

Les perturbateurs endocriniens dans l'environnement de l'enfant et de l'adolescent et les risques pour la santé. L'exemple des phtalates et du bisphénol A

Luce-Elodie Ricard

▶ **To cite this version:**

Luce-Elodie Ricard. Les perturbateurs endocriniens dans l'environnement de l'enfant et de l'adolescent et les risques pour la santé. L'exemple des phtalates et du bisphénol A. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01733659

HAL Id: hal-01733659
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733659

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1 FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2011

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Luce-Elodie RICARD

le
18 mai 2011

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DANS L'ENVIRONNEMENT DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT ET LES RISQUES POUR LA SANTÉ

L'EXEMPLE DES PHTALATES ET DU BISPHENOL A

Examinateurs de la thèse :

M. Philippe Hartemann	Professeur	Président
M. Marc Klein	Professeur	}
M. Cyril Schweitzer	Professeur	} Juges
M. Jean-Jacques Antoine	Docteur en Médecine	}

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1 FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2011

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Luce-Elodie RICARD

le
18 mai 2011

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DANS L'ENVIRONNEMENT DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT ET LES RISQUES POUR LA SANTÉ

L'EXEMPLE DES PHTALATES ET DU BISPHENOL A

Examinateurs de la thèse :

M. Philippe Hartemann	Professeur	Président
M. Marc Klein	Professeur	}
M. Cyril Schweitzer	Professeur	} Juges
M. Jean-Jacques Antoine	Docteur en Médecine	}

UNIVERSITÉ HENRI POIINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances » :* Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « *Recherche »* : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	**Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ**
- 1er Cycle :	**Professeur Bernard FOLIGUET**
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	**M. Christophe NÉMOS**
- 2ème Cycle :	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3ème Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
« DES Spécialité Médecine Générale	**Professeur Francis RAPHAËL**
- Filières professionnalisées :	**M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue :	**Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Commission de Prospective :	**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- Développement Professionnel Continu :	**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL – Claude CHARDOT
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Émile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel
DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE Henri LAMBERT Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN
Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET
Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL Jean PREVOT Antoine RASPILLER - Michel RENARD
Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT – Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT Augusta TREHEUX Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT
Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT

3 ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***

Professeur Ali DALLOUL

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***

Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)***

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2ème sous-section : ***(Réanimation médicale ; médecine d'urgence)***

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Béatrice MARIE – Docteur Aude BRESSENOT

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT
Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND
Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***
Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE
4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication***
Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Docteur François SCHOONEMAN
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***
Docteur Lina BOLOTINE
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50ème Section : RHUMATOLOGIE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteur Anne-Christine RAT
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
3ème sous-section :
Docteur Olivier MOREL
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL
64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE

ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66ème section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

========

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGÉ
Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND – Professeur Michel STRICKER
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Michel VIDAILHET

========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

À notre Président de Jury et Directeur scientifique

Monsieur le Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur d'Épidémiologie, Économie et Prévention

Vous nous faîtes le très grand honneur de présider cette thèse.
Nous vous sommes très reconnaissante d'avoir accepté de nous confier la réalisation de ce travail.

Nous tenons à vous remercier pour votre grande disponibilité, votre patience et votre bienveillance.
Dans l'élaboration de ce travail, vos conseils et vos recommandations ont été d'une aide précieuse.

Par ailleurs, nous avons pris grand plaisir à suivre vos enseignements en Santé Environnementale. Vous nous avez initiée à ce domaine de la médecine que nous connaissions peu auparavant, ce qui nous a permis de nous y intéresser davantage, au point de vouloir y consacrer notre thèse.

Que ce travail soit l'occasion de vous témoigner notre reconnaissance ainsi que notre profond respect.

À notre Juge

Monsieur le Professeur Marc KLEIN

Professeur d'Endocrinologie et Maladies métaboliques

Nous vous sommes très reconnaissante de l'honneur que vous nous faîtes en acceptant de juger ce travail.

Nous avons eu le privilège de suivre vos enseignements à la faculté de Médecine de Nancy, merci d'avoir partagé vos connaissances avec un tel sens pédagogique.

Recevez ici le témoignage de notre profond respect.

À notre Juge

Monsieur le Professeur Cyril SCHWEITZER

Professeur de Pédiatrie

Vous nous faîtes l'honneur de juger cette thèse.

Nous avons pris grand plaisir à assister à vos enseignements théoriques au cours de nos études, et avons su apprécier la disponibilité dont vous avez fait preuve envers vos étudiants.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

À notre Juge

Monsieur le Docteur Jean-Jacques ANTOINE

Docteur en Médecine

Vous nous faîtes l'honneur de juger cette thèse.

Que ce travail soit l'occasion de vous faire part de notre sincère reconnaissance.

À nos Maîtres de stage

Docteur Marie-Claude-Alexandre

Médecin Généraliste

Qui nous a guidée dans notre première approche de la Médecine Générale, avec compétence, sympathie et bienveillance.

Nos discussions ont contribué à la genèse du sujet de cette thèse.

Aussi, que ce travail soit l'occasion de vous exprimer notre profonde gratitude et notre amitié.

Docteur Philippe Remy

Médecin Généraliste

Avec qui nous avons pu faire nos premiers pas dans la Médecine Générale, et qui a su nous rassurer et nous accompagner. Nous avons beaucoup appris à vos côtés, et nous vous remercions de la patience dont vous avez fait preuve à notre égard.

Soyez assuré de l'expression de notre profond respect ainsi que de notre amitié.

Docteur Dominique Valence
Médecin gynécologue, coordinatrice du Centre de Planification des Vosges

Qui nous a accueillie avec chaleur et bienveillance et nous a permis de découvrir avec elle la pratique au sein des centres de Planification des Vosges.
Nous vous remercions pour votre disponibilité et vos enseignements.

Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer notre amitié.

Docteur Danièle Durand
Psychiatre
et
Docteur Caroline Alvarez
Pédo-psychiatre

Qui nous ont fait découvrir le monde de la psychiatrie adulte et de la pédopsychiatrie, en nous accueillant lors des consultations en Centre Médico-psychologique.
Vos enseignements ont été enrichissants.

Nous vous remercions pour votre disponibilité.

Aux équipes médicales et paramédicales qui nous ont accueillie au cours des quatre semestres de stages hospitaliers

Nous avons été chaleureusement accueillie au sein des services
de Médecine Interne du Dr Auburtin à Épinal, de pédiatrie du Dr Popelard à Épinal, des Service d'Accueil des Urgences du Dr Douart-Léger à Neufchâteau, de Diabétologie et Nutrition du Pr Ziegler au CHU de Nancy.

Nous avons eu la chance d'apprendre auprès de personnes compétentes et bienveillantes. Notre parcours a été grâce à elles particulièrement intéressant et enrichissant.

Que ces personnes soient assurées de notre profonde reconnaissance.

À mes proches

À mes parents, qui m'ont appris à avoir conscience du monde qui nous entoure, à s'y intéresser, et à s'en préoccuper. Si le sujet de cette thèse aborde la Santé et l'Environnement, ce n'est pas tout à fait par hasard.

À ma mère, qui m'a appris la persévérance et l'honnêteté, pour son affection et son soutient.

À mon père, qui m'a donné le goût des sciences, pour son affection et sa bienveillance.

À mon frère Adrien, pour sa gentillesse et sa disponibilité.

À mes amis, pour leurs encouragements et les bons souvenirs que nous partageons.

À Calo, qui m'a accompagnée au cours de ces longues années d'études, et m'a toujours soutenue et encouragée. Se rencontrer fût une chance, et avancer ensemble est une joie de chaque instant.

Table des matières

INDEX DES TABLES....18
INDEX DES ILLUSTRATIONS....19
1.INTRODUCTION....20
2.LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET LEURS ORIGINES....23
2.1 DEFINITIONS....24
2.2 MODES D'ACTION ET NOTIONS DE TOXICOLOGIE....25
2.2.1 Comment les perturbateurs endocriniens agissent-ils ?....25
2.2.2 Modulation des effets toxiques....26
2.2.3 Évaluation de la toxicité....26
2.3 LES PRINCIPAUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET LEURS SOURCES....30
2.3.1 Sources : données qualitatives et quantitatives – les grands groupes de perturbateurs endocriniens....31
2.3.1.1 Les pesticides....31
2.3.1.2 Les hormones stéroïdiennes naturelles et de synthèse....37
2.3.1.3 Les phyto-œstrogènes....38
2.3.1.4 Les produits de combustion : les dioxines et les furanes....40
2.3.1.5 Les plastifiants et plastiques : les phtalates et le bisphénol A....45
2.3.1.6 Les produits ignifuges : PCB et PBDE....54
2.4 PHYSIOPATHOLOGIE....62
2.4.1 Physiopathologie et fonction de reproduction....64
2.4.2 Oncogénèse....65
2.4.3 Physiopathologie et système nerveux....66
2.4.4 Physiopathologie et système neuro-endocrine....66
2.4.5 Thyroïde, métabolisme et croissance....66
2.4.6 Le cas particulier de la période périnatale....67
2.5 ENVIRONNEMENT DE L'ENFANT....68
2.6 CHOIX DES EXEMPLES QUI SERONT DEVELOPPES....70
3.PHTALATES ET BISPHENOL A : DESCRIPTION DES EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES ET DE LEURS EFFETS....72
3.1 PHTALATES....73
3.1.1 Métabolisme des phtalates....73
3.1.2 Effets des phtalates démontrés chez les animaux ou in vitro....75
3.1.3 Voies d'exposition aux phtalates....77
3.1.4 Mesures des phtalates et biomarqueurs....80
3.1.5 Exposition humaine environnementale aux phtalates....81
3.1.6 Populations à sensibilité particulière....87
3.2 BISPHÉNOL A....89
3.2.1 Métabolisme du bisphénol A....89
3.2.2 Effets démontrés du bisphénol A in vitro ou in vivo chez les animaux....90
3.2.3 Voies d'exposition au bisphénol A....94
3.2.4 Mesure du bisphénol A et biomarqueurs....95
3.2.5 Exposition humaine environnementale au bisphénol A....96
3.2.6 Populations à sensibilité particulière....98
4.ETUDE DU RISQUE EN POPULATION HUMAINE....100
....101

4.1 TOXICITÉ SUR LE TRACTUS GÉNITAL, DÉVELOPPEMENT PUBERTAIRE, FERTILITÉ....101
4.2 FONCTION THYROÏDIENNE....105
4.3 SYNDROME MÉTABOLIQUE....105
4.4 FOIE....105
4.5 SYSTÈME IMMUNITAIRE - ALLERGIES - IRRITATIONS....105
4.6 CANCERS....106
4.7 COMPORTEMENT, NEURO-DÉVELOPPEMENT....106
5.EVALUATION DU RISQUE POUR LA SANTE....108
5.1 ÉVALUATION DU RISQUE – PHTALATES....110
5.2 ÉVALUATION DU RISQUE - BISPHÉNOL A....114
6.DISCUSSION : ÉVOLUTION DE LA RÉGLEMENTATION ET PRÉVENTION....119
6.1 CADRE RÉGLEMENTAIRE, MESURES DE PRÉVENTION EXISTANTES, INITIATIVES....120
6.1.1 Cadre réglementaire. De récentes évolutions....120
6.1.2 Initiatives : plans nationaux et européens de contrôle et de recherche....126
6.1.3 La substitution : le problème des alternatives....127
6.1.4 Rôle des associations, et des médias....129
6.2 CONSEILS DE PRÉVENTION – LE RÔLE DU MEDECIN....130
6.3 LES NOUVELLES VOIES DE LA RECHERCHE....132
6.3.1 Les défis de la recherche....132
6.3.2 Pistes de réflexion....134
7.CONCLUSION....136

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES....138
LISTE DES SIGLES ET ABBRÉVIATIONS....150
GLOSSAIRE....153
ANNEXES....156
Annexe 1 : Proposition de fiches à l'usage des médecins et professionnels de santé....157
Annexe 2 : Proposition de fiches à l'usage des patients et des parents....164
Annexe 3 : Proposition de fiches simplifiées à l'usage des patients, parents, femmes enceintes concernant les phtalates....170
Annexe 4 : Proposition de fiches simplifiées à l'usage des patients, parents, femmes enceintes concernant le bisphénol A....171

Index des tables

Tableau 1 : Les grands groupes de perturbateurs endocriniens 31
Tableau 2 : Pesticides perturbateurs endocriniens communs et leurs effets 32
Tableau 3 : Description des principaux phtalates 46
Tableau 4 : Produits pouvant contenir du bisphénol A 50
Tableau 5 : Utilisation des penta-, octa- et déca-bromodiphénylethers dans les résines et les polymères 57
Tableau 6 : Applications des résines et polymères contenant des PBDE (OMS, 1994) 58
Tableau 7 : Le système endocrinien et les impacts potentiels des perturbateurs endocriniens 62
Tableau 8 : Déterminants de l'environnement de l'enfant à travers les âges 69
Tableau 9 : Phtalates, composé parents et leur(s) métabolite(s) 73
Tableau 10 : Valeurs toxicologiques de référence connues pour les principaux phtalates (EFSA, Health Canada, US EPA, OMS) 82
Tableau 11 : Valeurs toxicologiques de référence connues pour le BPA (EFSA, US EPA, Health Canada, Chapel Hill) 96
Tableau 12 : Perturbations du système reproducteur humain impliquant potentiellement des PE dans leur pathogenèse. Dysmorphismes sexuels au cours de la vie 102
Tableau 13 : Corrélations démontrées entre exposition aux phtalates ou au BPA et effets observés dans la population humaine 107
Tableau 14 : Conclusions des Évaluation de risque concernant le DEHP de la FDA, l'ATDSR, le NTP CERHR, The American Council on Science and Health, l'EFSA, l'ECB 112
Tableau 15 : Conclusions des différentes agences gouvernementales et groupes d'experts concernant le risque pour la santé humaine aux niveaux d'exposition courants au BPA 115
Tableau 16 : Classification et étiquetage pour le DEHP 121
Tableau 17 : Classification et étiquetage pour le DBP 122
Tableau 18 : Classification et étiquetage pour le BBP 123
Tableau 19 : Classification et étiquetage pour le BPA 125

Index des illustrations

Figure 1 : Exemple de courbes dose-effet 26
Figure 1bis : Exemple de courbes dose-réponse 27
Figure 2 : Sources d'exposition aux pesticides 33
Figure 3 : Provenance des xéno-œstrogènes naturels et artificiels retrouvés dans l'eau de boisson 40
Figure 4 : Sources primaires et secondaires des dioxines dans l'environnement 42
Figure 5 : Contribution des différents aliments à l'exposition aux dioxines 44
Figure 6 : Symbole de recyclage 50
Figure 7 : Systèmes hormono-dépendants potentiellement sensibles aux perturbations endocriniennes 63
Figure 8 : Les consommateurs sont exposés aux phtalates via différentes sources 77
Figure 9 : Embryologie du développement génital fœtal mâle. La courbe indique une augmentation concomitante de la concentration de la testostérone fœtale 101
Figure 10 : Les concepts « seuil » (*threshold*) 133

1. INTRODUCTION

La notion de perturbateur endocrinien (ou modulateur endocrinien, leurre hormonal, *endocrine disruptor* en Anglais) est apparue à la fin du vingtième siècle, dans les années quatre-vingt dix. La Communauté Européenne définit les perturbateurs endocriniens ainsi : « toute molécule ou agent chimique, interférant avec les fonctions du système hormonal d'un organisme vivant, et qui risque d'influer négativement sur les processus de synthèse, de sécrétion, de transport, d'action ou d'élimination des hormones, donc susceptible d'avoir des effets néfastes sur la santé » (1). Ces substances peuvent être naturelles ou synthétiques. Il en existe de nombreuses variétés : de multiples produits chimiques d'origine artificielle, mais aussi naturelle comme les phyto-œstrogènes sont des perturbateurs endocriniens. La nature persistante et ubiquitaire d'un grand nombre d'entre eux en fait un danger potentiel pour la santé de l'homme et des animaux.

La présence de ces substances dans notre environnement, parmi bien d'autres toxiques et polluants, est une réalité. On a vu naître ces dernières années, dans la population, une inquiétude grandissante quant aux effets néfastes potentiels de ces perturbateurs endocriniens. Au temps du « bio », des labels écologiques, les émissions de vulgarisation sur le sujet sont nombreuses à la radio et à la télévision, les articles alarmants se multiplient dans la presse écrite, comme dans les revues scientifiques. A l'heure actuelle, le problème des perturbateurs endocriniens dans l'environnement est le sujet de nombreuses études scientifiques, de groupes d'experts scientifiques, et préoccupe des organisations gouvernementales et non gouvernementales en France et dans le monde.

Des soupçons justifiés par les observations chez l'animal... Dans le règne animal, des associations entre exposition et conséquence néfaste ont pu être mises en évidence, en laboratoire comme dans le monde sauvage, et suggérer alors que certaines substances utilisées par l'homme et rejetées dans l'environnement avaient des propriétés de modulation hormonale. Il a été démontré dans les années 1970 que l'exposition de gastéropodes marins femelles, comme le pourpre d'Atlantique, au tributylétain ou TBT (puissant biocide utilisé dans les peintures antifoulings* des coques de navires) causait des changements de leurs organes reproducteurs (développement de caractères sexuels mâles) et les rendait inaptes à se reproduire, un phénomène appelé “imposex*” (pour imposition des caractéristiques physiologiques sexuelles mâles sur les femelles d'une même espèce) (2). Depuis, l'emploi du TBT sur les bateaux a été interdit en France, mais ce composé persiste dans les sédiments. De même, le lien de causalité entre une exposition aux pesticides* dans la nature et des effets néfastes sur les amphibiens et les reptiles par exemple, a largement été établie, avec des conséquences démontrées non pas seulement au niveau individuel, mais au niveau de populations entières, entraînant le déclin de certaines espèces (3) : l'atrazine, herbicide très largement utilisé dans le monde entier, est responsable de la féminisation des grenouilles sauvages (4). L'atrazine est aujourd'hui interdite en Union Européenne, mais largement utilisée aux États-Unis par exemple, où 36 000 tonnes sont répandues dans les champs chaque année. Par ailleurs, la toxicité des xéno-œstrogènes* a été mise en évidence dès les années 1980 en Floride, chez les alligators du Lac Apopka, suite à la pollution accidentelle des eaux du lac par un pesticide organochloré, le DDT (dichlorodiphényléthane). La population a diminué et les mâles ont montré des anomalies des organes sexuels ainsi que des perturbations

de la production d'hormones (5) (6). Bien avant, Rachel Carson, dans son livre *Silent Spring*, publié en 1962, avait mis en évidence la dangerosité du DDT et d'autres pesticides sur le monde animal. Elle remettait déjà en cause le paradigme du progrès scientifique (7). Les pesticides organochlorés ne sont plus utilisés dans les pays industrialisés, mais le sont encore dans les pays en voie de développement, et sont responsables d'anomalies du tractus génital et de pubertés précoces chez les enfants exposés.

Rappel historique. Jusqu'à cette dernière décennie, il existait peu d'études sur les effets potentiels des perturbateurs endocriniens dans l'espèce humaine en dehors de la description de cas accidentels ou de catastrophes écologiques. En 1949 déjà, un lien entre exposition aux pesticides et perturbations endocriniennes avait été suggéré : des concentrations diminuées du sperme avaient été observées chez des hommes exposés professionnellement au DDT (8). Le cas historique du diéthylstilbestrol (Distilbène®) a montré clairement qu'une substance chimique pouvait agir comme perturbateur endocrinien dans l'espèce humaine. Ce médicament, un œstrogène synthétique non stéroïdien, avait été largement prescrit dans les années 1950-1960 pour éviter l'avortement précoce chez les femmes enceintes à risque, et a causé des malformations chez les enfants exposés *in utero.* Chez les garçons, l'exposition au Distilbène est responsable de l'apparition d'anomalies structurales et fonctionnelles du tractus génital (hypoplasie testiculaire, cryptorchidie*, hypospadias*,...). Chez les filles exposées *in utero*, on a pu observer des malformations utérines et un risque augmenté de développer un cancer gynécologique, avec une fonction de reproduction très altérée. Ce produit a été retiré du marché et interdit en 1970 (1). Par ailleurs, des effets néfastes sur la santé ont pu être observés après la catastrophe de Seveso, en Italie, site hautement pollué suite à un accident industriel. Le 10 juillet 1976, un nuage contenant une dioxine (2,3,7,8-TCDD) s'échappe d'un réacteur de l'usine chimique ICMESA, se répand dans l'environnement et touche quatre communes, dont Seveso (9). A l'époque, la toxicité des dioxines pâtit d'une absence quasi complète de données scientifiques. Depuis la catastrophe, des études et observations ont été menées et la toxicité des dioxines est avérée. Le rapport de l'OMS de 1998 liste ainsi les risques pour la santé humaine, d'après les effets observés à Seveso notamment (10) : effets cancérogènes chez l'adulte et l'enfant, effet métabolique avec augmentation de la prévalence du diabète et de la mortalité cardiovasculaire chez l'adulte ; et chez l'enfant exposé par voie transplacentaire, retard de développement et troubles du comportement, altérations de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes, longueur réduite du pénis à la puberté. Depuis, l'Union Européenne a adopté une stratégie communautaire visant à limiter l'usage des dioxines afin de protéger l'environnement et la santé de l'homme (11).

Le problème des perturbateurs endocriniens dans l'environnement. La présence dans l'environnement d'une multitude de produits chimiques, nombre d'entre eux étant suspectés d'être irritants, cancérigènes, mutagènes ou perturbateurs endocriniens, est la cause de polémiques en Europe et ailleurs dans le monde. La diminution des paramètres de qualité du sperme, l'augmentation des malformations du tractus génital mâle (cryptorchidie, hypospadias) observées et étudiées depuis plusieurs décennies dans les pays industrialisés, ont soulevé le problème de la baisse de la fertilité dans la population humaine (12) qui s'accompagne également de l'augmentation du nombre de cancers du sein et des testicules. Cette notion de baisse de la fertilité, largement discutée, a été mise en parallèle avec l'accroissement des concentrations et des variétés de toxiques dans notre environnement, même si un lien direct entre la baisse de la fertilité ou d'autres perturbations endocriniennes et une substance chimique donnée est difficile à mettre en évidence. L'inquiétude est d'autant plus grande pour les enfants. Ils sont considérés comme plus vulnérables, notamment lors des fenêtres critiques de leur développement. Ces dernières décennies, l'utilisation intensive des

pesticides dans l'agriculture et des produits chimiques dans la fabrication des objets d'usage courant (jouets, matériaux de construction et de décoration, cosmétiques, produits d'entretien, matériels médicaux, etc...) les expose davantage.

