plupart été prouvés : troubles de la reproduction, cancérogénicité, troubles du développement, prématurité et troubles de la fonction thyroïdienne. Le but de cette revue de la littérature était de mettre en évidence les sources environnementales de perturbateurs endocriniens. Ce travail a montré que les perturbateurs endocriniens sont omniprésents dans notre environnement. Des traces de phénols et de phtalates ont été retrouvés dans l'eau et dans l'alimentation. Dans les produits de soins personnels et d'hygiène féminine, des phtalates, des parabènes, du triclosan et de la benzophénone-3. Enfin des parabènes et du bisphénol A ont été retrouvés dans divers produits en papier tels que les tickets de caisse, les billets de train ou de bus et les serviettes en papier. L'omniprésence des perturbateurs dans les objets du quotidien entraîne une exposition diffuse à ces substances. Le rôle du médecin généraliste face aux perturbateurs endocriniens est un rôle de prévention. En effet limiter l'exposition à ces substances repose sur l'information claire de la population. Pour une meilleure information de leur patients les médecins généralistes devraient pouvoir s'appuyer sur un document informatif et explicatif qu'ils pourraient donner aux patients qui le souhaitent.

---

Mots-clés : Perturbateurs endocriniens, Sources

### Environmental sources of endocrine disruptors: review of the literature

Endocrine disruptors include a large number of substances. Some well known like BPA, phthalates or parabens, others less like benzophenone-3, triclosan and triclocarban. The effects of these substances on health have for the most part been proven: reproductive disorders, carcinogenicity, developmental disorders, prematurity and disorders of thyroid function. The aim of this literature review was to highlight the environmental sources of endocrine disruptors. This work has shown that endocrine disruptors are ubiquitous in our environment. Traces of phenols and phthalates have been found in water and in food. In personal care and feminine hygiene products, phthalates, parabens, triclosan and benzophenone-3. Finally, parabens and bisphenol A have been found in various paper products such as receipts, train or bus tickets and paper towels. The omnipresence of disruptors in everyday objects leads to diffuse exposure to these substances. The role of the general practitioner in the face of endocrine disruptors is one of prevention. Indeed, limiting exposure to these substances is based on clear information to the population. To better inform their patients, general practitioners should be able to rely on an informative and explanatory document that they could give to patients who so wish.

---

Keywords : Endocrine disruptors, Sources