Le devoir d'information en question. Les médecins, peu formés sur le sujet, sont souvent démunis face aux questions de leurs patients qui sont dans l'attente légitime d'une information claire et vérifiable, fondée sur des preuves : la profusion d'articles de vulgarisation sur le sujet ne se fonde en effet pas toujours sur des vérités établies par des études scientifiques. Malgré l'augmentation du nombre d'études réalisées, les connaissances toxicologiques restent fragmentaires. Les connaissances scientifiques sur les effets de certaines de ces substances sont avérées, parfois démontrées chez l'homme *in vitro* ou *in vivo* – expérimentalement ou par l'étude des populations – d'autres sont suspectées, par exemple si les mêmes effets sont connus chez les animaux. De nombreuses questions se posent alors. Quel est l'état des connaissances à l'heure actuelle ? Doit-on attendre la confirmation de la toxicité de certains de ces produits, quand des incertitudes subsistent, pour s'engager vers des actions de précaution* et de prévention* ? Peut-on incriminer une substance quand les perturbations peuvent être dues à une multiplicité de facteurs ? De plus, la population est confrontée à une polyexposition : les effets peuvent-ils se combiner pour agir sur la santé ? Peut-on définir des groupes à risque ? Peut-on évaluer le risque* pour la santé humaine ? Quelles actions de prévention sont mises en place à l'échelle de la population ? Quelles précautions prendre à l'échelle individuelle ? Quel message délivrer au public ? Il est important de pouvoir associer à chaque substance des effets particuliers et les mécanismes d'action correspondants, afin de pouvoir évaluer l'enjeu de santé publique que représentent les perturbateurs endocriniens, et en déduire des stratégies de prévention.

Face à la multitude d'informations et à l'inquiétude de la population, il semble pertinent de dresser un état des lieux des connaissances scientifiques sur les risques pour la santé que représente la présence des perturbateurs endocriniens dans l'environnement de l'enfant et de l'adolescent. Afin d'atteindre ce premier objectif, une revue de la littérature des publications scientifiques sur les effets des perturbateurs endocriniens a été réalisée ; les sources et origines des financements de ces études ont été considérées avec vigilance. Connaître et faire connaître ces informations ainsi que les stratégies de prévention existantes représentent le deuxième objectif de cette thèse : quelles informations délivrer aux patients ? Le souci de connaître et faire connaître a permis la proposition de fiches simples à l'usage de médecins généralistes, pédiatres, et des patients.

Dans un premier temps, nous étudierons la définition des perturbateurs endocriniens, leurs modes d'action sur le système hormonal, et les sources de ces composés connues à ce jour. Nous nous appliquerons à évaluer l'environnement de l'enfant et de l'adolescent et nous choisirons ainsi de développer deux exemples de perturbateurs endocriniens présents dans leur environnement, et expliquerons les raisons de ces choix. Dans un second temps, nous évaluerons l'exposition des jeunes aux perturbateurs endocriniens et les voies d'exposition possibles, et définirons des groupes à risque. Nous étudierons le métabolisme de ces composés, les mesures en vigueur et l'utilisation des biomarqueurs. Dans un troisième temps, nous tenterons d'apprécier les effets potentiels sur la santé. Ensuite, nous évaluerons le risque pour la santé humaine. Enfin, nous conclurons en présentant les mesures préventives et législatives existantes, et celles qui peuvent être mises en place à l'échelle individuelle, et proposerons des fiches à l'usage des médecins et de leurs patients.

2. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET LEURS ORIGINES

2.1 DEFINITIONS

- **Les perturbateurs endocriniens**

Le concept de perturbation endocrinienne est récent. Le terme « *endocrine disruption* » est apparu pour la première fois en 1991, lors du colloque réuni à l'initiative de Theo Colborn, le *Wingspread Consensus Statement* (vingt et un scientifiques de quinze disciplines différentes : toxicologie, endocrinologie, biologie, immunologie, etc) (13).

Les perturbateurs endocriniens sont des substances exogènes qui altèrent les fonctions du système endocrinien et induisent donc des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants, ou des populations (1). Un perturbateur endocrinien peut interférer avec toutes les étapes du fonctionnement d'un système hormonal, de la synthèse des hormones naturelles de l'organisme à leur action et à leur élimination.

Certaines hormones, comme les hormones stéroïdiennes, sont universelles ; elles sont communes aux végétaux, aux animaux et aux humains, et sont synthétisées par les vertébrés et les invertébrés. Il existe des récepteurs aux œstrogènes chez les reptiles, les oiseaux, les mammifères. Une modulation endocrinienne du système œstrogénique peut donc intervenir à la fois chez les hommes et chez les animaux (1).

La notion de perturbation endocrinienne renvoie à un mécanisme de toxicité qui entrave la capacité de cellules, de tissus ou d'organes à communiquer au travers du système endocrinien et des hormones, et peut donc résulter en une grande variété d'effets adverses pour la santé. Il est cependant nécessaire de préciser deux points. D'une part, les perturbateurs endocriniens ne s'assimilent pas seulement aux substances responsables d'interférer avec la reproduction. Ils peuvent affecter d'autres fonctions et systèmes hormonaux. D'autre part, de nombreuses substances ou agents interagissent avec le système hormonal sans provoquer d'effet néfaste sur la santé (par exemple, le cycle du sommeil est sensible à la lumière) ; ces dernières ne sont donc pas considérées comme des perturbateurs endocriniens. Les effets des PE sont potentiellement nombreux : réduction de la fertilité et de la fécondité, avortements spontanés, *sex ratio** biaisé dans la progéniture des populations exposées, anomalies des tractus génitaux mâles et femelles, pubertés précoces, syndromes d'ovaires polykystiques, troubles du comportement, troubles de la fonction thyroïdienne, détérioration des fonctions immunes, et une grande variété de cancers (8).

Dans le monde animal, des liens de causalité entre exposition et altérations de fonctions ont été clairement établis ; des effets néfastes sur la vie sauvage sont considérés comme des conséquences directes d'une exposition à des perturbateurs endocriniens comme les pesticides, et dans certains cas un impact au niveau des populations a été prouvé. Ce n'est pas toujours le cas pour l'espèce humaine. Car le problème est de prouver un lien entre un composé ou un groupe de composés et une conséquence médicale donnée. De même, une affection peut être la conséquence de plusieurs facteurs, et il est dans ce cas difficile d'établir quelle part revient à un perturbateur endocrinien donné. Les expositions aux toxiques et aux perturbateurs endocriniens sont souvent multiples. Il existe aussi des différences d'exposition en fonction des zones géographiques d'un même pays, ou en fonction de modes de vie différents. On peut parler par ailleurs de la susceptibilité génétique à un toxique donné, qui varie d'un individu à l'autre. Il existe également une impossibilité éthique à réaliser des études

cas-témoins avec des produits connus comme potentiellement toxiques. Tous ces facteurs sont responsables de la difficulté que peuvent avoir les scientifiques à étudier les différents perturbateurs endocriniens et leurs effets.

- **Xéno-biotiques**

Ce sont des substances chimiques exogènes introduites dans un organisme vivant.

- **Toxicité**

Une substance est dite toxique lorsque, après pénétration dans l'organisme, par quelque voie que ce soit, à une dose relativement élevée en une ou plusieurs fois très rapprochées ou par petites doses longtemps répétées, elle provoque, immédiatement ou à terme, de façon passagère ou durable, des troubles d'une ou plusieurs fonctions de l'organisme pouvant aller jusqu'à sa suppression complète et induire la mort (Fabre et Truhaut) (14).

- **Système endocrinien**

Le système endocrinien est un ensemble composé de plusieurs glandes, réparties dans l'organisme et secrétant des hormones libérées dans le sang, qui vont agir, par l'intermédiaire des récepteurs, sur les cellules des organes et réguler leurs fonctions.

- **Hormones**

Les hormones sont des substances chimiques sécrétées par les glandes endocrines, et transportées par la circulation sanguine dans un autre organe ou un tissu (organe ou tissu-cible) dont elle excite ou inhibe le fonctionnement. Elles agissent comme des messagers chimiques. En se liant à des récepteurs cellulaires spécifiques, elles peuvent déclencher des réactions caractéristiques et ainsi réguler le développement, la croissance, la reproduction, le comportement, le métabolisme et les défenses de l'organisme (1).

2.2 MODES D'ACTION ET NOTIONS DE TOXICOLOGIE

2.2.1 Comment les perturbateurs endocriniens agissent-ils ?

Ils imitent l'action des hormones naturelles : ils bloquent les récepteurs des hormones, agissent sur la synthèse, le transport, le métabolisme et l'excrétion des hormones, modifiant ainsi leur concentrations. Ils peuvent agir sur un ou plusieurs systèmes hormonaux. Ce n'est pas un effet toxique mais une modification du système hormonal susceptible d'entraîner un effet toxique, s'il y a dépassement de l'homéostasie.

La plupart des perturbateurs endocriniens connus ont des effets œstrogéniques, anti-œstrogéniques, ou anti-androgéniques. De nombreuses études se penchent donc sur la toxicité des perturbateurs endocriniens pour l'appareil reproducteur, les xéno-œstrogènes.

2.2.2 Modulation des effets toxiques

La toxicité d'une substance peut varier en fonction de facteurs :

– concernant la substance elle-même : voie d'introduction, rapidité d'administration, concentration, solubilité et ionisation, volatilité (qui conditionne la pénétration par voie respiratoire), les biotransformations subies par la substance à l'intérieur de l'organisme

– concernant l'organisme dans lequel la substance est introduite : espèce, ethnies, variations individuelles, âge, sexe, gestation, facteurs physiologiques, maladies

– environnementaux : température, altitude, ensoleillement,...

La toxicité varie également en fonction :

– des interactions entre plusieurs substances : synergie additive, synergie renforçatrice ou potentialisation, antagonisme, induction ou inhibition enzymatique.

– d'une accumulation dans l'organisme : toxiques cumulatifs (par exemple les insecticides organochlorés, les métaux lourds) à la faveur de facteurs physiques (solubilité : la liposolubilité favorise l'accumulation dans les tissus lipidiques de l'organisme et le passage dans le lait), de facteurs chimiques et biologiques (14).

Les facteurs interférant avec la toxicité d'une substance sont donc multiples et on comprend combien il peut être difficile d'évaluer cette toxicité en tenant compte de chacun d'eux.

2.2.3 Évaluation de la toxicité

- **Relation dose-effet**

L'évaluation de la relation dose/effet est le processus qui a pour but de caractériser la relation entre la dose d'une substance administrée ou reçue et la manifestation d'un effet indésirable sur la santé de la population exposée, et d'estimer la gravité de l'effet en fonction de l'exposition des humains à cette substance. La **figure 1** présente un exemple de courbe dose-effet.

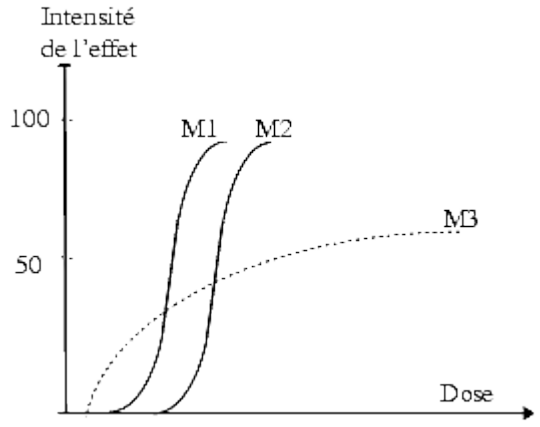


Figure 1 : Exemple de courbes dose-effet

L'étude se fait dans une **population homogène**. Pour un toxique donné, on détermine un **seuil** au-dessus duquel un type d'effet clairement défini apparaît et la réponse métabolique augmente avec la dose administrée. En-deçà de cette **dose seuil**, il n'y a aucun effet. Dans ce cas, à partir d'une certaine dose apparaît un effet métabolique. Il y a alors une gamme de doses dans laquelle l'effet augmente. La dose sans effet n'est pas la même pour tous les individus (nourrissons, adultes, personnes âgées...). Il existe également des toxiques pour lesquels il n'y a pas de dose seuil, on parle alors de toxique à effet sans seuil et sans relation dose-effet calculable.

- **Relation dose-réponse**

Les caractéristiques d'une exposition à une substance et le spectre des effets de cette substance sont associés dans la **relation dose-réponse (15)**. La relation dose-réponse décrit la distribution de la réponse à différentes doses dans une population d'organismes particuliers. La relation dose/réponse représente la **probabilité** d'apparition de cet effet dans une **population hétérogène** pendant une durée donnée, en fonction de la dose, c'est-à-dire de la quantité d'agent causal reçue par l'organisme. L'étude de cette relation permet de caractériser des groupes à risque dans la population étudiée ; on voit par exemple apparaître l'effet chez les plus fragiles. Il existe un plateau : toute la population présente l'effet. Cette relation dose-réponse existe tant pour les molécules à effet déterministe (avec seuil) que pour les molécules à effet probabiliste (sans seuil). La **figure 1bis** représente des exemples de relations dose-réponse, monotones et non monotones.

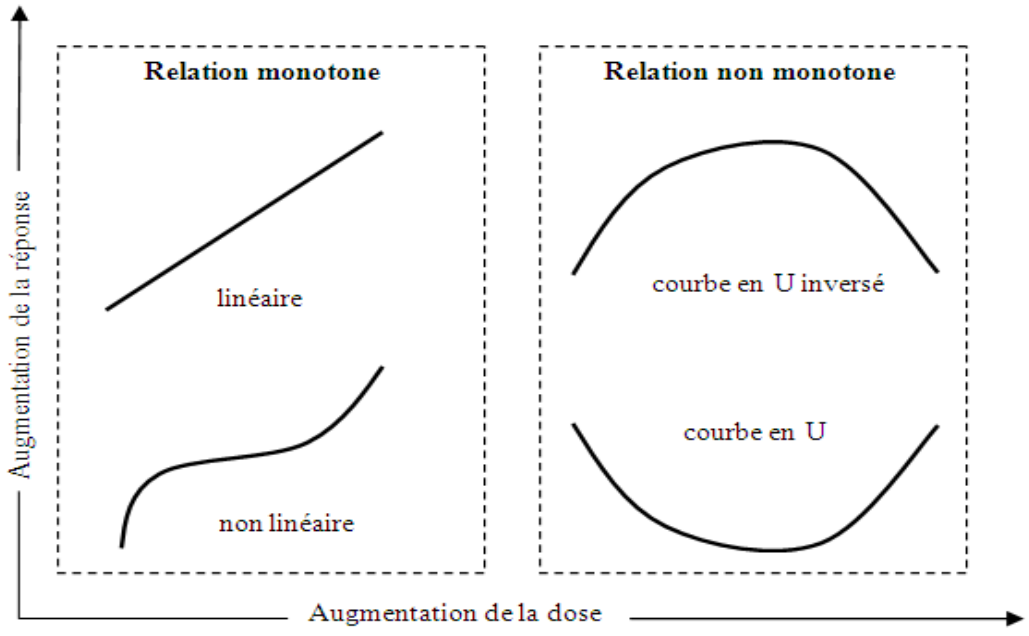


Figure 1bis : Exemple de courbes dose-réponse

- **Toxique à effet déterministe (dose-dépendant)**

Pour les molécules à effets déterministes, l'apparition de l'effet et la sévérité dépendent de la dose. Ces molécules ont une relation dose-effet et une relation dose-réponse. On peut généralement déterminer un seuil. La gravité dépend de l'exposition (exemple des brûlures, quelle qu'en soit la cause) (16).

- **Toxiques à effet probabiliste (ou aléatoire, stochastique, qui relève du calcul de probabilités)**

Pour les molécules à effets probabilistes, il n'existe pas de relation dose-effet ni de seuil (contrairement aux effets déterministes), mais une relation dose-réponse. La fréquence de la pathologie augmente avec la dose mais pas la gravité. Ces effets sont souvent tardifs. Ces toxiques favorisent certaines pathologies mais ces pathologies peuvent exister en l'absence de ces toxiques, ces maladies étant multifactorielles. Le cancer est un exemple de maladie multifactorielle résultant d'effets probabilistes (16). Les molécules cancérigènes sont des molécules à effet stochastique, comme le tabac. Il n'y a pas de dose seuil au-delà de laquelle apparaît le cancer, mais la probabilité de développer un cancer augmente avec la dose. Le risque de voir apparaître l'effet chez le sujet exposé peut être estimé statistiquement, et un seuil de significativité peut être défini : limite au-delà de laquelle l'effet est considéré comme significatif. Il n'est donc pas possible, pour ce type de molécules, de quantifier une dose pour laquelle il serait certain de voir l'effet se manifester (seuil d'apparition d'effet), mais il est en revanche possible de quantifier la probabilité d'apparition de cet effet, qui augmente avec la dose reçue, de façon aléatoire.

- **Objectif des études de toxicité**

Autrefois, le seuil zéro correspondait à la non détection d'un contaminant, et lorsqu'une substance toxique était détectée, le seuil zéro était dépassé. Avec le perfectionnement des méthodes analytiques et la détection de quantités infinitésimales de contaminants, il a fallu abandonner le concept du seuil zéro pour en arriver au concept de concentration ou de niveau acceptable ou inacceptable en terme de signification toxicologique (16).

Le but des études de toxicité est d'utiliser des faits scientifiques pour définir les effets sur la santé d'individus ou de populations d'une exposition à un toxique, de préciser la nature de la toxicité, et de définir à terme une dose journalière ou un risque acceptables (16).

Il est indispensable de déterminer des valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour chaque toxique. Dans une analyse de risque pour les toxiques à effet non probabiliste, on cherche à s'assurer que l'exposition est inférieure à un niveau de dose ou dose de référence. La première étape consiste à réaliser des études expérimentales visant à définir les seuils suivants :

- le **LOAEL** (***lowest observed adverse effect level***) dose minimale entraînant un effet nocif observé.
- le **NOEL** (***no observed effect level***) dose reconnue comme la plus faible sans effet.

La deuxième étape consiste à appliquer des facteurs de sécurité. Si ce seuil est déterminé lors d'études *in vitro* ou animales, des facteurs de sécurité (de 100 à 1000) sont

appliqués pour permettre l'extrapolation aux humains et la détermination d'une **dose journalière admissible** (**DJA**) ou ***tolerable daily intake*** (**TDI**) pour laquelle il n'y aura pas d'effet sanitaire de façon quasi certaine. C'est une estimation de la quantité d'agent chimique qui peut être assimilée quotidiennement au cours d'une vie sans que le risque pour la santé ne dépasse un niveau tolérable (16). C'est René Truhaut, toxicologue français, qui est le père de la DJA.

Pour les toxiques à effet probabiliste, le but des études de toxicité n'est pas de déterminer le risque zéro, mais un risque acceptable socialement, qui sera défini par un rapport (exemple 1 cas pour 1 000 000). Dans ce cas, la valeur toxicologique de référence calculée sera une **dose virtuellement sûre** (**DVS**) pour laquelle l'**excès de risque individuel** (**ERI**) attribué au toxique étudié est acceptable, elle est le résultat d'extrapolation des effets à hautes doses aux petites doses, à l'aide de modèles mathématiques (17).

2.3 LES PRINCIPAUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET LEURS SOURCES

Depuis la révolution industrielle, et l'essor des sciences et des techniques, le monde a vu la multiplication des produits chimiques artificiels, dorénavant présents dans chaque secteur d'activité et dans l'environnement quotidien des habitants de la planète. Ces produits artificiels ont permis des progrès dans de nombreux domaines, par les possibilités qu'ils apportaient grâce à leurs propriétés nouvelles et leur faible coût. Mais ces progrès n'ont pas été sans conséquences, et les inquiétudes quant à leur toxicité potentielle ou avérée et à leur diffusion généralisée sont apparues au milieu du vingtième siècle. La préoccupation vis-à-vis des perturbateurs endocriniens est plus récente encore, et date de la fin du vingtième siècle. A l'époque, peu de substances étaient connues pour leur action hormonale. Aujourd'hui plus d'une centaine de substances ont été identifiées comme des perturbateurs endocriniens, dont des substances naturelles. Cette partie sera consacrée à l'identification et la description des grands groupes de perturbateurs endocriniens, et des sources qui leurs sont connues, sources à l'origine de l'exposition des espèces animales et de l'espèce humaine.

- **Hormones naturelles ou de synthèse**

Les hormones naturelles comprennent les œstrogènes, la progestérone et la testostérone, naturellement présentes dans l'organisme de l'homme et des animaux, mais aussi les phyto-œstrogènes produits par certains végétaux comme la luzerne, et le soja (1). L'organisme humain absorbe et excrète rapidement ces substances qui ne s'accumulent pas dans les tissus. En revanche, une forte consommation d'aliments contenant ces substances induit une exposition non négligeable.

Les hormones de synthèse sont conçues pour agir spécifiquement sur le système endocrinien et le moduler : contraceptifs oraux, traitements hormonaux substitutifs, additifs alimentaires pour animaux.

Les substances dites anthropiques comprennent les produits chimiques conçus pour l'industrie, l'agriculture, ou les biens de consommation, mais aussi les sous-produits industriels.

- **Substances à activité perturbatrice endocrinienne reconnue**

Il existe de nombreuses variétés de perturbateurs endocriniens, plus d'une centaine identifiés à ce jour (1) et environ 500 suspectés de l'être. Ils sont classiquement regroupés par familles en fonction de leurs usages. Le **tableau 1** présente ces grands groupes.

Groupes/utilisations	Exemples de substances à activité de PE reconnue
Les pesticides*	DDT, chlordane, pyréthroïdes, pesticides organochlorés, linuron, vinchlozoline, bromure de méthyle
Les produits pharmaceutiques	Hormones de synthèse, DES, ketoconazole
Les hormones naturelles	Hormones humaines et animales, phyto-œstrogènes
Les produits de combustion	Dioxines, furanes
Les plastifiants	Phtalates, bisphénol A, styrènes
Les antioxydants alimentaires	Nonylphénol
Les produits ignifuges* et isolants	PBDE, PCB, organoétains
Les détergents	Alkyphénols

Tableau 1 : Les grands groupes de perturbateurs endocriniens

Ces perturbateurs endocriniens se retrouvent dans les rejets humains, animaux, ou industriels. Des substances provenant de différentes sources sont donc mélangées dans les milieux, ce qui induit une **polyexposition** des organismes vivants au contact de leur environnement. Cette notion de polyexposition sera analysée plus loin.

2.3.1 Sources : données qualitatives et quantitatives – les grands groupes de perturbateurs endocriniens

Les sources potentielles de perturbateurs endocriniens sont multiples et ne se limitent pas, comme il est communément admis par le grand public, à l'alimentation et aux pesticides, même si ces deux derniers sont une source importante. Généralement les sources de contamination sont ainsi regroupées :

- air extérieur
- air et poussières intérieurs
- eaux
- alimentation
- objets domestiques et vêtements, jouets
- produits cosmétiques
- produits d'entretien
- matériel médical
- produits pharmaceutiques

2.3.1.1 Les pesticides

Le terme « pesticide », dérivé du mot anglais « *pest* » (nuisible), désigne les substances utilisées pour la prévention, le contrôle ou l'élimination d'organismes jugés indésirables (plantes, animaux ou bactéries). Les pesticides ne désignent pas seulement les produits d'usage agricole, mais concernent également les usages domestiques et urbains. Dans le domaine agricole, les pesticides sont appelés « produits phytosanitaires » ou « phytopharmaceutiques », tandis qu'ils sont nommés « biocides » dans le domaine non

agricole. Ce sont des substances nombreuses (plus de 40 000 composés existants), et diverses par leur formules chimiques et leurs modes d'action (18). Les modes d'action sont classés en quatre groupes : action sur les

- invertébrés : insecticides, molluscicides, nématicides
- vertébrés : rodenticides, avicides, piscicides et agents de répulsion
- plantes : herbicides, régulateurs de croissance, défoliants et dessicants
- micro-organismes : désinfectants et bactéricides, fongicides, algicides (18).

L'usage des pesticides dans l'agriculture est majoritaire dans les cultures maraîchères, pour la culture des fruits et légumes (insecticides et fongicides), pour la culture des céréales (herbicides). L'utilisation est également importante pour l'entretien des aires de loisirs (parcs, terrains de jeux, golfs) (8). Une étude anglaise de 2008 sur l'utilisation des pesticides dans l'agriculture au Royaume-Uni montre que la quantité totale des pesticides utilisés a augmenté depuis 1974, atteignant un pic dans les années 1990, en raison de la modernisation et de l'intensification de l'agriculture. La quantité totale de pesticides listés comme perturbateurs endocriniens a ensuite diminué ces dix dernières années, mais l'utilisation des 10 pesticides les plus populaires et connus comme perturbateurs endocriniens est restée constante (8). Les sources non agricoles sont moins étudiées.

Les agriculteurs, dans le cadre de leur exercice professionnel, sont une population particulièrement exposée aux pesticides. Nous n'évoquerons pas leur cas ici mais nous attacherons à l'exposition de la population générale. Le risque endocrinien encouru par cette population particulière est étudié par ailleurs (19).

Si la population humaine est exposée, elle n'est pas la seule à l'être. Se pose également le problème des impacts de ces substances – utilisées par l'homme – sur les espèces animales, qui entraînent un déclin de la biodiversité (20) (21).

Plus de 120 pesticides ont aujourd'hui été identifiés comme ayant des propriétés perturbatrices sur le système endocrinien. Une liste de 127 pesticides perturbateurs endocriniens et de leurs effets est disponible dans l'article de McKinglay de 2008 (8). Le **tableau 2** en présente certains, parmi les plus connus.

Pesticides (familles)	**Exemples**	**Usage**	**Hormones perturbées**
Organochlorines	DDT, Heptachlor, Dicofol, Endosulfan, Chordane, Aldrine, Aldrine	Insecticides	Androgènes, œstrogènes, prolactine
Organophosphates	Méthyl parathion Chlorpyriphos Dichlorvos	Insecticides surtout Quelques herbicides	Œstrogènes, hormones thyroïdiennes
Carbamates	Bendiocarb Carbofurane Fénoxycarb	Herbicides et Fongicides	Androgènes, œstrogènes, stéroïdes
Triazines	Atrazine	Herbicides	Androgènes
Pyrethroïdes	Cypermethrine Deltamethrine Tetramethrine	Insecticides	Œstrogènes, progestérone

Tableau 2 : Pesticides perturbateurs endocriniens communs et leurs effets (d'après (8))

En 2007-2008, la France est le premier consommateur de pesticides en Europe, et le quatrième au niveau mondial (21). En France, 90% des pesticides vendus sont utilisés pour l'agriculture (22). Plusieurs pesticides sont aujourd'hui interdits, comme le DDT, le chlordane, le methoxychlor, mais ils sont encore présents dans l'environnement, car très persistants (et le DDT est toujours utilisé dans certains pays en développement pour la lutte contre le paludisme). Une partie des pesticides utilisés se disperse dans les compartiments de l'environnement, l'air, le sol et l'eau. Différents mécanismes complexes interviennent dans ces phénomènes de dispersion, les principaux étant le transfert, la rétention dans les sols et la dégradation physique ou biologique (22). Le sol constitue donc un compartiment de stockage pour les pesticides, compartiment à partir duquel ils peuvent regagner l'air ou le milieu aquatique. Ceci est résumé dans la **figure 2**.

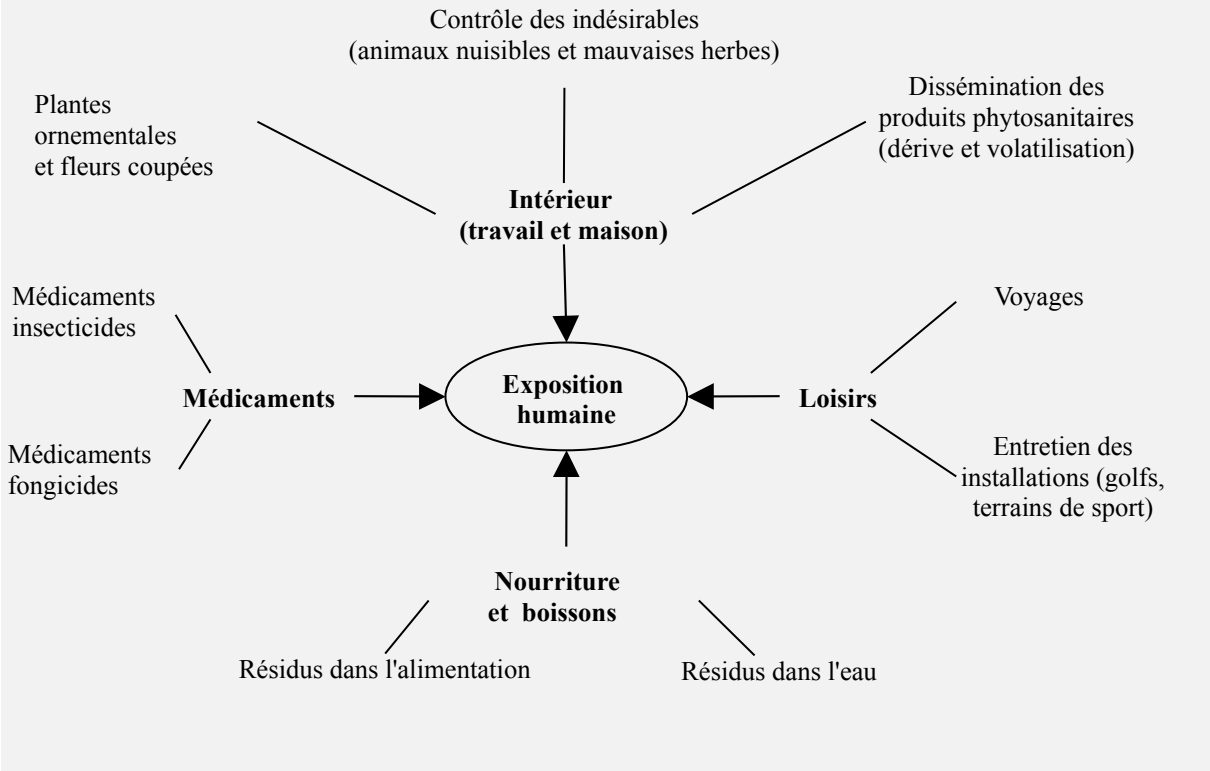


Figure 2 : Sources d'exposition aux pesticides (23)

◆ Alimentation

L'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments, l'EFSA, conduit des études européennes régulières explorant les résidus de pesticides dans les fruits et légumes frais et congelés européens, ainsi que dans les céréales destinées à l'alimentation (24). Le rapport de 2007 (29 états participants, 65717 échantillons analysés, une moyenne de 232 pesticides recherchés et 93 retrouvés) notait une augmentation de ces résidus en Europe. En effet, **42% des échantillons prélevés sont contaminés par des résidus de pesticides**, dont un pourcentage significatif de 5,1% qui sont contaminés à des taux dépassant les Limites Maximales de Résidus (LMR) permises par la loi. Par exemple, le Methomyl, pesticide connu

pour ses propriétés de PE, est retrouvé dans le raisin de table à des taux dépassant 10 fois la dose recommandée. En France, cette même étude retrouve **32,8%** des échantillons contaminés par de multiples pesticides et 7,6% des échantillons contaminés au delà des LMR, ce qui représente une augmentation des résidus cette dernière décennie (25). De plus la contamination persiste dans les aliments préparés à base de produits frais ; on retrouve même des résidus de pesticides dans les aliments pour bébés préparés à base de fruits (26). On ne retrouve pas les pesticides uniquement dans les aliments végétaux. Ainsi, le lait, les œufs et la viande contiennent des traces de pesticides persistants, comme les pesticides organochlorés, pourtant d'usage illégal depuis de nombreuses années (27).

La contamination de la population a été largement prouvée dans de nombreuses études. Il existe une variabilité en fonction des habitudes alimentaires de chacun. Par exemple, les taux de pesticides organophosphorés, comme le malathion et le chlorpyriphos, retrouvés chez les enfants nourris avec un régime classique sont significatifs, tandis qu'ils diminuent jusqu'à des taux indétectables chez les enfants nourris avec un régime « bio » (28). L'alimentation semble être la source majeure de contamination pour certains pesticides comme le malathion.

Les enfants ingèrent davantage de pesticides que les adultes par rapport au poids corporel. En effet, un enfant consomme 6 fois plus de fruits, 2 fois plus de légumes et 3 à 5 fois plus de céréales qu'un adulte (29). **L'alimentation est donc une source majeure de contamination par de très nombreux pesticides, et il existe une variabilité d'exposition en fonction des habitudes alimentaires des populations**. De plus, certains pesticides peuvent s'accumuler dans l'organisme. On en retrouve ainsi (dont des composés pourtant interdits depuis deux décennies) dans le sang des individus, et ce à des niveaux dont on sait qu'ils causent des anomalies chez les humains et les animaux (8).

- **Sols**

De nombreuses incertitudes subsistent quant au devenir des pesticides dans le sol, car il varie d'un pesticide à l'autre (propriétés physico-chimiques, biodégradabilité, adjuvants des formulations commerciales), mais aussi en fonction de la composition du sol lui-même. Il existe cependant un risque d'accumulation dans les sols et les sédiments, et de libération ultérieure à partir de ceux-ci, deux phénomènes mal connus (21). De même leur persistance (ou rémanence) dans ces milieux est probable. Leur demi-vie dans le sol varie de 20 à 100 jours, mais pour un certain nombre de pesticides étudiés, la quantité résiduelle de pesticide après un an est supérieure à 10 % de la quantité initiale. Les pesticides organochlorés sont particulièrement persistants ; la pollution des sols par le chlordécone utilisé aux Antilles de 1972 à 1993 pourrait perdurer plusieurs siècles (21).

Le sol et les sédiments constituent donc un réservoir, susceptible de contaminer d'autres compartiments de l'environnement, comme l'eau et l'air.

- **Eaux**

Une directive européenne sur l'eau impose aux États membres un réseau de contrôle et de surveillance des milieux aquatiques. Plusieurs études européennes ont évalué les taux de pesticides dans ce milieu. Contrairement aux études concernant l'air et le sol, des « limites de

qualité » européennes existent pour les teneurs en pesticides dans certaines eaux (21). Une étude réalisée par l'Institut Français de l'Environnement en 2003 et 2004 a montré que **96% des eaux de surface et 61% des eaux souterraines contenaient des résidus d'au moins 1 pesticide**. Sur environ 400 substances recherchées, 201 ont été retrouvées dans les eaux de surfaces et 123 dans les eaux souterraines. Un tiers de tous les pesticides retrouvés l'était à des concentrations supérieures au seuil recommandé pour la consommation humaine (0,1 µg/litre), et plusieurs des substances retrouvées étaient des substances interdites, des insecticides organo-chlorés (lindane, aldrine, dieldrine), ce qui indique que la contamination des eaux subsiste longtemps après les interdictions d'utilisation en raison de la persistance des composés (30). Une étude hollandaise de 2002 a étudié la contamination des eaux de pluie par certains pesticides, à différentes saisons et dans différents lieux d'activité agricole (horticulture de plantes vertes et culture de bulbes). La contamination des eaux de pluie en pesticides (carbamates, organo-phosphate et organo-chlorine) est retrouvée dans tous les échantillons prélevés et varie d'une saison à l'autre, et en fonction du type de culture pratiquée. De plus, les échantillons étudiés présentent une activité œstrogénique significative (plus élevée au printemps) qui excède les limites autorisées aux Pays-Bas pour les organismes aquatiques (NOEC *no observed effect concentration*) (31). La connaissance de la contamination de l'eau de mer est insuffisante, mais celle-ci semble exister néanmoins, notamment par les pesticides organochlorés (21).

L'eau de pluie, les eaux douces (de surface et souterraines) et l'eau de mer sont donc contaminées par les pesticides malgré la réglementation existante, en raison d'une utilisation intensive de ces produits et de la persistance de certains d'entre eux.

- **Air**

Un certain nombre d'études a été réalisé sur la contamination de l'air par les pesticides, et cette contamination est généralisée.

Les pesticides pulvérisés sur les cultures sont dispersés dans l'air et dans l'atmosphère. On estime que lors de la pulvérisation, 25 à 75% des quantités de pesticides partent dans l'atmosphère, entraînant la contamination de l'air, des brouillards et de l'eau de pluie : ce phénomène est appelé **dérive**. Une partie de la dérive se dépose sur le sol à proximité du site traité, mais une partie est susceptible d'être transportée par le vent sur de longues distances (plusieurs kilomètres). Des données sur l'utilisation des pesticides dans l'agriculture et de l'exposition qui en résulte sont disponibles. Par contre, l'exposition aux pesticides non agricoles est moins étudiée, mais elle est non négligeable. Une étude de l'INRA de Rennes a mesuré la contamination des eaux de pluie entre 1995 et 1996 : presque tous les échantillons analysés (78%) étaient contaminés et 60% d'entre eux dépassaient le taux de 0,1 µg/L (CMA : Concentration Maximale Admissible pour l'eau de distribution) (32). Une étude d'AIRPARIF sur les produits phytosanitaires dans l'air en Île-de-France a montré en 2007 la présence des pesticides dans l'air ambiant francilien en zone rurale et en zone urbaine (33). **Sur les 80 pesticides recherchés, une trentaine sont retrouvés en zone rurale et une vingtaine en zone urbaine**. Cette généralisation des pesticides dans l'air peut être expliquée par le fait que ces substances sont soumises au transport atmosphérique, mais aussi parce qu'elles sont utilisées dans les milieux urbains à des fins non agricoles (parcs, rues, lieux publics). Les substances utilisées pour l'agriculture exclusivement sont retrouvées en concentrations plus importantes en zones agricoles. Les concentrations de l'air en pesticides évoluent au cours du temps, et sont liées aux périodes de traitements des cultures (printemps

et été), mais certains composés sont retrouvés dans l'air en dehors de ces périodes de traitements, ce qui s'explique par un passage atmosphérique après l'utilisation au sol. De même, des composés interdits en tant que phytosanitaires en France sont encore retrouvés dans l'air, comme le lindane, composé organo-chloré persistant et pouvant être soumis à des transports atmosphériques à grande distance, mais aussi à une re-volatilisation à partir des sols (33). **La volatilisation est en effet une source majeure de dissémination des pesticides.**

De nombreux facteurs interviennent donc dans la dérive et dans la variabilité des concentrations de l'air en pesticides : variabilité géographique et saisonnière, méthodes d'applications, différences de volatilité des composés, persistance et dégradation (dégradation réduite à l'intérieur). De même, l'exposition des populations est variable en fonction des pays et des lieux d'habitation. Ainsi, les personnes vivant à la campagne à proximité des cultures seraient plus exposées aux pesticides que les citadins (8).

◆ Air et poussière intérieurs

La contamination de l'air et de la poussière intérieurs a plusieurs fois été démontrée au cours de ces vingt dernières années. Les pesticides qui y sont retrouvés proviennent de diverses sources : ils sont utilisés sur les animaux domestiques, dans les jardins, dans les maisons comme répulsifs ou désinfectants, mais aussi dans les produits manufacturés, puisqu'ils sont ajoutés dans les tapis, les peintures, l'ameublement et les matériaux de construction.

Les pesticides utilisés à l'extérieur (usage agricole et non agricole) peuvent également être retrouvés dans les maisons (34). Les pesticides peuvent s'accumuler sur les jouets, les tapis et dans la poussière, sources qui peuvent devenir majoritaires pour les jeunes enfants en contact plus fréquent avec le sol, et en raison de la phase orale (34). Une étude conduite par Rudel aux États-Unis en 2003 (35) sur la contamination de l'air et de la poussière intérieurs de 120 logements par des perturbateurs endocriniens, retrouve 23 composés dans l'air et 27 dans la poussière des maisons étudiées, dont des pesticides à usage restreint ou interdits depuis plusieurs années au moment de l'étude, comme l'heptachlor, le chlordane, le methoxychlor, la dieldrine ou le DDT, ce qui suggère une dégradation minime à l'intérieur des maisons. La perméthrine et le piperonyl butixide sont les deux pesticides retrouvés à plus fortes concentrations dans la poussière.

Les pesticides à usage domestique sont également une source considérable ; leur usage a été évalué par *Pesticide Action Network* au Royaume-Uni à 17 grammes par ménage en moyenne en 2001, et de grandes variabilités entre les classes sociales ont été notées (pesticides dans la maison et pour le jardin davantage utilisés dans les groupes caucasiens et plus éduqués) (36). L'exposition résidentielle semble être la source majeure d'exposition pour certains pesticides, comme les pyréthroïdes (28).

L'alimentation est donc la source majeure d'exposition aux pesticides pour la plupart d'entre eux, même si tous les compartiments de notre environnement sont largement contaminés en raison de la généralisation de l'emploi des pesticides à partir de la seconde moitié du vingtième siècle et sa « révolution verte ». Les enfants sont particulièrement

exposés. Enfin, certains pesticides ont la capacité de s'accumuler dans l'organisme. Le problème des limites actuellement admises reste entier. En effet, concernant les pesticides ayant des propriétés perturbatrices du système endocrinien, le fait que nombre d'entre eux soient actifs à très petites doses *in vivo* suggère que les LMR permises dans les aliments sont trop élevées, surtout pour les produits montrant une activité augmentée à faibles doses (8). De plus, les valeurs admises comme acceptables ont été établies sans tenir compte de l'exposition des fœtus humains, des nourrissons et des enfants, et de leur plus grande sensibilité aux perturbations hormonales. Les fœtus et les nourrissons reçoivent également de plus grosses doses en raison de la mobilisation des réserves de graisse maternelle pendant la gestation et l'allaitement, et en raison de la plus grande consommation d'aliments par rapport à leur poids corporel (8) (37) (38).

2.3.1.2 Les hormones stéroïdiennes naturelles et de synthèse

Les hormones de synthèse sont conçues spécifiquement pour agir sur le système endocrinien. Elles sont utilisées dans diverses applications, en tant que contraceptifs oraux (17-β-éthynil-œstradiol), traitements hormonaux de substitution, hormono-thérapie dans le traitement de certains cancers, et médecine vétérinaire (39). Les œstrogènes naturels sont l'œstriol, le 17-β-œstradiol et l'œstrone. Ces hormones posent un problème si elles sont rejetées dans l'environnement puis absorbées par les individus ; elles constituent alors une charge hormonale supplémentaire.

- **Eaux**

Humains et animaux, par leurs excrétions, rejettent des hormones naturelles et de synthèse, qui contaminent l'eau.

Source humaine. L'urine humaine est connue pour être une des causes principales de la contamination de l'environnement aquatique par des hormones naturelles (œstrogènes et androgènes) et de synthèse, l'efficacité des techniques de traitement des eaux étant insuffisante (40). Le Bureau Central Hollandais de Statistiques a estimé la part d'éthynil-œstradiol rejeté par la population des Pays-Bas à 1 % des rejets totaux humains en œstrogènes (39). Cette hormone est généralement retrouvée à des taux plus faibles que les hormones naturelles dans les eaux de surface dans les différentes études réalisées (citées dans (39)). La contribution d'éthynil-œstradiol dans les eaux de boissons est plus faible que les œstrogènes naturels contenus dans l'alimentation (phyto-œstrogènes) et que les œstrogènes naturels humains, et ceci même si l'on considère la puissance relative des différentes hormones (39).

Source animale. Le bétail rejette les mêmes hormones naturelles que les humains (œstriol, le 17-β-œstradiol et l'œstrone) dans les urines et les fèces. La prescription d'œstrogènes vétérinaires est beaucoup plus importante que la prescription de contraception orale humaine. En revanche, la contribution relative des hormones naturelles et de synthèse dans l'excrétion totale d'œstrogènes est peu étudiée (39). Un nombre croissant d'études montre des niveaux élevés d'œstrogènes naturels dans les eaux souterraines et de surfaces en aval des fermes et des terres agricoles (39). La contamination a lieu si les effluents ne sont pas traités – d'autant plus dans les élevages intensifs – mais aussi lorsque le fumier est utilisé comme

fertilisant, ou également par ruissellement de la pluie sur les rejets animaux (39). Les différentes études agricoles sur le sujet indiquent que les effluents du bétail sont une source significative d'œstrogènes naturels dans les eaux et qu'ils peuvent se retrouver dans l'eau de boisson (39).

Une étude récente sur la contamination de l'environnement aquatique hollandais par des œstrogènes et xéno-œstrogènes (41) a montré que des hormones étaient retrouvées dans les différents sites analysés (eaux de surface et rivières, eaux de pluie, eaux usées non traitées, effluents des décharges, eaux traitées, eaux des polders, zones d'élevage, fumier de bovins), au moins à de faibles concentrations. Les hormones stéroïdiennes naturelles et de synthèse étaient présentes à des taux assez hauts pour causer des effets œstrogéniques sur les poissons, ces hormones étant biologiquement très actives. L'élevage des bovins semble être notamment une source importante d'hormones naturelles (en particulier d'œstrone) pour l'environnement aquatique (41). Plusieurs études ont retrouvé de l'éthynil-œstradiol dans les eaux de surface, ce qui suscite une inquiétude quant à la contamination des eaux de boisson (39). Peu d'études concernent la contamination des eaux de boisson par les hormones de synthèse. Le rapport du *UK Environment Agency* après une revue de la littérature disponible (Europe, États-Unis et Japon), à l'exception d'une étude allemande, conclut que l'éthynil-œstradiol et les stéroïdes naturels ne sont pas détectés dans les eaux de boissons au-dessus de 0,3ng/L (42). La **figure 3** schématise la contamination de l'eau notamment par les œstrogènes naturels et artificiels.

Les autres sources d'exposition pour ces composés sont peu étudiées, mais il est indéniable que l'eau constitue une source non négligeable d'hormones naturelles et de synthèse, substances qui s'ajoutent aux autres molécules actives à action hormonale potentiellement contaminantes des organismes vivants.

2.3.1.3 Les phyto-œstrogènes

Les phyto-œstrogènes sont des hormones naturellement présentes dans certaines plantes ; ils ont une activité semblable à celles des œstrogènes, une fois présentes dans l'organisme humain. Ces composés sont similaires dans leur structure et/ou leur action aux œstrogènes des mammifères. Pour les humains ce sont des xéno-œstrogènes, qui ne s'accumulent pas dans l'organisme ; ils sont rapidement métabolisés, et leur puissance est inférieure à celle du 17-β-œstradiol (de 10^4 à 10^5 moins puissants que le 17-β-œstradiol) (39). On peut toutefois évoquer le problème d'une exposition importante à ces substances et le problème des risques associés à cette consommation. L'existence de telles substances œstrogéno-mimétiques contenues dans les plantes a été comprise dans les années 1940. Plusieurs problèmes de fertilité ont en effet été notés chez des moutons se nourrissant de trèfle violet, en raison des isoflavones contenus dans la plante (43).

La source principale en phyto-œstrogènes pour les humains est l'alimentation. Quatre classes de phyto-œstrogènes existent : ce sont les isoflavonoïdes, les lignanes, les stilbènes et les coumestans (44).

◆ Alimentation

Les isoflavonoïdes, dont le genistein et le daidzein qui sont les plus étudiés, sont contenus dans les légumes. La source majoritaire d'isoflavonoïdes dans l'alimentation est le soja et les aliments à base de soja (laits infantiles à base de soja, lait de soja, graines de soja, tofu) (44). Pour les stilbènes, la source principale est le resveratrol dans le vin rouge (contenu dans la peau du raisin) et les cacahuètes. Le secoisolariciresinol et le matairesinol sont deux lignanes qui n'ont pas d'activité œstrogénique mais qui sont convertis dans l'organisme des mammifères en des composés œstrogéniques (enterodiol et enterolactone respectivement). Ils sont retrouvés en très grande quantité dans les graines de lin, les céréales et le pain, les légumes et fruits (canneberges et framboises), le thé (44). Certains légumes contiennent de petites quantités de coumestrol, les coumestans ayant une activité oestrogénique démontrée, comme les épinards et le brocoli. Le soja et le trèfle en contiennent en plus grandes concentrations (44).

C'est le lin et autres graines oléagineuses qui contiennent la plus grande quantité totale de phyto-œstrogènes, puis le soja et le tofu. De plus des phyto-œstrogènes sont retrouvés dans la viande, puisque le bétail en ingère (45). On en retrouve également dans le lait de vache, à des concentrations moindres que dans les produits à base de soja ou les laits infantiles au soja, mais néanmoins non négligeables (46). Les concentrations retrouvées dans le lait dépendent du régime des vaches (consommation plus importante de végétaux dont du soja dans l'agriculture biologique) (46). Cette source semble mineure mais elle doit être considérée étant donné la plus grande sensibilité de populations de jeunes enfants dont l'alimentation est composée en majorité de lait et produits laitiers.

Les phyto-œstrogènes sont retrouvés dans l'urine humaine à des concentrations qui dépendent de l'alimentation. Il existe des variations en fonction des régimes et des habitudes alimentaires (grande consommation de soja en Asie par exemple). Il faut noter également que les phyto-œstrogènes passent dans le sang fœtal pendant la grossesse. Plusieurs études ont démontré la présence de phyto-œstrogènes dans le sang fœtal et le liquide amniotique à des concentrations significatives (47) (48).

◆ Eaux

Les phyto-œstrogènes peuvent également être excrétés par les humains et le bétail puisque leur alimentation en contient. Leur excrétion dans l'environnement est peu étudiée, et on sait peu de choses quant à leur contribution potentielle à la surcharge en œstrogènes dans l'eau (39). La contamination des eaux de surface pour les composés œstrogéniques naturels et chimiques est résumée dans la **figure 3**. Dans certains endroits les phyto-œstrogènes peuvent y contribuer, notamment à proximité des industries utilisant de grandes quantités de soja ou fabriquant du bio-carburant, dans de petites villes où les implantations pour le traitement des eaux ne peuvent supprimer ces composés (39).

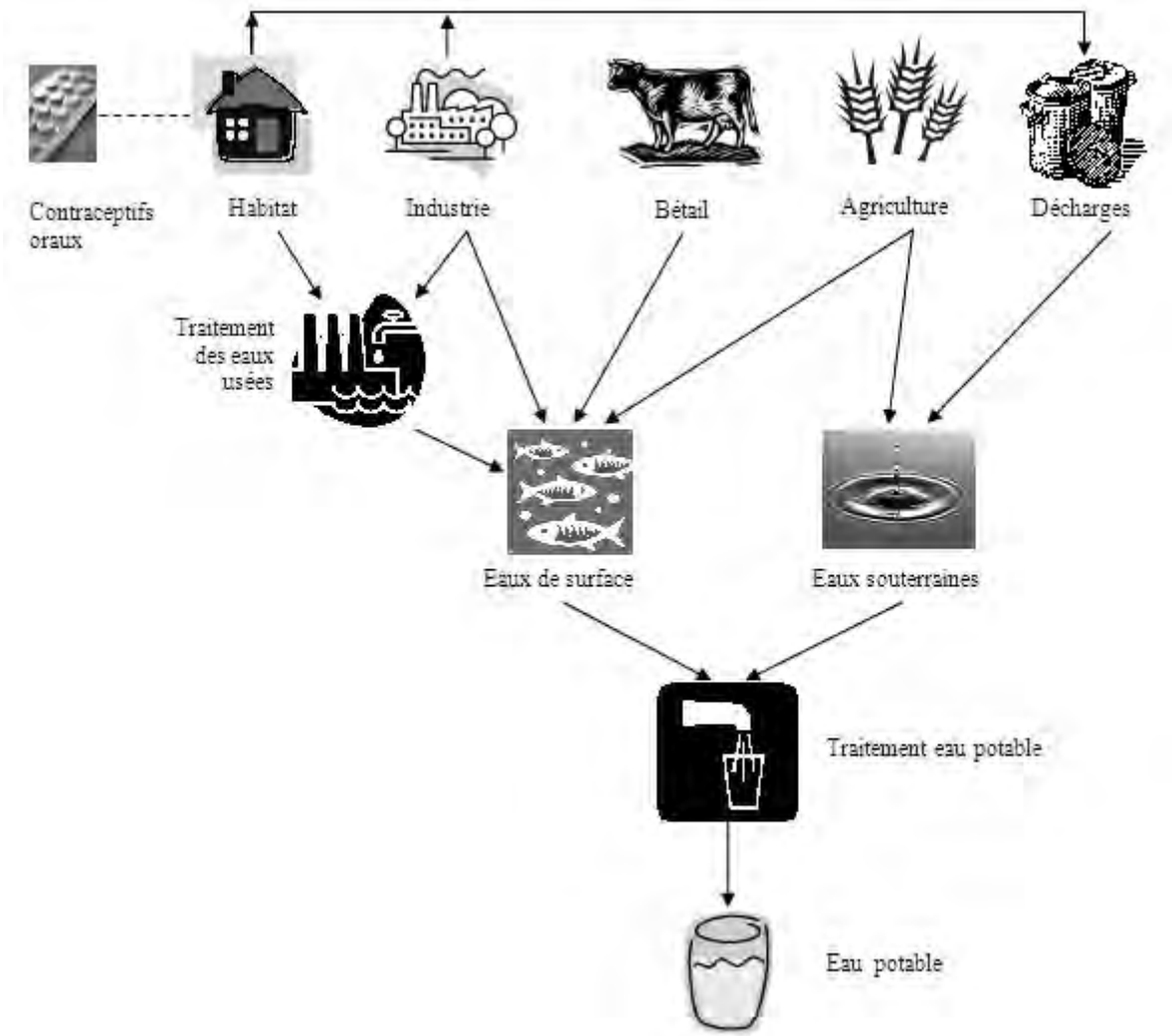


Figure 3 : Provenance des xéno-œstrogènes naturels et artificiels retrouvés dans l'eau de boisson (39)

2.3.1.4 Les produits de combustion : les dioxines et les furanes

Les « dioxines » sont des dérivés du benzène, hydrocarbure aromatique, et rassemblent deux familles de composés : les polychlorodibenzo-*para*-dioxines (PCDD) et les polychlorodibenzo-furanes (PCDF). Il existe 75 congénères de PCDD – parmi lesquels le 2,3,7,8-TCDD, dite dioxine de Seveso – et 135 congénères de PCDF (49). Les émissions de PCDD et PCDF étaient estimées par les Nations Unies en 1999 à 10.500 g TEQ/an pour l'Amérique du Nord, l'Europe, l'Australie et le Japon (TEQ signifiant *toxic equivalent quantities*, le plus toxique des congénères, le TCDD, étant côté à 1.0). En France, les chiffres étaient de 863 g TEQ/an (50). Historiquement, c'est en 1968 que la toxicité des PCDF (et des PCB) est démontrée au Japon, lors de l'empoisonnement accidentel de plusieurs milliers de Japonais par de l'huile de riz contaminée (maladie de Yusho), alors que dans le même temps, des effets toxiques étaient constatés sur les poissons, les oiseaux et les mammifères (49). Plusieurs effets adverses des dioxines ont été identifiés chez les humains : cancérogénicité avec augmentation notamment du risque de lymphomes, myélomes, sarcomes des tissus mous, atteintes dermatologiques (chloracné), anomalies des enzymes hépatiques, effets

neurologiques, effets cardiovasculaires, et perturbations endocriniennes (altération du taux d'hormones de la reproduction, modification du *sex ratio* – Seveso – de la fonction thyroïdienne et du système immunitaire) (49).

Ces composés n'ont jamais été produits intentionnellement, ils sont libérés dans l'environnement au cours de processus naturels ou de procédés thermiques en rapport avec les activités humaines. Aujourd'hui ce sont principalement les activités industrielles qui produisent des dioxines : incinération de déchets domestiques, métallurgie et sidérurgie (49). Les efforts pour la réduction des émissions de dioxines cette dernière décennie a permis une baisse importante de l'exposition humaine, mais leur présence dans l'environnement (notamment dans les sédiments et le sol), résultant d'activités antérieures, persiste et entraîne la contamination de la chaîne alimentaire. L'alimentation est la source majeure d'exposition pour la population humaine (49). Les PCDD et PCDF sont fortement absorbés dans les particules d'air, d'eau et du sol, et sont persistants dans l'environnement. Ce sont des composés peu volatils, ce qui rend négligeable leur dispersion sous forme gazeuse, même si leur dispersion par voie aérienne est possible en cas d'absorption de ces composés dans des particules. Les dioxines sont par ailleurs hydrophobes, donc peu solubles dans l'eau et leur lipophilie permet à ces composés organochlorés de traverser les membranes cellulaires et de s'accumuler dans les organismes vivants, notamment dans les tissus adipeux. Il sont peu biodégradables (49) et sont classés parmi les « polluants organiques persistants* » (POP).

Toute combustion en présence d'hydrogène, d'oxygène, de carbone et de chlore est génératrice de dioxines (14). Les dioxines sont produites lors de la plupart des processus de combustion (feu, éruption volcanique), et donc lors de processus industriels comme l'incinération, la métallurgie ; mais elles sont également produites involontairement au cours de la synthèse de dérivés aromatiques chlorés. Les niveaux de production sont difficiles à évaluer, car très variables ; ils dépendent en effet de différents facteurs comme le type de combustible, la qualité de la combustion et la température. La source majoritaire de production des dioxines est anthropogénique (49). L'étude des sédiments de la mer Baltique en 1995 a montré que les sédiments datant de plus de cent ans contenaient dix fois moins de dioxines que les sédiments récents, ce qui indique que les sources naturelles sont largement minoritaires (49). Les **sources dites primaires** (dioxines formées lors de processus de combustion, industriels ou naturels) peuvent être transférées vers d'autres substrats et entrer dans l'environnement ; les **sources secondaires** (boues, sols et sédiments) (50) Ces sources sont résumées dans la **figure 4**.

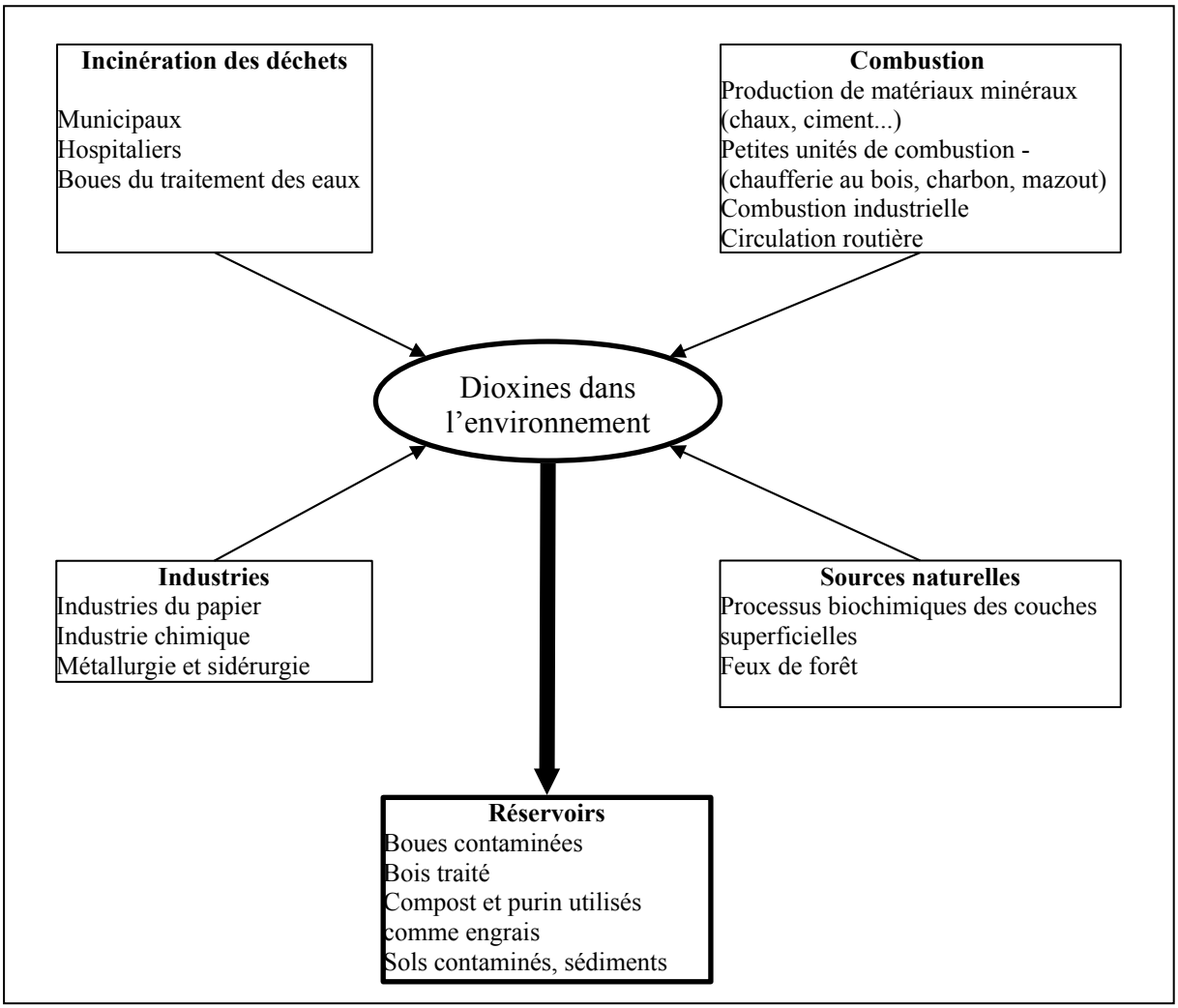


Figure 4 : Sources primaires et secondaires des dioxines dans l'environnement (51)

◆ Sources primaires

Sources naturelles. La présence naturelle des dioxines dans l'environnement est liée aux phénomènes de combustion du bois essentiellement et à des réactions de chloration des substances humides dans la couche superficielle du sol, dont le compost, les sédiments lacustres salins (49). Ces sources naturelles sont peu quantifiées, mais elles semblent minimes.

Sources anthropogéniques. Les dioxines sont des sous-produits des procédés industriels. Leurs sources sont nombreuses et liées à l'industrie du chlore et des produits chlorés (traitement du bois, pesticides, production de PVC, industrie de la pâte à papier), aux industries métallurgiques et sidérurgiques (production de magnésium par exemple), combustion du charbon et du fuel, incinération des déchets (ménagers, industriels, hospitaliers). Sont à noter également les sources accidentelles comme les incendies (les feux de forêt en zone côtière surtout, où le bois contient du chlorure de sodium). Le rejet d'effluents de papeteries utilisant le chlore constitue une source importante de dioxines pour le milieu aquatique (49). Selon le rapport des Nations Unies en 1999, c'est l'incinération des

déchets qui est responsable de 50 % des émissions en PCDD et PCDF en Europe. Cependant peu d'inventaires des émissions existent à l'échelle mondiale, ils ne concernent en général que les émissions atmosphériques. Peu de données existent sur l'Asie, l'Amérique Centrale et l'Amérique du sud (50). En effet, l'analyse quantitative des PCDD et PCDF dans une matrice de l'environnement nécessite une série d'opérations compliquées et coûteuses, ce qui explique la pauvreté des données existantes ou de programme de surveillance (52).

De ces différentes sources d'émission résulte une contamination en PCDD et PCDF de tous les compartiments de l'environnement : l'air, les sols et les sédiments (contamination dépendant des sources de pollution, qui s'effectue par dépôt de particules atmosphériques pour le sol et contamination par les effluents papetiers, notamment pour les sédiments), les boues d'épandage et composts, les végétaux (essentiellement par le dépôt atmosphérique mais aussi par pénétration par les racines) et les animaux en contact avec cet environnement contaminé (49). L'OMS recommande un seuil maximal d'exposition pour la population -TDI- de 1 à 4 pg I-TEQ/kg de poids corporel/jour (I-TEQ pour *international toxic equivalent quantities*, le plus toxique des congénères, le TCDD, étant côté à 1.0) (51).

L'exposition moyenne de la population française aux dioxines est estimée à 1,3 pg I-TEQ/kg de poids corporel/jour (14).

◆ Sources secondaires : sources d'exposition humaine

L'air et l'eau de boisson. L'air est contaminé par les activités humaines. Sa contamination observe une grande variabilité territoriale. Sur des sites industriels et urbains européens fortement contaminés, les taux en 1999 varient entre 350 et 1600 fg/m³. En comparaison, dans les zones rurales testées , les valeurs varient entre 1 et 70 fg/m³ (49). Cependant, l'absorption par inhalation d'air ou de particules contaminées est considérée comme négligeable (52) de l'ordre de 4pg/personne par jour (concentrations en PCDD et PCDF de l'air ambiant européen de 0,1 pg/m³). L'eau de boisson est considérée comme source d'exposition infime, avec des niveaux de contamination de l'eau de l'ordre de 0,003 pg/litre, et une absorption de 0,005 pg/personne/jour pour une consommation d'1,5 litre d'eau par jour .

Objets d'usage courants. Les produits contenant certains composés chimiques dont la synthèse produit des PCDD et PCDF, sont aussi contaminés : certains bois traités avec du pentachlorophénol ou d'autre préservateurs chlorés, fluides dans les installations électriques à base de PCB, produits traités au pentachlorophénol (articles textiles, cuirs, produits en liège), certains papiers.

L'alimentation. La principale source d'exposition humaine est l'alimentation (**plus de 90%**). Les dioxines contaminent de nombreux aliments : lait et produits laitiers, viande, végétaux (céréales, fruits, légumes), poissons, œufs, certaines matières grasses (huiles, graisses). Depuis les années soixante-dix de nombreuses mesures d'interdiction et de restriction ont été prises afin de limiter la production de dioxines (notamment des réglementations pour la combustion des déchets ménagers et industriels, avec des normes pour les rejets atmosphériques, aqueux ou solides) (14). Ainsi les niveaux de contamination ont diminué. Mais la pollution antérieure a créé des réservoirs de pollution, notamment dans les sols et les sédiments (49). Les dioxines observent un processus de bioconcentration et de

bioamplification dans la chaîne alimentaire, ce qui induit une exposition en bout de chaîne, notamment pour l'homme. La contamination du bétail se fait par ingestion d'aliments contaminés par la terre. La part des différents aliments varie en fonction des régimes alimentaires. Une étude américaine de 2005 sur les sources de dioxines dans l'alimentation estime la contribution des différents types d'aliments ainsi :

- viande 32,2%
- produits laitiers 16,4%
- volailles 6,3%
- œufs 2,4%
- poissons 5,8%
- huiles/graisses 1,5%
- fruits et légumes 10,8%
- autres 24,6% (54)

En Europe, d'après le rapport du Conseil Européen, la part du lait et des produits laitiers dans la contamination totale par l'alimentation est comprise entre 25 et 45%, la viande et les produits carnés 25%. Le poisson représenterait jusqu'à 60% pour les populations de la Baltique. Enfin, l'apport en PCDD et PCDF des légumes et fruits est très faible (du fait de leur faible teneur en matières grasse), de l'ordre de 5%. Les données françaises sont représentées dans la **figure 5**, d'après les données de l'Afssa. **Dans les pays européens**, l'apport total est compris entre 70 et 350 pg I-TEQ/personne/jour, soit un apport journalier de **1 à 5 pg I-TEQ/kg/j pour les adultes** et de **3 à 12 pg I-TEQ/personne/jour chez les jeunes enfants** (52). Il existe de plus une accumulation des dioxines dans les tissus avec l'âge.

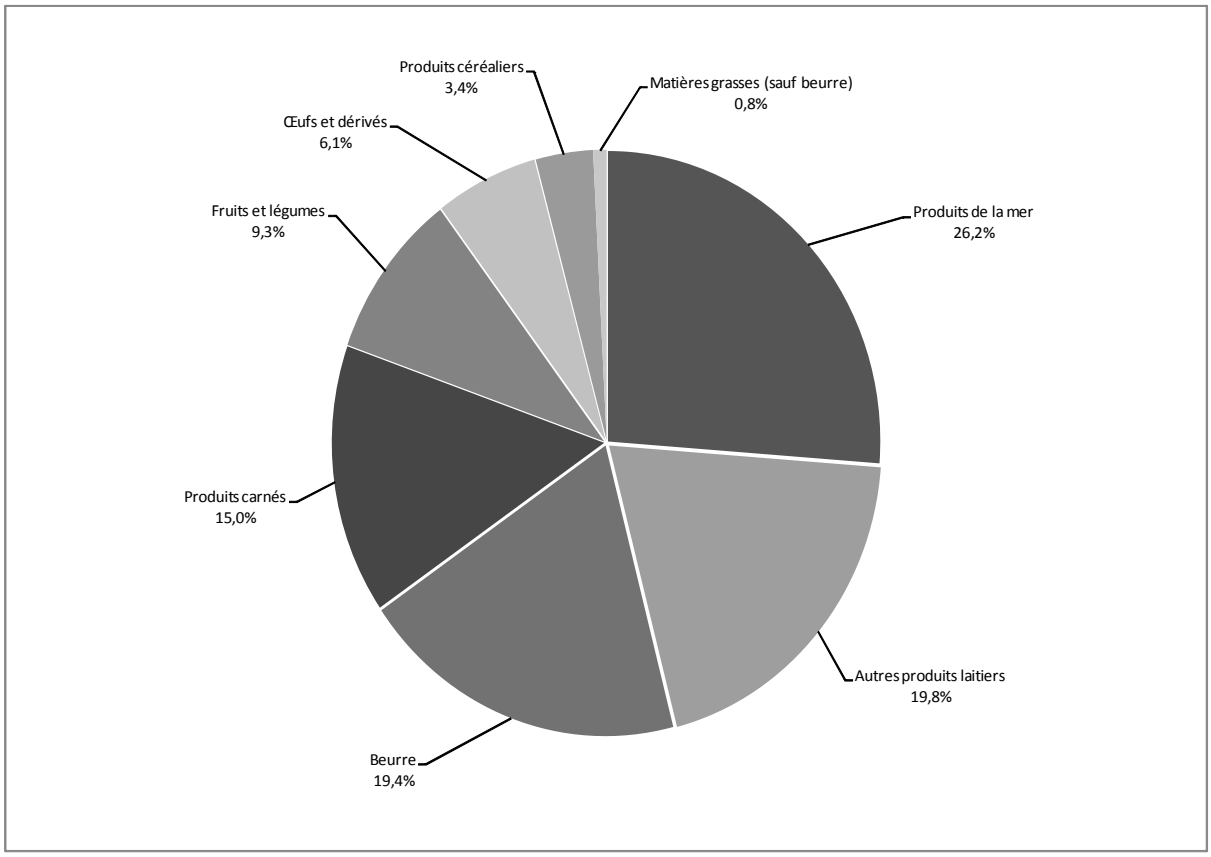


Figure 5 : Contribution des différents aliments à l'exposition aux dioxines (d'après Afssa, 2000 (49))

Le lait de vache et le lait maternel. Dans le lait de vache, les valeurs de contamination en dioxines varient entre 1 pg TEQ/gramme de matière grasse à 20 pg TEQ/g de matière grasse en France. Des valeurs extrêmes de 69 pg TEQ/g de matière grasse en Autriche sur des zones notablement contaminées ont été rapportées (49). La part du lait et des produits laitiers représente comme souligné plus haut entre 25 et 45% de l'absorption totale. Mais il est évident que les enfants, grands consommateurs de lait, seront plus exposés. La teneur en PCDD et PCDF du lait humain a été mesurée dans plusieurs pays européens, et les valeurs varient entre 9 et 67 pg I-TEQ/g de matière grasse. On estime donc qu'un **bébé nourri au sein** absorbe entre **27 et 418 pg I-TEQ/kg/jour** de PCDD/PCDF (52), valeurs supérieures au TDI admis. Le rapport de l'Inserm avance des valeurs d'exposition de l'**enfant nourri au sein** en France comparables, soit **70 pg I-TEQ/kg/jour** (niveau maximum car la concentration n'est pas constante ; elle diminue de 12% par mois et avec le nombre d'enfants). Les valeurs relevées dans le lait sont plus faibles en région rurale qu'en milieu industriel, et les valeurs ont diminué au cours des deux dernières décennies (49). Les enfants nourris au sein sont la population la plus fortement exposée aux dioxines. **Sur les 25 premières années de vie, un allaitement de 6 mois représente 12% de l'apport total en dioxines** (49). Cependant, les bénéfices de l'allaitement ne sont pas remis en cause pour le moment.

La principale source d'exposition de l'espèce humaine aux dioxines est l'alimentation, et même si les niveaux de contamination ont diminué en trente ans grâce à la réglementation, la population reste exposée à ces toxiques, en raison de réservoirs de pollution et des phénomènes de bioconcentration et bioaccumulation dans la chaîne alimentaire. La contamination des nourrissons par le lait, surtout le lait maternel, doit être considérée avec vigilance.

2.3.1.5 Les plastifiants et plastiques : les phtalates et le bisphénol A

La matière plastique* synthétique a été généralisée au cours des cinquante dernières années. Les plastiques artificiels couvrent une gamme très étendue de matériaux polymères et sont composés d'un polymère auquel on ajoute des plastifiants, des additifs et des adjuvants. Les premiers polymères synthétiques industriels sont nés avec le vingtième siècle, puis ont été développés largement au cours et après la Seconde Guerre Mondiale. Depuis, leur nombre s'est considérablement accru, ainsi que leurs usages, en raison de leurs propriétés intéressantes (transparence, résistance aux chocs) ; ils occupent désormais notre espace quotidien. Ces plastiques ont longtemps été considérés comme des matières inertes. On sait aujourd'hui que certains d'entre eux libèrent des composés potentiellement toxiques.

Parmi les plastifiants, les phtalates et le bisphénol A ont retenu notre attention en raison de leur large utilisation et des soupçons de toxicité qui ont suscité de nombreuses recherches scientifiques au cours de ces vingt dernières années. Les polémiques qu'ils inspirent ne peuvent plus être ignorées aujourd'hui.

Les phtalates

L'industrie du plastique génère de nombreux composés chimiques. Les phtalates sont produits à 3 millions de tonnes par an dans le monde (55), 1 million de tonnes en Europe, dont 900 000 tonnes utilisées comme plastifiants du PVC (56). Les phtalates sont donc largement produits et peuvent être libérés dans l'environnement par les produits les contenant, lors de leur production industrielle, lors de leur utilisation et lors de leur élimination (57). L'utilisation des différents types de phtalates dépend surtout de leur poids moléculaire. Les phtalates de haut poids moléculaire comme le di-2-éthylhexyle phtalate (DEHP), le di-isononyl phtalate (DiNP) et le di-isodecyle phtalate (DiDP) sont les phtalates produits en plus grandes quantités et sont utilisés dans les matériaux de construction, les vêtements et les meubles (58). Ils sont utilisés pour apporter flexibilité et élasticité au PVC. Les phtalates de bas poids moléculaire comme le diéthyle phtalate (DEP), le diméthyle phtalate (DMP) et le dibutyle phtalate (DBP) sont utilisés comme solvants et adhésifs, dans les cires, encres, cosmétiques, insecticides et produits pharmaceutiques (57). Les phtalates ne sont pas liés de façon covalente aux matrices des produits fabriqués et peuvent donc être libérés facilement ; ils peuvent migrer ou s'évaporer (57). En raison de leur utilisation très répandue dans la fabrication de nombreux objets d'usage courant, ils sont omniprésents dans l'environnement, et les humains comme les animaux sauvages y sont fréquemment exposés. Le **tableau 3** décrit les principaux phtalates et leurs utilisations.

Phtalate de	Sigle	Exemples d'utilisations. Sources potentielles d'exposition
di-2-éthylhexyle	DEHP	Parfums, produits flexibles en PVC (rideaux de douche, tuyau d'arrosage, couches, jouets, chaussures, imperméables, emballages alimentaires dont contenant et pellicule plastique, sacs pour unités de sang, cathéters, tubulure pour soluté, gants, etc)
dibutyle	DBP	Parfums, déodorants, laques pour cheveux, vernis à ongle, encres pour imprimantes, insecticides, revêtements de médicaments
diéthyle	DEP	Parfums, déodorants, gels, mousses, laques pour cheveux, shampoings, savons, vernis à ongle, lotions pour le corps, insecticides, revêtements de médicaments
benzylbutyle	BBP	Parfums, laques pour cheveux, adhésifs et colles, revêtements à plancher en vinyle
di-isononyle	DINP	Jouets pour enfants, revêtements à plancher en vinyle, gants, pailles, emballages alimentaires
di-isodecyle	DIDP	Produits en PVC, assouplissants dans les encres, peintures et vernis
di-cyclohexyle	DCHP	Laboratoires de recherche
di-n-octyle	DNOP	Produits flexibles à base de plastique, jouets pour enfants
diméthyle	DMP	Déodorants
polyéthylène téréphtalate ou *polyester*	PET	Bouteilles recyclables, cartes, rembourrages de peluches, fibres textiles dites polaires, emballages alimentaires, plastie ligamentaire

Tableau 3 : Description des principaux phtalates (57)

Les différentes sources d'exposition aux phtalates pour les enfants sont les objets courants en plastique contenant du PVC, les cosmétiques, la nourriture et les emballages

alimentaires, l'air et la poussière intérieurs, et les dispositifs médicaux en PVC pour les populations hospitalisées (57).

◆ Air et poussière intérieurs/domestiques

Les phtalates étant largement utilisés, ils sont omniprésents dans l'air intérieur et la poussière, ce qui induit une source d'exposition significative pour les jeunes enfants, car ils passent la plupart de leur temps à l'intérieur des maisons (57). L'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI), estime que nous passons en moyenne 22 heures sur 24 en espace clos ou semi-clos (logements, lieux de travail, écoles, crèches, espaces de loisirs, commerces, transports,...). Dans les différentes études sur l'environnement intérieur, les concentrations en phtalates varient cependant beaucoup. Les variations existent également d'un pays à l'autre. Les sources potentielles sont les désodorisants, les cosmétiques, les revêtements de sol en vinyle et autres matériaux de construction (57). De plus, les concentrations en phtalates dans l'air intérieur sont plus importantes que dans l'air extérieur (34). Une étude allemande (59) sur la contamination de l'air et de la poussière dans 59 appartements et 74 jardins d'enfants à Berlin, sur deux ans (2000 et 2001) révèle des concentrations en DEP, DBP, DMP, DEHP et BzBP dans presque tous les échantillons. Le **DBP** a été détecté en plus grande concentration dans l'**air** des 74 jardins d'enfants étudiés, avec une moyenne de 1188 ng/m³ (la plus haute concentration détectée était de 2395 ng/m³). Le DBP est plus volatil, en raison de son faible poids moléculaire. Dans plusieurs études mesurant les concentrations de phtalates dans les **poussières** de maison, c'est le **DEHP** (moins volatil) qui est retrouvé en plus grande quantité (57). Les concentrations en DEHP sont plus importantes dans les bâtiments de construction récente, avec des revêtements de sols, carrelage et moquette en PVC (59). Mais peu d'études ont retrouvé des corrélations entre les concentrations en phtalates mesurées et des objets ou des activités particulières (34).

◆ Cosmétiques et produits de toilette

Ces dernières années, plusieurs organisations à but non lucratif dont *Health Care without Harm* et *Environmental Working Group* ont testé des produits de toilette pour connaître leur contenance en phtalates. Ces organisations ont trouvé des **concentrations mesurables en phtalates dans environ 72 % des produits testés** dont gels et sprays coiffants, déodorants, parfums. DBP, BBzP, DEHP, DMP et DEP ont été retrouvés dans ces produits et DEP était présent dans 71% d'entre eux. DEP et DBP sont les phtalates utilisés le plus couramment dans les constituants des produits cosmétiques. Ils sont utilisés comme plastifiants et dans de nombreux parfums qui entrent dans la composition de ces produits (57). De même, Duty et son équipe ont étudié les cosmétiques comme source potentielle de phtalates chez les adultes : l'utilisation de produits de soins (après-rasage, lotion, produits de soins pour les cheveux) dans les deux jours précédents le dosage urinaire était corrélé à d'importantes concentrations urinaires en phtalates (MEP, MBP, MbzP, et le MEHP métabolite urinaire de DEHP) (60). Il existe peu d'études spécifiques sur les composants des produits cosmétiques pour enfants, mais il est probable qu'ils aient les mêmes compositions en phtalates, comme le montre une étude récente qui suggère que des lotions pour bébé, des shampoings et du talc contiennent des phtalates (57). **DEP est le phtalate retrouvé en plus grande quantité dans les échantillons d'urines des populations** : un ordre de grandeur de plus que DEHP et DBP. DEP est retrouvé dans bon nombre de cosmétiques et produits de soins, et dans l'urine des adultes et des enfants utilisant ces produits (57) (61). L'étude européenne de Wormuth en 2006 retrouve que **80 % de l'exposition au DEP est due à**

l'application de produits de soins (parfums, après-rasage, déodorants, crèmes) et ce dans les différents groupes d'âge étudiés (nouveaux-nés, enfants, adolescents, hommes et femmes) (62). De même, l'exposition au DEP et DBP est corrélée dans une autre étude au nombre de produits de soins pour bébés utilisés (lotions, crèmes, poudres) (63).

◆ Matériel médical

Le matériel médical contenant du PVC est susceptible d'être une source de contamination aux phtalates. **En effet, les enfants hospitalisés, notamment les nouveaux-nés hospitalisés en soins intensifs néonataux sont susceptibles d'être exposés de façon importante à travers le matériel en PVC** : cathéters intraveineux, sondes d'intubation, membrane d'oxygénation extracorporelle, gants, sondes nasogastriques, poches pour produits IV, etc... Les chocs thermiques augmentent la migration des phtalates vers le sang et les corps nutritifs gras (exemple des poches de sang qui sont successivement chauffées et refroidies pour permettre leur conservation) (56). **Ce matériel peut contenir entre 20 et 40 % de DEHP.** La Commission Européenne a également évalué l'exposition au DEHP de la population générale et des patients au cours de procédures médicales en 2008 (56) : elle estimait à 3000 tonnes la quantité de PVC plastifié utilisé pour des applications médicales en Europe. Plus de 95% de ce PVC est utilisé comme PVC souple pour les poches, les tubes et cathéters flexibles, les gants médicaux. La concentration du PVC en DEHP est évaluée à 30%.

◆ Produits pharmaceutiques

Les phtalates de bas poids moléculaire, DEP et DBP, sont utilisés dans les enrobages pharmaceutiques, dont les enrobages permettant une libération prolongée des principes actifs. Hauser et son équipe ont étudié les échantillons urinaires de 8000 patients et ont montré que la consommation de certains médicaments contenant du DEP et du DBP pouvaient être une source importante d'exposition aux phtalates (64) (65). **Mais cette source potentielle est encore peu étudiée.** On peut cependant s'inquiéter des conséquences qu'une telle exposition supplémentaire pourrait avoir sur des populations sensibles comme les femmes enceintes et les enfants. D'autant plus que la liste exhaustive des médicaments dont les galéniques contiennent des phtalates, n'est pas connue.

◆ Jouets, pâte à modeler

Il a également été démontré que plusieurs pâtes à modeler synthétiques contenant du PVC, relarguent dans l'air, après utilisation, du DEHP, et sont responsables d'une exposition significative par inhalation (66). Certains jouets et articles de puériculture en PVC contiennent des phtalates (jouets pour le bain, biberons, sucettes) et peuvent être source d'exposition pour les enfants (DEHP, DBP, DEP). **En France, le DEHP, le DBP, le BBP ont été interdits dans la fabrication des jouets pour enfants de moins de 3 ans et les articles de puériculture en PVC souple.** Trois autres phtalates sont également interdits mais uniquement dans la fabrication des jouets pouvant être mis en bouche (directive 2005/84/CE) (67). De nombreux produits (tétines et biberons) sont aujourd'hui fabriqués en latex et silicone et ne contiennent donc plus de phtalates. Cependant, une étude récente menée à la veille de Noël 2009 par l'équipe de 60 Millions de Consommateurs, recherchait la présence de toxiques dans des jouets en vente en France à cette période (68). Sur les vingt-cinq articles en plastiques testés, neuf contiennent un ou plusieurs phtalates à des concentrations supérieures à 0,1%. Dans quatre cas, il s'agit de DEHP, phtalate pourtant interdit dans les jouets quand il

dépasse 0,1% de la masse plastifiée du jouet. Les autres phtalates détectés, le DNOP, le DINP et le DIDP, sont interdits au-delà de 0,1% mais seulement pour les jouets pour enfants de moins de 3 ans et pour les articles qui peuvent être mis à la bouche comme les dînettes ; ils ont été détectés dans des articles pour enfants plus âgés. L'étude de Wormuth souligne que le DINP est de plus en plus utilisé, car il remplace le DEHP dans de nombreuses applications. Les jouets en plastique sont la principale source de DINP pour les jeunes enfants (62).

- **Alimentation**

L'étude de Wormuth en 2006 tente de définir les sources d'exposition des Européens à huit phtalates fréquemment utilisés. Même si la contribution relative des différentes sources n'est pas connue (utilisation de produits de consommation courante, air et poussière intérieurs, cosmétiques, nourriture consommée – large échantillon – dont lait maternel et lait en poudre), **l'alimentation semble être la source majoritaire de l'exposition au DIBP, DBP, au BzBP et DEHP** (62). Les aliments, le lait (dont le lait maternel) et l'eau de boisson peuvent contenir des phtalates. Les phtalates peuvent aussi être présents dans l'alimentation **à cause des emballages alimentaires d'où ils migrent** (dont les encres et les adhésifs) (62) , **migration favorisée par une composition en graisse plus importante des aliments contenus dans les emballages** (69). Il est cependant compliqué d'évaluer la part de la migration des contaminants depuis l'emballage dans les concentrations totales retrouvées dans les aliments.

Il est important de considérer tout particulièrement l'exposition des enfants par l'intermédiaire de la consommation de lait maternel, lait en poudre et lait de vache. **La source alimentaire principale en DEHP pour les nourrissons est le lait (maternel et laits infantiles), et pour les enfants plus grands la consommation de laitages** (70). Le DEHP, phtalate très lipophile, est retrouvé dans le lait de vache et dans les préparations de lait infantiles, ainsi que son principal métabolite, le MEHP (57). Une étude norvégienne de 2005 analyse la composition du lait maternel de 36 mères en bonne santé et détecte plusieurs phtalates dans les échantillons. C'est le MEHP qui est retrouvé en plus grande quantité, ainsi que le MBP et le MNP. Le DEHP et le MBP sont aussi majoritaires dans les échantillons de lait infantiles et de lait de vache (71). L'utilisation de tire-lait en plastique est également source de phtalates (MEP et MBP) (71). **La contamination du lait maternel par les phtalates suggère donc que l'exposition de la mère est responsable en partie de l'exposition de l'enfant nourri au sein.** Mais il est important de souligner que les niveaux des phtalates retrouvés dans le lait maternel ne dépendent pas seulement de l'exposition, mais également du métabolisme et de l'excrétion des phtalates (les phtalates les moins lipophiles seront davantage excrétés dans les urines) (71). Le lait doit être considéré comme source non négligeable d'exposition aux phtalates, surtout pour les enfants.

En résumé, les principales sources d'exposition au **DMP, DEP, BBP, DINP, DIDP** sont les produits de consommation courante contenant des phtalates, **donc pratiquement tous les produits fabriqués en PVC** (textiles, coussins, objets en PVC, jouets, cosmétiques, adhésifs, revêtements de sols, peintures) **par l'inhalation et l'ingestion d'air et de poussières à l'intérieur des maisons d'abord, et par l'application de cosmétiques.** Pour le **DIBP, DBP et DEHP** c'est **l'alimentation qui est la source principale d'exposition, notamment le lait et produits laitiers pour les enfants.** Le DEHP, phtalate de haut poids moléculaire, est retrouvé dans la poussière en grandes concentrations et peut donc également être inhalé et ingéré (62).

Le bisphénol A

Le bisphénol A (BPA) est un composé chimique organique aromatique issu de la réaction de phénol et d'acétone, utilisé dans l'industrie du plastique (72). **En 1930, les scientifiques découvrent ses propriétés œstrogéno-mimétiques**, mais il est rapidement remplacé par le diéthylstilbestrol, puissant œstrogène artificiel utilisé dans la prévention des avortements. A partir de 1940, le bisphénol A est utilisé comme monomère pour la fabrication industrielle par polymérisation de plastiques de type polycarbonate (plastiques durs et résistants) et de résines époxy (revêtement de boîtes de conserve et canettes). Il est également utilisé comme additif antioxydant dans le PVC (73). Les polycarbonates et les résines époxy sont largement utilisés dans les produits de consommation courante ; ces utilisations sont résumées dans le **tableau 4**. Environ 7 millions de tonnes de bisphénol A sont produites chaque année. Notons que le bisphénol A a été utilisé dans les plastiques alors que ses propriétés hormonales étaient connues.

Usages	Exemples
Industrie agroalimentaire	Boîtes en métal pour sodas, conserves de fruits et légumes, boîtes de laits infantiles, emballages des préparations pour micro-ondes (plats cuisinés), bouteilles en plastique (eaux en bouteille), film étirable en PVC
Produits de consommation courante	Plats pour micro-onde, biberons, vaisselle, boîtiers de téléphone portable, disques compacts, DVD, casques pour vélo, montures optiques
Applications médicales	Résines composites d'obturation pour soins dentaires, poches, trocarts, sondes d'intubation, cathéters, bypass, filtres...

Tableau 4 : Produits pouvant contenir du bisphénol A (73)

Deux sources principales de BPA existent : les plastiques, en particulier le **polycarbonate**, et les **résines époxy**. Certains de ces plastiques peuvent être repérés par le chiffre 3 (PVC), 7 (other) ou PC (polycarbonate) au centre ou en-dessous du symbole de recyclage (exemple de symbole de recyclage illustré par la **figure 6**).



Figure 6 : Exemple de symbole de recyclage

Si l'industrie considère les polycarbonates comme très intéressants en raison de leur dureté et de leur longévité, les chercheurs, eux, ont noté des effets délétères du bisphénol A sur la santé des animaux et des humains, à cause de ses propriétés œstrogéniques. Or le bisphénol A peut migrer depuis ces produits, puis jusque dans l'organisme. Il est cependant compliqué d'évaluer la part des contaminants provenant de la migration depuis l'emballage. Des « simulants » d'aliments ont été élaborés pour tenter d'évaluer la migration des composés contenus dans les emballages, mais ces techniques peuvent sous-estimer la migration des contaminants (69). La chaleur, le contact avec des composés acides ou basiques accélèrent l'hydrolyse de la liaison ester du bisphénol A au polycarbonate ou à la résine époxy (74). La chaleur et l'hydrolyse, comme lors de la pasteurisation ou des processus de mise en conserve,

la stérilisation, l'usage du micro-onde pour chauffer les plats, conduisent à augmenter le relargage du bisphénol A dans les produits qui sont consommés. En plus du bisphénol A présent dans les produits en plastique et en métal, il faut aussi considérer la présence du BPA dans notre environnement direct : l'air, l'eau, les sols (il s'infiltre dans les sols depuis les décharges où le plastique et le métal sont entreposés) (73).

- **Eaux**

Plusieurs études ont démontré la présence de bisphénol A dans les **lixiviats* des décharges** (75). Une étude japonaise a analysé les composés œstrogéniques s'infiltrant dans l'eau souterraine à proximité d'une décharge près d'Osaka, au Japon. Plusieurs xéno-œstrogènes et anti-œstrogènes ont été détectés, mais c'est le bisphénol A qui a été identifié comme participant principal à l'**activité œstrogénique**, avec une **contribution estimée à 84%**, et des niveaux détectés de 740ng/mL (la contribution des œstrogènes naturels tels que le 17-β-œstradiol et œstrone étant estimée à moins de 10%) (76). Une étude allemande de 2003 retrouvait des concentrations en bisphénol A de 3,61 mg/L, concentrations plus élevées que celles mesurées au Japon, et ce en dépit des techniques de traitement des eaux (75)

Afin d'évaluer le pouvoir du bisphénol A à rejoindre le **circuit des eaux de boisson**, des échantillons (d'eaux usées, de rivières et cours d'eaux, et de réservoirs d'eau destinée à la consommation) ont été analysés en 2001 en Allemagne. Le bisphénol A a été détecté dans tous les prélèvements de cours d'eaux à des concentrations de 500 pg/L à 16 ng/L ; dans les eaux de boissons le bisphénol A a été détecté à des concentrations de 300 pg/L à 2ng/L) (77). Une étude néerlandaise de 2002 objectivait également la présence de bisphénol A dans les eaux de surface des 96 échantillons prélevés (soit 20%) dans 38 endroits répartis sur tout le territoire. Et 9 de ces endroits avaient des niveaux de plus de 100 ng/L (75).

Ceci indique que les perturbateurs endocriniens ne sont pas complètement éliminés lors du traitement des eaux usées, mais sont au contraire transférés dans l'environnement aquatique. En raison des grosses quantités de bisphénol A produites, de son potentiel – aujourd'hui démontré – à migrer depuis les plastiques, dans les décharges notamment, et des faibles quantités de bisphénol A recyclées, la migration du bisphénol A contribue à la contamination de l'environnement en perturbateurs endocriniens. L'eau est donc une source non négligeable d'exposition au bisphénol A.

◆ Air et poussières intérieurs

L'air et les poussières sont considérés comme une autre source potentielle d'exposition au bisphénol A. Différentes études référencées dans l'article de Vandenberg en 2007 (75) considèrent la présence de bisphénol A dans l'air et les poussières. La production annuelle de bisphénol A étant importante, il est possible qu'il entre dans l'air lors de la phase de production des plastiques. Certaines hypothèses suggèrent également la vaporisation du bisphénol A, et sa propagation dans l'environnement (eaux et sols) par des particules aéroportées, en dépit de sa faible pression de vapeur. Une étude américaine de 2003 (120 logements étudiés à la recherche de perturbateurs endocriniens dans l'air et la poussière intérieurs dont le bisphénol A) retrouve du bisphénol A dans **86% des échantillons de poussières** à des concentrations allant de 0,2 à 17,6 µg/g (35). **Le bisphénol A étant peu volatil, il est davantage présent dans les poussières que dans l'air** (75) et les niveaux relevés sont comparables dans les maisons et dans les crèches (75). Une étude belge flamande de 18 logements et 2 bureaux (2009) retrouve du bisphénol A dans la poussière des maisons à des concentrations médianes de 1460 ng/g de poussière, les concentrations étant dix fois plus élevées sur les lieux de travail. La contribution de la poussière à l'exposition humaine totale en bisphénol A pour les adultes et les jeunes enfants a été calculée et est considérée comme minime par les auteurs de cette étude (inférieure à 10% de l'exposition totale), soit 0,4 ng/kg de poids corporel par jour, l'alimentation étant la source majeure d'exposition au bisphénol A (78). La contribution de la poussière comme source d'exposition est considérée plus faible dans l'étude américaine de Wilson en 2007 : les concentrations en bisphénol A retrouvées sont 50 fois plus petites (79).

◆ Alimentation - Contenants en plastique, emballages alimentaires

Wilson enquête donc sur l'exposition potentielle de 257 enfants d'âge préscolaire à la maison et dans les crèches, dans l'Ohio, aux États-Unis. Il étudie des échantillons de nourriture, de boisson, d'air intérieur, d'air extérieur, de poussière intérieure, de sol, de la surface des mains des participants et des échantillons d'urines sur une période de 48 heures. Dans cette étude, **l'exposition au bisphénol A survient principalement par l'alimentation** (contribution de 99%) (79).

Chez les adultes, les canettes et boîtes de conserve sont une source importante de bisphénol A dans l'alimentation (75). **La contamination de la nourriture en bisphénol A se fait par migration depuis ces emballages.**

Une récente étude française conduite par Que Choisir a testé différents produits achetés en 2009 à la recherche de bisphénol A (80) : 54 produits au total, dont 18 biberons en plastique, 21 boîtes de conserve, 4 canettes, 3 bonbonnes d'eau, 5 tétines, 3 laits en poudre pour nourrissons. Le bisphénol A n'a pas été détecté dans l'eau des biberons chauffés 1 minute au micro-ondes. Par contre, du bisphénol A a été détecté pour tous les biberons en polycarbonate chauffés 3 minutes (ce que les parents ne font pas, puisqu'ils évitent de chauffer les biberons à hautes températures – précaution déjà observée pour éviter les brûlures). La quantité la plus importante retrouvée étant 3,40 µg de BPA par litre d'eau (pour une norme européenne à 30 µg/L). La dose journalière estimée est alors cent fois moindre que la quantité journalière que le bébé peut ingérer quotidiennement ou DJA (dose journalière admissible), mais le débat subsiste car cette limite est discutée. De plus, on peut se demander

s'il y a absence de migration à 1 minute ou si le BPA migre en quantité inférieure aux limites de détection. Quant aux biberons marqués « sans bisphénol A » (en polyethersulfone ou en polypropylène), ils n'en relargue pas. Les résultats sont également rassurants en ce qui concerne les tétines testées : elles n'ont pas rejeté de BPA dans la salive artificielle utilisée. Les laits pour nourrissons étant conditionnés dans des boîtes susceptibles d'être recouvertes de résine époxy, trois laits ont été testés, et dans aucun d'entre eux du BPA n'a pu être détecté. Par contre, la quasi-totalité des canettes et conserves testées relarguent du bisphénol A (jusqu'à des concentrations de 109 µg/kg (limite réglementaire : 600 µg/kg). Les bonbonnes d'eau de boisson en polycarbonate relarguent elles aussi du BPA : l'eau des bonbonnes testées contient des concentrations en BPA similaires à celles des biberons, ce qui induit une ingestion journalière inférieure à la DJA pour un adulte.

Le **facteur principal influençant la migration et le transfert** de la boîte de conserve ou canette à la nourriture, est la **chaleur** (la température elle-même, plus que le temps de chauffe). Le bisphénol A contenu dans la résine époxy recouvrant l'intérieur de la boîte migre lors du processus de chauffage quand les aliments sont mis en conserve. Le temps de stockage peut être également un déterminant de la migration du BPA dans les aliments ; le BPA ayant migré dans la portion aqueuse de la boîte au cours du processus de mise en conserve migre ensuite dans la partie solide durant le stockage. Même si la boîte n'est pas chauffée au départ, le BPA est relargué pendant le stockage. De plus, la composition de l'aliment contenu dans les canettes, ou emballé dans du film étirable, influence la migration : elle est favorisée par la nourriture contenant de hauts niveaux de chlorure de sodium ou huiles végétales (81). Concernant les **biberons en polycarbonates**, plusieurs études ont montré que la migration du bisphénol A n'était pas la même en fonction de l'âge du biberon : elle est **plus importante si le biberon est déjà usé**, ceci en raison de la dégradation du polymère. La migration est favorisée également par la chaleur comme lors de la stérilisation (81).

La source principale d'exposition au BPA est donc l'alimentation, par contamination depuis les emballages et récipients en polycarbonate et résines époxy, qui sont largement utilisés par l'industrie agroalimentaire. Les autres sources (eau, air et poussières intérieurs), sont considérées comme mineures. Notons que le Canada est le premier pays à avoir interdit le BPA dans les biberons, en octobre 2008, interdiction qui est entrée en vigueur en mars 2010. La France a interdit elle aussi la fabrication et la commercialisation de biberons contenant du BPA en juin 2010 dans la Loi Grenelle 2, et l'Union Européenne a décidé en novembre 2010 de l'interdire également. En effet, **la Directive européenne 2011/8/EU interdit la fabrication des biberons contenant du BPA** (interdiction entrée en vigueur en mars 2011) ainsi que l'importation ou la mise sur le marché de biberons contenant du BPA (dès juin 2011) (82).

Les plastifiants, phtalates et BPA, constituent ainsi un groupe important de perturbateurs endocriniens, présents dans de nombreux compartiments de notre environnement quotidien.

2.3.1.6 Les produits ignifuges* : PCB et PBDE

Les polychlorobiphényles (PCB) et les polybromodiphényléthers (PBDE) sont des polluants organiques persistants (POP), comme les pesticides organochlorés, les dioxines et les furanes. Les PCB ont été utilisés massivement à partir des années 1930 et jusque dans les années 1970 comme composés ignifuges. Après l'interdiction des PCB, les PBDE, également ignifuges, ont été largement produits par l'industrie et utilisés comme retardateurs de flamme dans de nombreux biens de consommation. Même s'ils se dégradent plus facilement que les PCB, ils persistent dans l'environnement.

Les PCB

Les polychlorobiphényles (PCB) sont une famille de 209 composés organiques chlorés (appelés congénères) produits par l'industrie chimique. Aucune source naturelle de PCB n'est connue. Les PCB ont été commercialisés aux États-Unis principalement sous le nom de Aroclor, Pyralène en France, Clophen en Allemagne ou Kanechlor au Japon (83). La grande firme américaine Monsanto était leader dans la fabrication des PCB dans les années 1930. Les PCB ont été utilisés depuis 1929, dans une large gamme de produits de consommation, comme **retardateurs de flamme** : peintures, plastiques, adhésifs, lubrifiants, enduits d'étanchéité, fluides caloporteurs, condensateurs, transformateurs, pompes à vide et turbines de transition de gaz, ou comme isolants dans des environnements à très haute tension en raison de leur relative ininflammabilité et de leurs excellentes caractéristiques diélectriques (34). Leur production a été arrêtée aux États-Unis en 1977, et au Canada, mais pas en Grande Bretagne, ni en **France où la production ne s'est arrêtée qu'en 1987**. En France, l'utilisation des PCB a été limitée à partir de 1975, mais c'est en 1987 (décret 87-59 du 2 février) que la mise sur le marché d'appareils contenant des PCB a été interdite. L'emploi des appareils mis en service avant la date de publication de ce décret reste autorisé jusqu'à la fin de leur vie (comme les transformateurs). Selon le plan national de décontamination et d'élimination du Ministère de l'Environnement, ils devaient cependant être éliminés avant le 31 décembre 2010 (84). Malgré ces restrictions, les PCB restent des polluants majeurs retrouvés dans l'environnement comme dans le sang humain et le lait maternel.

Les PCB sont thermiquement stables, et ne se décomposent qu'à des températures de plus de 1000°C. Ce sont des **polluants persistants**, puisque leur demi-vie varie de 94 jours à 2700 ans selon les molécules. Ils entrent ainsi dans l'air, l'eau et le sol au cours de leur fabrication, utilisation et élimination. Après l'entrée en vigueur des réglementations sur les PCB, ils ont continué à se répandre dans l'environnement, lors de la combustion de produits contenant des PCB (incendies touchant de vieilles installations électriques), la vaporisation de peintures, de revêtements plastiques, l'élimination inadéquate (décharges de produits industriels, sites d'enfouissement de produits dangereux). Ils sont persistants et peuvent voyager sur de longues distances et sont ainsi retrouvés dans des zones très éloignées des sites où ils avaient été libérés. Dans l'eau, la plupart des PCB se lie à des particules organiques ou se dépose dans les sédiments et seule une petite partie est dissoute. Les PCB persistent également dans les sols. Enfin, ils sont incorporés aux organismes vivants, et s'accumulent tout au long de la chaîne alimentaire, notamment dans les organes ou tissus adipeux des animaux et des mammifères (85). C'est la **bioaccumulation**.

◆ Appareils électriques anciens

Depuis l'arrêté du 8 juillet 1975 qui limite l'utilisation des PCB en France, on les rencontre essentiellement comme isolants diélectriques dans les condensateurs et les transformateurs (84). Une des sources possibles d'exposition aux PCB est l'utilisation d'appareils électriques tels que les télévisions et réfrigérateurs fabriqués il y a plus de 30 ans. Cependant ces appareils ne relarguent que peu de PCB dans l'air, et seulement lorsqu'ils sont chauffés. Par contre, ces appareils, quand ils se retrouvent dans l'environnement, comme dans des décharges sauvages, continuent à rejeter des PCB. Le problème est d'autant plus préoccupant dans les pays en voie de développement où des sites de « recyclage » se multiplient sans que pour autant le traitement des appareils électriques soit adéquat. Ainsi les ordinateurs usagés ou obsolètes et autres produits électroniques dépassés partent dans ces pays où ils sont triés souvent par des enfants, sans la moindre protection, comme le dénonce l'article de janvier 2008 paru dans le *National Geographic*, montrant des enfants incinérant des monceaux de circuits imprimés (86).

◆ Air extérieur

Les concentrations de l'air en PCB sont plus élevées dans les zones urbaines que dans les zones rurales ou les régions isolées (34). Des concentrations importantes sont mesurées à proximité des zones de décharge de produits électroniques (87). On peut s'inquiéter pour les populations des pays en voie de développement surtout, où les mesures de sécurité dans ces lieux de tri et de recyclage des déchets contaminés ne sont pas respectées.

◆ Air et poussière intérieurs

On considère que l'exposition aux PCB dans l'air intérieur est plus significative que dans l'air extérieur, les études ayant révélé des concentrations 10 à 100 000 fois plus élevées que dans l'air extérieur. Les bâtiments construits entre 1950 et 1980 ont des concentrations plus élevées (88). Le calfeutrage des bâtiments construits avant 1977 est une source importante d'exposition aux PCB. Ainsi des concentrations élevées dans l'air ont été détectées dans plusieurs écoles en Suisse et en Allemagne dans lesquelles avaient été utilisés des isolants contenant des PCB (34). De plus, les niveaux élevés retrouvés dans l'air intérieur des écoles correspondent aux PCB les moins chlorés, et sont corrélés à des concentrations des mêmes congénères plus élevées dans le sang (89). Le relargage des PCB de ces matériaux de construction contribue à la contamination de l'air et des poussières intérieurs, source d'exposition qui ne doit pas être négligée.

◆ Alimentation

La bioaccumulation des PCB conduit à une exposition par la nourriture. **La source majeure en PCB dans l'alimentation est le poisson, puis la viande, et les laitages** (85). En Italie, l'exposition aux PCB de la population générale dans l'alimentation est due en particulier à la consommation de poisson, de lait et produits laitiers (90). De plus, le TDI est dépassé pour une part importante des sujets étudiés. Une étude espagnole de 2009 révèle que les laits en poudre pour enfants contiennent également des PCB, mais les niveaux relevés sont inférieurs au TDI recommandé par le *Scientific Committee of Food* (Union européenne) (91). **En Norvège, la consommation journalière en PCB pour les enfants nourris au sein est**

estimée à 3,7 pg/kg de poids corporel, ce qui excède le TDI recommandé. Cependant les concentrations en composés organochlorés ont diminué de 50% de 1991 à 2001, et cette tendance se poursuit (92).

Alors que l'alimentation est considérée comme la source majeure d'exposition aux PCB, les niveaux mesurés dans les aliments semblent décroître avec le temps plus rapidement que les niveaux dans l'air et la poussière intérieurs (34) (93).

Les sources d'exposition humaine aux PCB existent encore et ce malgré l'interdiction des PCB depuis plus de 30 ans.

Les PBDE

Les polybromodiphényléthers sont des composés chimiques bromés utilisés comme produits ignifuges des plastiques et des textiles dans une grande variété de biens de consommation. D'après l'IPCS (*International Programme of Chemical Safety*) publié par l'OMS, les huit plus gros producteurs de PBDE sont localisés aux États-Unis, en Europe et au Japon (94). La production annuelle en PBDE est estimée à 67 000 tonnes en 2001 (34). Le deca-bromodiphényléther est le PBDE le plus utilisé, avec une production estimée à 56 100 tonnes dans le monde (7 500 tonnes de penta-BDE).

L'utilisation des PBDE comme retardateurs de flamme a été très efficace dans la prévention contre les incendies et a justifié l'extension de son utilisation. On considère en Europe que l'usage des retardateurs de flamme a permis de diminuer de 20% les décès par incendies (95). Il est cependant difficile d'avoir des informations précises sur l'étendue de leur utilisation : quels PBDE sont utilisés, quelles quantités, que deviennent-ils ensuite ? Il existe 209 congénères PBDE, nommés selon le nombre total d'atomes de brome. Ils sont généralement synthétisés sous la forme de mélanges, appelés pentabromodiphényléther commercial (ComPeBDE), octabromodiphényléther commercial (ComOcBDE). Les penta-, octa- et deca-bromodiphényléthers sont utilisés dans les résines et polymères : principalement dans le polystyrène, les mousses flexibles en polyuréthane, les revêtements textiles (sauf vêtements), les isolations de fils et câbles électriques, les connecteurs électriques et électroniques, et de nombreuses autres pièces retrouvées dans les intérieurs : l'utilisation de ces congénères est résumée dans le **tableau 5**. Le décabromodiphényléther commercial (ComDeBDE) est surtout utilisé dans le polystyrène choc dans les boîtiers d'équipement électronique, et il est le seul PBDE commercial employé comme produit ignifuge dans les mousses souples de polyuréthane servant au capitonnage des meubles (96).

Résines et polymères	DeBDE	OBDE	PeBDE
Styrène acrylonitrile-butadiène		X	
Résine Epoxy	X		
Résines Phénoliques	X		X
Polyacrynonitrile	X		
Polyamide	X	X	
Polybutylène teraphtalate	X	X	
Polyethylène	X		
Polyethylène teraphtalate	X		
Polypropylène	X		
Polystyrène	X	X	
Polyvinylchloride	X		X
Polyurethane			X
Polyesters insaturés	X		X
Gomme	X		X
Peintures / laques	X		X
Textiles	X		X

Tableau 5 : utilisation des penta-, octa- et déca-bromodiphénylethers dans les résines et les polymères (94).

La demande et la production mondiale en PBDE ont augmenté ces dix dernières années. Après l'interdiction des PCB, les PBDE ont été largement produits et utilisés comme retardateurs de flamme. Leur production dépassait le pic de production des PCB en 1990. En raison de l'extension de l'usage des plastiques, la présence des PBDE ne s'est pas limitée au monde industriel ; ils ont pris place dans notre quotidien (maisons, véhicules, biens de consommation) (95). Les PBDE sont donc présents dans de nombreux biens de consommation courante : aux États-Unis, 90 % des PBDE sont utilisés pour ces applications (94). Le **tableau 6** présente les applications courantes des résines et polymères contenant des PBDE. Les sources d'exposition sont donc multiples. Généralement, les congénères les moins bromés (de mono à penta) sont considérés comme potentiellement plus dangereux pour la santé.

Résines et polymères	Applications principales	Produits
Styrène acrolonitrile-butadiène	Pièces moulées	Télévisions, ordinateurs, sèches-cheveux, pièces automobiles
Epoxy	Circuits imprimés, revêtements de protection	Ordinateurs, intérieurs de navires, composants électroniques
Peintures / laques	Revêtements	Vernis de protection pour containers industriels
Phénoliques	Circuits imprimés	Papier multicouches, prépegs (tissu pré-imprégné de résine et destiné au moulage) pour circuits imprimés
Polyacrylonitrile	Tableaux et composants électriques	Panneaux lumineux, boîtiers d'appareils électroménagers
Polyamide	Connectiques électriques, pièces automobiles habitacle	Ordinateurs, connectiques, industrie automobile, transports
Polybutylène teraphtalate	Composants électriques, connecteurs	Interrupteurs, fusibles, systèmes de sonorisation
Polyethylène	Câbles, tubes de mousse, protection d'extérieur, protections anti-moisissure	Câbles de puissance, gaines calorifuges, applications civiles et navales
Polyethylène teraphtalate	Composants électriques	Boîtes, relais électriques, bobines
Polypropylène	Conduites, composants électroniques	Téléviseurs, appareils électroniques, pièces électromécaniques, boîtiers de jonction souterrains
Polystyrène	Téléviseurs, boîtiers électriques	Détecteurs de fumée, boîtiers d'appareils électriques
Chloride de polyvinyle	Gaines isolantes de câbles	Câbles, tapis de sol
Polyurethane	Rembourrages pour colis	Meubles, isolation phonique, simili bois
Gomme	Transports	Tapis roulants, tuyaux en mousse pour isolation
Textiles	Revêtements	Tapis, sièges automobiles, meubles, tentes, vêtements militaires de protection
Polymères insaturés	Circuits imprimés, revêtements	Équipement électrique, applications militaires et navales, panneaux de construction

Tableau 6 : Applications des résines et polymères contenant des PBDE (OMS, 1994) (94)

Les PBDE sont volatils et facilement aéroportés. Ils sont faiblement solubles dans l'eau, mais ont une grande affinité pour la matière organique. Ils sont également liposolubles. Leur demi-vie est de deux ans (97). Ils sont résistants aux acides et aux bases, ainsi qu'à la lumière et à la chaleur, et aux composés oxydoréducteurs. Puisqu'ils sont utilisés comme additifs mélangés à des polymères, les PBDE ne sont pas chimiquement liés aux matériaux traités et peuvent donc migrer dans l'environnement, dans l'air sous forme de particules mais surtout dans la poussière, dans l'eau et dans les sols. Ils ne sont pas facilement biodégradables, ils sont donc **persistants** dans l'environnement. Des traces de PBDE ont été retrouvées dans des régions reculées, loin des activités humaines (94) ; le problème des PBDE dans l'environnement est mondial.

Depuis 2004 , l'Union Européenne a interdit la production du penta et de l'octa-BDE. La question de l'interdiction du deca-BDE a pour l'instant été éludée, car les industriels ont su convaincre les gouvernements que le DeBDe était moins toxique que ses congénères PeBDE et OBDE, et que sa grande stabilité prévenait sa fuite dans l'environnement et sa dégradation en composés moins bromés et plus toxiques (95). La Suède, elle, a interdit le DeBDE. En dépit de l'utilisation majoritaire du DeBDE, la plupart des PBDE retrouvés dans l'environnement sont des composés moins bromés. Cette discordance pourrait s'expliquer si les composés hautement bromés se dégradent en composés moins bromés (congénères tetra, penta et hexa bromés), théorie réfutée par les producteurs de PBDE, qui attribuent les PBDE retrouvés dans l'environnement à des émissions plus anciennes. Ils considèrent en outre que l'étude des risques surestime la quantité de PBDE rejetée dans l'environnement par l'utilisation courante de retardateurs de flamme (94). **75% des PBDE utilisés comme retardateurs de flamme sont du DeBDE**, ce qui rend nécessaire la compréhension de la dégradation du DeBDE dans l'environnement, pourtant peu documentée.

Les PBDE sont relargués dans l'environnement en majorité lors de l'élimination des produits de consommation domestiques usés, qui sont jetés dans des décharges ou incinérés (94). Dans les décharges, les PBDE peuvent migrer lorsqu'ils ont été utilisés comme additifs chimiques ; en outre, pendant leur incinération, ils produisent des **dioxines**. Ces déchets peuvent ainsi représenter une source persistante d'émission de PBDE dans l'environnement (94). Le devenir des PBDE dans l'environnement est cependant peu documenté.

Les PBDE sont donc des contaminants environnementaux omniprésents, retrouvés dans l'environnement (sédiments, sols, eaux usées, air, vie sauvage), **et chez l' homme** (tissus, sang, lait maternel). De nombreuses études ont documenté la présence de PBDE dans les sédiments des rivières et dans les océans, même à grandes profondeurs et dans des zones éloignées des activités humaines. Par ailleurs, la concentration en PBDE dans les couches supérieures des sédiments de la Mer Baltique est plus importante que dans les couches moins profondes, ce qui indique une augmentation de l'utilisation de ces composés avec le temps. De hauts niveaux de PBDE ont été mesurés dans la chair des poissons, niveaux supérieurs à ceux mesurés chez les espèces terrestres, montrant clairement la réalité de la bioamplifiaction de ces composés (95). Leur liposolubilité permet en effet une pénétration rapide des membranes cellulaires et l'absorption par les tissus. Ils peuvent alors s'accumuler dans le tissu adipeux des organismes, ce qui permet la **bioaccumulation** des PBDE dans la nature. Le composé bioaccumulatif le plus souvent retrouvé est le TeBDE. Cette rémanence d'une part, et cette faculté à la bio-accumulation d'autre part, sont sources d'inquiétude (15). **Dans de nombreuses études mesurant les concentrations en PBDE dans les milieux abiotiques, les niveaux sont égaux ou plus élevés que ceux mesurés pour les PCB** (95).

◆ Air extérieur

Les concentrations à l'extérieur observent des variations régionales ; les concentrations urbaines étant plus hautes que les concentrations rurales (88) (34). Le Transport Atmosphérique à Longue Portée (LRAT en anglais, pour *Long Range Atmospheric Transport*) des PBDE est suggéré à la fois par les études de modélisation, et par la présence de PBDE dans des sites reculés, où les concentrations en PBDE sont liées aux mouvements de masses d'air régionaux (95). Le Transport Atmosphérique à Longue Portée joue un rôle majeur dans la distribution des PBDE au niveau régional et au niveau plus global.

◆ Air et poussière intérieurs

Les concentrations en PBDE dans l'air intérieur sont généralement plus élevées que dans l'air extérieur (88). Une fois libérés, les PBDE se dispersent dans l'air sous forme de particules en suspension, dans la poussière, dans les filtres à air (95). Dans une étude anglaise, les niveaux de PBDE retrouvés dans les bureaux sont plus élevés que dans les maisons (en corrélation avec un usage plus important d'appareils électriques et de mobilier rembourré en polyuréthane) (98). Les niveaux en PBDE retrouvés dans les boues et les eaux usées issues des infrastructures de traitement des eaux des municipalités suggèrent que les habitations et les bureaux sont une source significative en PBDE pour l'environnement, mais aussi pour les eaux de surface (95). Le milieu professionnel, notamment dans le domaine du recyclage, ou les environnements où de vieux ordinateurs sont encore utilisés, peut conduire à une exposition significative (34). Il est important de savoir qu'une partie de nos ordinateurs, téléviseurs, et autres appareils électroniques sont démontés, brûlés et « recyclés » dans les pays en développement, sans les technologies et mesures de protection adaptées ; ils sont ainsi exposés aux fumées toxiques, aux métaux, aux plastiques, aux PCB et PBDE (*National Geographic*, Janvier 2008) (86).

Pour la population générale, la principale source d'exposition communément admise est l'air intérieur. D'autres études suggèrent pourtant que la **poussière** des maisons serait une source plus importante, **notamment chez les tout-petits** qui portent plus souvent leurs mains à la bouche (88). Une étude belge a en effet démontré une corrélation entre les concentrations sanguines en PBDE et l'exposition par la poussière intérieure (99).

◆ Alimentation

Comme nous l'avons vu, les PBDE contenus dans les eaux de surface peuvent être transportés et s'accumuler dans les sédiments, les sols agricoles et les milieux aquatiques. De plus, l'épandage d'énormes volumes de boues usées dans les champs est également responsable de la présence de PBDE dans les sols agricoles. L'alimentation est considérée comme une source d'exposition aux PBDE potentiellement importante (100). De plus, les niveaux retrouvés dans l'alimentation dans de nombreuses études restent conséquents et ce malgré la décroissance d'utilisation des PBDE (101). Les fruits et légumes contiennent des PBDE et contribuent à l'exposition, mais les **produits animaux (produits laitiers et viande)** y contribuent davantage (98). Darnerud (2006), qui a étudié la présence de contaminants organiques halogénés dont les PCB et le PBDE dans le panier de la ménagère suédoise, estimait la consommation journalière totale en PBDE à 51 ng ; les niveaux les plus élevés étant retrouvés dans le **poisson** (102). Une étude de 2007 a également trouvé une association significative entre les concentrations en PBDE dans le lait maternel et leur présence dans la poussière des maisons, mais également avec les habitudes alimentaires (consommation de viande et laitages) (103). **Le lait maternel est donc également une source importante d'exposition des nourrissons aux PBDE.** En effet, les niveaux retrouvés dans le lait des mères suédoises sont deux fois plus élevés que les niveaux retrouvés dans d'autres études chez les personnes travaillant avec un ordinateur (104). Le congénère le plus abondamment retrouvé dans les échantillons de lait maternel étudiés est le pentaBDE (104).

La source majoritaire d'exposition aux PBDE est l'air intérieur des maisons, ainsi que les poussières, notamment pour le jeune enfant. L'alimentation est également une source à

considérer : les produits animaux (viande, laitages et poisson surtout), ainsi que le lait maternel qui observe une contamination variable dépendante du pays de résidence et des habitudes alimentaires de la mère.

Au cours des dernières décennies, l'utilisation des PCB (perturbateurs endocriniens et classés par l'OMS « agents probablement cancérogènes pour l'homme » (14)) a été interdite. Celle des PBDE, suspectés d'être des PE en raison de leurs similitudes avec les PCB, a été plus récemment restreinte. Cependant, PCB et PBDE persistent dans l'environnement et contaminent encore à ce jour notre milieu et notre alimentation.

2.4 PHYSIOPATHOLOGIE

Notre compréhension des mécanismes par lesquels les perturbateurs endocriniens exercent leurs effets a beaucoup évolué ces dernières années. A l'origine, on pensait que les PE exerçaient leur action par l'intermédiaire des récepteurs nucléaires hormonaux (avec une action agoniste ou antagoniste), dont les récepteurs aux œstrogènes (ER), aux androgènes (AR), à la progestérone, aux hormones thyroïdiennes (TR). Mais aujourd'hui, grâce aux recherches scientifiques, on sait que l'action des PE est plus large : ils agissent en effet sur les récepteurs nucléaires, mais aussi sur les récepteurs non nucléaires des hormones stéroïdiennes (comme les récepteurs membranaires des œstrogènes), sur les récepteurs non stéroïdiens (récepteurs des neurotransmetteurs), par des voies enzymatiques impliquées dans la biosynthèse et le métabolisme des hormones stéroïdiennes, et dans d'autres mécanismes du système endocrinien (105).

Les cibles des perturbateurs endocriniens sont nombreuses, plusieurs fonctions étant susceptibles d'être altérées. Le **tableau 7** présente de façon simple ces effets potentiels, et la **figure 7** schématise les systèmes hormono-dépendants qui peuvent être affectés. Ces différents systèmes par ailleurs largement imbriqués interagissent.

Fonctions	**Hormones**	**Réponses**	**Effets potentiels, exemples**
Reproduction	Androgènes Œstrogènes Progestérone Hormones hypophysaires (LH, FSH, prolactine)	Production des gamètes, facteurs de croissance, lactation, gestation, instauration des caractéristiques sexuelles secondaires et du comportement sexuel	Altération de la différenciation sexuelle de l'hypothalamus (période pré et postnatale) Diminution fertilité, anomalies des organes sexuels, anomalies de la fonction de reproduction, pubertés précoces, cancers du sein et de la prostate, modifications du *sex-ratio**
Croissance et développement	Hormone de croissance, hormones thyroïdiennes, insuline, glucocorticoïdes, androgènes, œstrogènes, progestérone Système neuro-endocrine	Croissance, métabolisme, homéostasie	Retards de développement Altérations du métabolisme thyroïdien Altérations de la neuro-transmission
Homéostasie	Vasopressine, aldostérone, hormone parathyroïdienne, prostaglandine	Contrôle du volume et de la pression. Contrôle de la balance des électrolytes. Contrôle des os, des muscles, de la graisse Régulation de l'inflammation	Processus pro-inflammatoires et augmentation du risque cardiovasculaire / protection cardiovasculaire
Disponibilité énergétique	Insuline, glucagon, hormones thyroïdiennes	Régulation du métabolisme	Impacts sur la sécrétion d'insuline et de glucagon, insulinorésistance, altération du métabolisme lipidique et glucidique

Tableau 7 : Le système endocrinien et les impacts potentiels des perturbateurs endocrinien

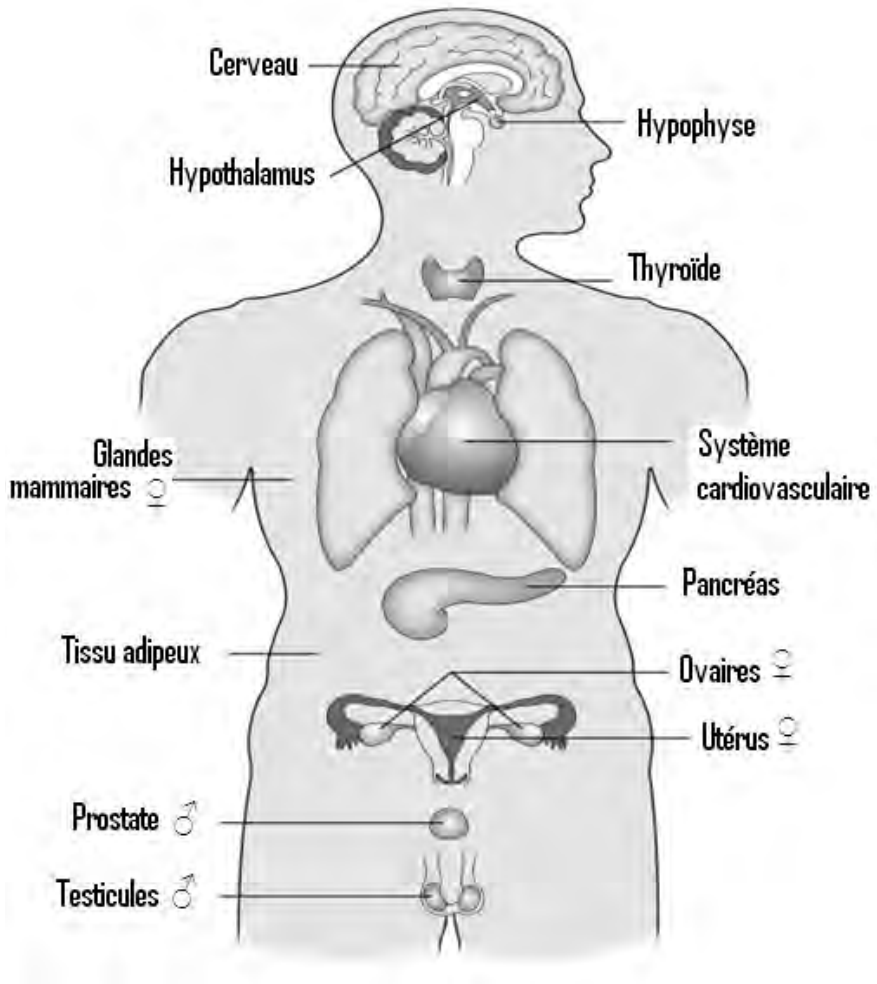


Figure 7 : Systèmes hormono-dépendants potentiellement sensibles aux perturbations endocriniennes

Plusieurs points ont été identifiés comme étant essentiels dans la compréhension des mécanismes de perturbations endocriniennes :

- **L'âge d'exposition**. L'exposition d'un adulte et l'exposition d'un fœtus ou d'un enfant n'auront pas les mêmes conséquences. Une exposition aux PE d'un organisme en développement sera potentiellement la base de pathologies à l'âge adulte (105).

- **Le temps de latence après l'exposition**. La notion précédente rend implicite le concept selon lequel il peut exister un temps de latence entre exposition et manifestations de la perturbation. Une exposition lors du développement peut n'être révélée que plusieurs années, voire décennies, plus tard (105), ce qui rend d'autant plus difficile l'établissement d'une relation de cause à effet entre l'exposition et la manifestation de la dysfonction sur un organisme donné.

- **La polyexposition ou effet « cocktail »**. La contamination de l'environnement est rarement due à un seul composé. Une population est exposée à plusieurs PE, connus et inconnus, et leurs effets peuvent être additifs, ou même synergiques. Les effets nocifs sont donc le résultat d'une exposition – chronique – à de petites quantités d'un mélange de perturbateurs endocriniens. (105).

- **Dynamiques dose-réponse non traditionnelles**. Les effets des PE ont créé plusieurs controverses. De très petites doses d'exposition causent des anomalies du tractus reproducteur, surtout si cette exposition survient lors de fenêtres critiques du développement. Les petites doses ont même parfois plus d'effet que des doses plus importantes. Certains PE présentent en outre des courbes dose-réponse qui ne sont pas traditionnelles, comme des courbes en U-inversé (105) (106).

- **Effets épigénétiques et trans-générationnels**. Certains PE ont non seulement la capacité d'affecter les individus exposés mais également leurs enfants et les générations ultérieures. De récentes études suggèrent que le mécanisme de transmission implique dans certains cas la lignée germinale et serait donc non génomique. Les effets seraient transmis sans altération de la séquence d'ADN, mais à travers la modification de facteurs régulant l'expression des gènes comme la méthylation de l'ADN et l'acétylation des histones (105) (107).

- **Variabilités inter-individuelles** dans le métabolisme. Cette variabilité induit une différence de susceptibilité aux perturbateurs endocriniens entre les individus (105).

- **Complexité des mécanismes**. Les PE agissent souvent par plus d'un mécanisme et certains PE ont plusieurs propriétés stéroïdiennes : par exemple, un seul PE peut être à la fois œstrogénique et anti-androgénique. Les PE sont décomposés ou métabolisés, générant ainsi des sous-produits ou métabolites ayant des propriétés différentes (105).

Il est ainsi possible de déterminer des **fenêtres temporelles de sensibilité accrue**, en relation avec des périodes cruciales d'un organisme en développement. Les fœtus, les nourrissons et les enfants sont très sensibles aux substances capables d'affecter leur croissance et leur développement, car de nombreux événements structurels et fonctionnels surviennent à ces périodes. Le moment des expositions aux composés est donc un facteur décisif qui déterminera la toxicité de ces substances. Les effets ne se limitent pas à la fonction de reproduction et peuvent s'observer à chaque étape du mécanisme d'action des différentes hormones du système endocrinien. Aucun système hormonal n'est épargné en raison de la similitude des propriétés que partagent ces composés chimiques avec les hormones physiologiques et leurs récepteurs.

2.4.1 Physiopathologie et fonction de reproduction

Un large spectre de désordres peuvent survenir tout au long de la vie et être directement reliés à des perturbations endocriniennes, parmi lesquels des dysmorphismes sexuels (cryptorchidie, hypospadias, retard pubertaire et puberté précoce,...) . La différenciation sexuelle masculine est androgéno-dépendante (et potentiellement œstrogéno-dépendante), tandis que la différenciation sexuelle féminine est dépendante des œstrogènes et des androgènes. L'action de PE qui miment ou antagonisent les œstrogènes et les androgènes produiront donc des perturbations sexuelles sur les hommes et les femmes (105).

Le développement et la fonction des systèmes reproducteurs mâle et femelle dépendent de la bonne coordination de processus biologiques qui, s'ils sont altérés par des facteurs exogènes ou endogènes pendant des périodes critiques du développement ou à différentes étapes de la vie, auront des conséquences néfastes sur la santé des individus et sur

leur capacité de reproduction.

Lorsque le toxique parvient à l'embryon pendant la fenêtre critique de développement de l'appareil génital (de la 3e à la 14e semaine de vie intra-utérine), son action peut induire des malformations des organes génitaux internes et externes (14). Deux hormones jouent un rôle fondamental dans la différenciation des voies génitales : l'hormone anti-mullérienne* (AMH) – secrétée dès la 8e semaine et pendant toute la vie utérine par les cellules de Sertoli – et la testostérone – sécrétée dès la 6e semaine de vie embryonnaire par les cellules de Leydig (14) (108). Au cours de la période fœtale, la migration des gonades s'organise. Une perturbation lors des fenêtres de migration induira potentiellement des anomalies structurales et/ou fonctionnelles.

Chez la femme, par exemple, des facteurs interférant avec la migration des cellules germinales femelles depuis le sac jaune lors du premier trimestre et la différenciation en ovocytes, ou avec la formation du follicule au second trimestre, peuvent induire un fonctionnement altéré de ces tissus et des conséquences sur la capacité de reproduction future du fœtus (105). Par ailleurs, chez les filles, l'ovocyte est arrêté au stade diplotène de la prophase, jusqu'à ce que les divisions méiotiques surviennent à la puberté (méiose I), et après fécondation (méiose II). Une anomalie lors de ce processus aura également des conséquences tardives mais graves, comme l'aneuploïdie, l'insuffisance ovarienne précoce, la fréquence des fausses-couches. Chez l'adulte, un toxique peut être responsable d'altérations de la fertilité par action directe sur la gamétogénèse (14). A la 8e semaine de gestation, la régression des canaux de Müller induit la différenciation utérine (endomètre, myomètre, col, haut du vagin), alors que la formation de l'épithélium luminal et l'épithélium glandulaire utérins surviennent à la puberté, en réponse aux hormones stéroïdiennes. Des interférences lors de ces processus exposent potentiellement la femme à l'infertilité ou à des grossesses ectopiques (105).

Concernant l'appareil reproducteur masculin, Skakkebaek *et al.* (109) a regroupé la triade suivante en syndrome, le *Testicular Dysgenesis Syndrome* : diminution de la qualité du sperme, cancer des cellules germinales testiculaires et anomalies du tractus uro-génital (cryptorchidie, hypospadias). Ce syndrome serait dû à des dysfonctions prénatales des cellules de Sertoli et de Leydig avec une insuffisance androgénique secondaire et des détériorations du développement des cellules germinales.

2.4.2 Oncogénèse

L'hypothèse selon laquelle un lien existe entre l'augmentation de l'incidence* des cancers du sein et des cancers testiculaires et de la prostate dans les pays industrialisés, et l'exposition aux produits chimiques à action endocrinienne, s'est développée ces cinquante dernières années.

Concernant le cancer du sein par exemple, les facteurs de risques connus sont l'âge des premières règles, l'âge de la première grossesse, l'âge à la ménopause, l'allaitement, et la parité, tous ces facteurs étant directement reliés à l'exposition aux hormones ovariennes au cours de la vie. L'organisation du tissu mammaire répond aux variations hormonales associées à la puberté et à la grossesse, ce qui rend possible son altération par des hormones exogènes, induisant des perturbations des mécanismes de régulation cellulaire et tissulaire, une activité œstrogénique augmentée, et le développement de lésions néoplasiques potentielles (105).

D'autre part, il est admis que les stéroïdes (androgènes et œstrogènes) jouent un rôle fondamental dans l'initiation et la progression du cancer de la prostate, ce qui sous-tend la stratégie du traitement hormonal de cette pathologie (105). Là encore, le rôle potentiel des PE peut être évoqué.

2.4.3 Physiopathologie et système nerveux

Le système nerveux est également susceptible d'être affecté. Sa morphogenèse débute dès le 19e jour de vie intra-utérine et sa maturation se poursuit bien après la naissance, processus sensible aux œstrogènes et pouvant être perturbé si une exposition aux xéno-œstrogènes survient à cette période (110).

2.4.4 Physiopathologie et système neuro-endocrine

Le système neuro-endocrine sert d'interface entre le cerveau et le système endocrinien, et contrôle des fonctions telles que la reproduction, le stress, la croissance, la lactation, le métabolisme et la balance énergétique (dont la thyroïde), et d'autres processus impliqués dans l'homéostasie. Il permet à l'organisme de répondre rapidement à son environnement ; les cellules neuro-endocrines ont des propriétés à la fois neuronales et endocrines. La littérature se concentre surtout sur les systèmes neuro-endocrine thyroïdiens et de la reproduction, les autres systèmes étant peu étudiés (105).

L'axe hypothalamus-hypophyse-gonades a été largement étudié. Le rôle des hormones thyroïdiennes dans le développement du cerveau pendant la vie fœtale est susceptible d'être perturbé également. Le GnRH, déca-peptide synthétisé par un groupe de neurones de l'hypothalamus, contrôle la reproduction au cours de la vie. Il est le premier stimulus pour le reste de l'axe, l'hypophyse et les gonades, et active la stéroïdogénèse et la gamétogénèse dans les ovaires et les testicules (105). Les hormones stéroïdes synthétisées par les gonades agissent sur les tissus cibles qui expriment les récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone ou aux androgènes. Les PE agissent eux-aussi sur ces cibles. De plus, les hormones sexuelles contrôlent aussi la sécrétion de GnRH, par des effets indirects car les neurones à GnRH expriment peu de récepteurs aux hormones stéroïdes. D'autres cellules dans le cerveau possèdent donc ces récepteurs et régulent la sécrétion de GnRH en empruntant des courants neuronaux ; elles sont donc des cibles potentielles des PE. Les neurones du système adrénergique, sérotoninergique, dopaminergique expriment par ailleurs des récepteurs aux stéroïdes et régulent eux aussi la sécrétion de GnRH. Ceci révèle l'action potentielle des PE sur les neuro-transmetteurs, donc leur neuro-toxicité possible (105).

2.4.5 Thyroïde, métabolisme et croissance

Les hormones thyroïdiennes sont essentielles au développement normal du cerveau – en influençant la prolifération neuronale, la migration des neurones, la synoptogénèse et la myélinisation. Elles permettent également le bon développement de certains organes comme les photo-récepteurs de la rétine et le système cochléaire par exemple (111), le contrôle du métabolisme, et le maintien de nombreuses fonctions physiologiques de l'enfant et de l'adulte. Des perturbations de ce système sont susceptibles de produire des effets sur le

développement, le métabolisme ou la physiologie (105). De nombreux produits chimiques, plus de 150, sont connus pour réduire les niveaux d'hormones thyroïdiennes circulantes, en agissant à différents points du système de régulation (synthèse, sécrétion, transport, métabolisme) ; certaines molécules naturelles agissent également sur la fonction thyroïdienne, comme l'iode et certains phyto-œstrogènes (111).

Par ailleurs, des événements survenant in utero ou en période périnatale sont susceptibles d'affecter certaines fonctions métaboliques qui peuvent conduire au syndrome métabolique à l'âge adulte. Par exemple, les enfants de femmes ayant connu la famine pendant la grossesse ont plus de chances de développer un syndrome métabolique à l'âge adulte. Les PE jouent donc potentiellement un rôle dans la promotion de l'obésité et du syndrome métabolique, d'autant plus que le métabolisme du tissu adipeux par exemple est modulé par des hormones, dont les hormones stéroïdes. L'impact potentiel des xéno-œstrogènes sur le tissu adipeux peut ainsi survenir par une modulation directe de la lipogénèse et de la lipolyse ou bien indirectement en agissant sur la consommation de nourriture et la sécrétion de leptine (hormone de la satiété) ciblant le système nerveux central (105).

2.4.6 Le cas particulier de la période périnatale

Après l'exposition d'un individu à un produit chimique donné, une certaine proportion de celui-ci est absorbée, passe dans la circulation sanguine, est distribuée dans les tissus de l'organisme, puis métabolisée et/ou excrétée (112). Un grand nombre de médicaments, cosmétiques, aliments ou contaminants de l'environnement sont retrouvés dans le lait maternel, résultats d'une exposition actuelle ou d'une accumulation dans l'organisme de la mère suite à une exposition passée (38). Le lait maternel est facilement contaminé par ces composés s'ils sont lipophiles, et ils passent également à travers le placenta au cours de la vie fœtale, exposant le fœtus dès sa conception (113). Les inquiétudes se concentrent notamment sur les composés persistants dans l'environnement et ayant une longue demi-vie dans l'organisme en raison de leurs propriétés lipophiles et de leur dégradation minime. Certains de ces composés, comme les pesticides organo-chlorés, les dioxines, les PCB, s'équilibrent et s'accumulent dans le compartiment lipidique de l'organisme, dont les lipides du lait maternel, et passent la barrière placentaire. Les fœtus sont donc soumis à de grosses doses de ces polluants en raison de la mobilisation des graisses maternelles et de leur accumulation dans leur propre organisme (37) (38). La demi-vie des composés organiques persistants est généralement de l'ordre de plusieurs années ; chez la femme allaitante, leur demi-vie est plus courte, de l'ordre de 6 mois, puisque ces composés sont excrétés dans le lait (112). On sait aujourd'hui que les composés organiques non persistants – comme les phtalates – contaminent également l'organisme et le lait maternel, même si leur demi-vie est beaucoup plus courte (57) (112) et leur affinité variable, dépendante de la longueur de leur chaîne légère (71).

Les perturbateurs endocriniens ont donc la capacité de franchir la barrière placentaire et de s'accumuler dans l'organisme du fœtus, mais aussi de contaminer le nourrisson par l'intermédiaire du lait maternel dans lequel ils sont rejetés, après mobilisation des lipides maternels notamment.

2.5 ENVIRONNEMENT DE L'ENFANT

L'enfant passe plus de 90% de son temps à l'intérieur. Son environnement direct est sa maison, sa chambre plus particulièrement quand il est petit. Plus tard, son environnement s'agrandit : crèche, école, transports en commun ou voiture, air extérieur. Son environnement peut être également transitoirement l'hôpital, les services de néonatalogie s'il est malade ou naît prématurément. L'environnement de l'enfant en fonction des âges, ses contacts avec les sources potentielles de perturbateurs endocriniens et les facteurs aggravants potentiels sont résumés dans le **tableau 8**.

L'enfant est donc en contact avec l'air et la poussière intérieurs de ces lieux de vie, conditionnés par les produits qui les meublent : matériaux de construction, revêtement de sols, peintures ou tapisseries, protections ignifuges, meubles et colles des meubles, traitements des bois, appareils électriques et électroménager, appareils électroniques, tissus d'ameublement (rideaux,tapis, moquette), les produits d'entretien, les pesticides utilisés, les jouets... On estime que les enfants ingèrent 16,7 % et les adolescents et adultes 1,1% des quantités de poussière ingérées par les très jeunes enfants (62). On estime par ailleurs que les quantités de terre ingérées sont les mêmes à tous les âges (sans prendre en compte le phénomène de PICA).

De plus l'enfant est directement en contact avec ses vêtements, ses jouets, les objets d'usage courant, les cosmétiques qui sont utilisés pour sa propre toilette, et les cosmétiques utilisés par ses parents. Quand il est petit, lors de la phase orale, il met de nombreux objets en bouche.

Il consomme du lait maternel, puis des laits infantiles et du lait de vache, des fruits et légumes, de la viande et du poisson, des plats cuisinés réchauffés au micro-ondes. Il est donc en contact – ou c'est son alimentation qui l'est – avec des plats en plastique, des biberons en plastique, des emballages alimentaires imprimés contenant de multiples substances chimiques.

S'il est hospitalisé, l'enfant est exposé à l'environnement des services hospitaliers pédiatriques. Pour le soigner, on peut avoir recours à la pose de cathéters, de sondes d'intubation, aux perfusions, aux transfusions, à l'alimentation parentérale. L'enfant consomme la nourriture de l'hôpital, souvent présentée et réchauffée dans des barquettes en plastique. En néonatologie, l'alimentation du nouveau-né prématuré passe souvent par le gavage utilisant des seringues en plastique ou des sondes naso-gastriques.

En dehors de l'Union Européenne, le travail des enfants pose le problème d'une exposition « professionnelle » aux substances chimiques et dangereuses.

Age	Environnement	Contacts	Facteurs aggravants potentiels
Fœtus	Placenta, sang maternel	Dépendant de l'environnement de la mère	Fragilité du développement
Prématuré	Services de néonatologie	Sols plastifiés, gants des personnels médicaux, cloches d'oxygénation, sondes d'intubation, cathéters, poches de perfusion, poches de sang	Confinement Fragilité du développement
Nouveau-né	Maison, chambre	**Déterminants de l'air et poussière intérieurs** : sols en PVC, moquettes, tapis, peintures, tapisseries, meubles, rideaux, objets de décoration, jouets en plastiques, peluches, produits d'entretien, appareils électriques, air extérieur **Contact direct** : tétines, biberons, vêtements, draps, jouets, cosmétiques **Alimentation** : biberon, lait maternel, laits infantiles	Confinement Fragilité du développement Allaitement maternel mobilisant les toxiques accumulés dans les graisses
Nourrisson	Maison, chambre Crèche	**Déterminants de l'air et poussière intérieurs** : idem + ceux utilisés dans la construction et l'ameublement des crèches (sols plastifiés et objets en plastiques favorisant l'entretien) **Contact direct** : objets, habillages **Alimentation** : lait, produits laitiers, alimentation diversifiée potentiellement polluée, plats préparés dans des contenants en plastique ou boites de conserve	Confinement Fragilité du développement Phase orale Joue au sol, proximité poussière Contenants en plastique souple très utilisés (vaisselle, plats micro-ondables)
Enfant et adolescent	Maison, école, transports, extérieur	**Déterminants de l'air et poussière intérieurs** : idem + ceux utilisés dans la construction des écoles **Contact direct** : cosmétiques, jouets, jeux électroniques, ordinateurs, portables **Alimentation** : idem	Alimentation diversifiée, bio-amplification dans la chaîne alimentaire Multiplicité des jouets et jeux en plastique, des appareils électroniques et électriques
Situations particulières		Enfants travaillant dans le recyclage d'appareils électriques – pays en voie de développement	Combustion « sauvage » d'appareils électriques contaminés par une multitude de substances chimiques toxiques

Tableau 8 : Déterminants de l'environnement de l'enfant à travers les âges

2.6 CHOIX DES EXEMPLES QUI SERONT DEVELOPPES

Les prises de conscience sur la toxicité potentielle de notre environnement direct – et pas seulement de l'environnement extérieur – grandissent. L'environnement de l'enfant est davantage étudié de nos jours en raison de la compréhension de sa vulnérabilité de développement. Par exemple, lors d'une étude française réalisée en 2009 par l'Association Santé Environnement France (l'ASEF) sur la pollution de l'air intérieur des crèches (9 lieux de garde collectifs étudiés à Villeneuve d'Ascq, Paris 19e, Wittenheim, Annecy, Eybens, Montpellier, Aix-en-Provence, Sophia-Antipolis et Signes), trois molécules toxiques ont été recherchées et retrouvées : le benzène (cancérigène, provenant de l'air extérieur et des peintures), le formaldéhyde (irritant et cancérigène, provenant notamment des bois agglomérés) et les phtalates. Les taux étaient préoccupants pour le benzène et le formaldéhyde, et moindre pour les phtalates. Cette étude ne portait cependant que sur l'air et non sur les poussières (114). L'intérêt de cette étude réside surtout dans sa mise en exergue du problème de l'exposition des enfants – qui passent plus de 90% de leur temps à l'intérieur – aux toxiques des poussières et de l'air intérieurs.

L'air intérieur a d'ailleurs longtemps été écarté des préoccupations sanitaires, contrairement à l'air extérieur, jusqu'à la création par les pouvoirs publics en 2001 en France de l'Observatoire pour la Qualité de l'Air Intérieur. Les jouets pour enfants sont également source d'une exposition importante aux toxiques dont on se préoccupe depuis peu. Malheureusement, le manque d'information sur leur composition, et l'inefficacité des contrôles aux frontières pour les jouets importés suscitent l'inquiétude. De plus en plus de campagnes de tests et d'informations sur la pollution des intérieurs et la toxicité des objets de la vie quotidienne sont organisées par diverses associations pour attirer l'attention des autorités. Malheureusement un certain nombre d'obstacles rendent difficile la quête de la vérité : de nombreuses discordances existent entre les avis des autorités sanitaires des différents pays, les limitations et les interdictions ne sont pas les mêmes d'un pays à l'autre, les lobbies des industriels pèsent sur les avis qui sont rendus par ces autorités, les scientifiques ne sont pas toujours entendus, l'innocuité de telle substance affirmée à un moment donné est parfois démentie quelques mois plus tard, et les médias s'en mêlent et dénoncent les contradictions existantes. Les réglementations, comme les connaissances toxicologiques, ont évolué rapidement au cours de ces dernières années, et les recherches se sont logiquement focalisées sur l'enfant.

Comme nous l'avons vu, un grand nombre de perturbateurs endocriniens sont retrouvés dans l'environnement. Nous avons choisi cependant de développer deux exemples, les phtalates et le bisphénol A, en raison de leur récurrence dans l'environnement de l'enfant, des nombreuses sources dont ils proviennent et de la multiplicité de leurs voies d'exposition. Nous ne développerons pas l'exemple des pesticides, classe très vaste, que l'on retrouve essentiellement dans l'alimentation, sans considérer que leur impact soit négligeable, au contraire. Les pesticides sont largement étudiés et médiatisés par ailleurs.

La pollution chimique est probablement la pollution la plus fréquente. Elle est diverse et résulte de contaminations par des composés inorganiques (sodium, chlorures,

nitrates, phosphates, métaux lourds) et par des composés organiques, innombrables (détergents, produits phytosanitaires, solvants, hydrocarbures). Ces composés organiques, liés à diverses activités humaines, peuvent être source de problèmes différents en fonction de leur solubilité, de leur rémanence et de leur devenir dans les eaux, les sols, les chaînes alimentaires. Ces molécules organiques causent de plus en plus d'inquiétude en raison de leur présence, ubiquitaire dans l'environnement (16). La généralisation du plastique dans nos sociétés est responsable de la généralisation des toxiques tels que les phtalates et le bisphénol A dans notre environnement, et dans celui de l'enfant. L'exemple des jouets et des biberons est devenu emblématique ces dernières années et a largement été médiatisé : trouver un jouet, un article de puériculture ou de la vaisselle pour enfant qui ne soit pas en plastique n'est pas simple, pourtant de nombreux parents connaissent les doutes émis sur tous ces objets de la vie courante et sont demandeurs d'informations.

Comme nous l'avons vu précédemment, les **phtalates** sont présents partout dans notre environnement direct et quotidien. Ce sont des composés chimiques, esters de l'acide phtalique, utilisés comme plastifiants des matières plastiques, notamment du PVC (55). Les phtalates sont hydrophobes, ont une forte affinité pour les graisses et les alcools lourds, ne sont pas liés de façon covalente aux matrices des produits, ils peuvent donc facilement migrer. Bien que biodégradables dans l'environnement, ils peuvent persister plus longtemps dans certains milieux comme dans les sédiments, ce qui rend plus difficile leur dégradation (14). On les trouve dans la plupart des articles en PVC, d'usage quotidien (57). Les préoccupations sur l'utilisation des phtalates a émergé ces dernières années, en raison de leur potentielle toxicité humaine. En effet, de nombreuses études sur les animaux ont démontré notamment qu'une exposition prénatale et précoce pendant le développement conduisait à des anomalies du tractus reproducteur mâle. La réglementation en vigueur restreint actuellement en partie leur emploi, notamment dans la fabrication des jouets pour jeunes enfants.

Le **bisphénol A** (BPA), composé chimique organique aromatique, est utilisé comme monomère pour la fabrication industrielle par polymérisation de plastiques de type polycarbonate (matériaux durs et transparents) et résines époxy (revêtements de canettes et boîtes de conserve, colles, adhésifs, revêtement de sol, peintures et vernis,...). Il est également utilisé comme anti-oxydant dans les plastiques dont le PVC (14) Des études conduites par l'industrie ont montré que le bisphénol A n'a pas d'effet négatif sur la santé humaine, mais ces affirmations sont largement critiquées et infirmées ; les études scientifiques montrant un impact négatif sont nombreuses (73). Le problème du bisphénol A est aujourd'hui largement médiatisé en raison de son utilisation dans la fabrication des biberons, et des polémiques qu'il a suscitées. Le Canada a interdit en 2008 l'utilisation du bisphénol A dans les biberons et gobelets pour enfants. En France, le BPA a été interdit plus récemment.

Pendant la grossesse, les bébés sont particulièrement exposés car ces composés traversent la barrière placentaire. D'autre part, ils sont excrétés dans le lait maternel, et par ce biais sont susceptibles de contaminer les nourrissons. Les fœtus, enfants et adolescents étant des populations en développement, donc sensibles aux perturbations endocriniennes, nous avons choisi de nous intéresser tout particulièrement aux risques pour la santé que présentent ces deux groupes de composés. Les phtalates et le bisphénol A ont été très largement médiatisés au cours des derniers mois (nombreux articles dans la presse, nombreuses émissions à la radio et à la télévision), en raison de leur récurrence dans l'environnement des jeunes, et aussi des nombreux débats qu'ils suscitent dans le public – notamment chez les jeunes parents, au sein des agences gouvernementales, et dans le monde scientifique, dont les inquiétudes et les alarmes sont plus anciennes...

3. PHTALATES ET BISPHENOL A : DESCRIPTION DES EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES ET DE LEURS EFFETS

3.1 PHTALATES

3.1.1 Métabolisme des phtalates

Les phtalates ont des demi-vies courtes, de quelques heures à plusieurs jours, et sont éliminés du corps rapidement. Leur métabolisme dans le corps humain dépend de la structure des composés parents diesters. Les phtalates diesters sont métabolisés en une ou deux étapes : phase I (hydrolyse, oxydation) et phase II (conjugaison) (115). Les composés de bas poids moléculaire, à chaîne courte (DEP et DBP par exemple) subissent une hydrolyse en phase I et sont transformés en mono-ester hydrolysé simple. Les composés de haut poids moléculaire (DEHP, DNOP, DiNP) subissent les biotransformations de la phase I également, et sont donc hydrolysés en leur métabolite respectif, mais sont ultérieurement métabolisés par oxydation de leur longues chaînes alkyl lipophiles en mono-esters hydrophiles. Une fois décomposés par la phase I, ces métabolites (mono-esters et mono-esters oxydés) sont excrétés dans les urines ou les selles dans leur forme libre ou conjuguée (habituellement après glucuro-conjugaison lors de la phase II). Les métabolites peuvent donc être excrétés sous forme libre ou conjuguée (115). Le **tableau 9** présente les composés parents et leurs métabolites connus.

Composé parent	**Métabolite correspondant**
Butylbenzyl phtalate (BzBP)	Monobenzyl phtalate (MbzP) Mono-n-butyl phtalate (MBP minor)
Dibutyl phtalate (DBP)	Mono-n-butyl phtalate (MBP) Mono-3-carboxypropyl phtalate (MCPP, minor)
Di-isobutyl phtalate (DiBP)	Mono-isobutyl phtalate (MiBP)
Diethyl phtalate (DEP)	Monoethyl phtalate (MEP)
Di-2-ethylhexyl phtalate (DEHP)	Mono-2-ethylhexyl phtalate (MEHP) Mono-2-ethyl-5-hydroxyhexyl phtalate (MEHHP) Mono-2-ethyl-5-oxohexyl phtalate (MEOHP) Mono-2-ethyl-5-carboxypentyl phtalate (MECPP) Mono-2-carboxymethyl phtalate (MCMHP)
Di-n-octyl phtalate (DnOP)	Mono-3-carboxypropyl phtalate (MCPP) Mono-n-octyl phtalate (MOP, minor)
Di-isononyl phtalate (DiNP)	Mono-iso-nonyl phtalate (MiNP)
Dimethyl phtalate (DMP)	Mono-methyl phtalate (MMP)

Tableau 9 : Phtalates, composés parents et leur(s) métabolite(s) (57)

Par exemple, le DEHP est un des phtalates de plus haut poids moléculaire ; il est converti en une multitude de métabolites (56). Il est d'abord métabolisé en MEHP (mono-ester hydrolysé) – cette hydrolyse a lieu dans l'estomac principalement – mais est ultérieurement oxydé dans le foie en MEOHP et en MEHHP, deux métabolites hydrophiles (115). Ces oxydations ont également été identifiées dans les urines (56). La majorité du DEHP absorbé oralement est oxydée puis excrétée dans les urines (56). Moins de 10% de la dose initiale de DEHP est excrété dans les urines en MEHP, ce qui rend indispensable la prise en compte des métabolites secondaires dans les analyses toxicologiques (116), le MECPP étant le métabolite principal dans les urines. Par ailleurs, la glucuro-conjugaison semble être la voie majeure de conjugaison du DEHP chez les humains (56).

Un point nécessite d'être noté. Nous avons vu qu'à chaque étape du métabolisme, les produits peuvent être glucuro-conjugués pour être éliminés. La conjugaison permet généralement de diminuer la toxicité des substances. Or le mécanisme de glucuro-conjugaison n'est fonctionnel qu'à l'âge de 3 mois chez l'enfant. D'où une vulnérabilité accrue des fœtus et nouveaux-nés au DEHP.

Cependant, la mesure de ces métabolites pose plusieurs problèmes :

◆ L'absorption par le tractus gastro-intestinal, l'absorption pulmonaire et cutanée varient en fonction des espèces. De même, l'élimination et la répartition des métabolites dans l'urine ou les selles dépend de l'espèce, du sexe, de la voie d'administration (117).

◆ La mesure des métabolites est utilisée pour évaluer l'exposition des individus aux composés parents lorsque le métabolisme de celui-ci a été identifié. Or les métabolites de certains composés parents ne sont pas connus, et les connaissances de leur métabolisme évoluent. Pour reprendre l'exemple du DEHP, initialement un seul métabolite était connu et mesuré pour évaluer l'exposition au DEHP, le MEHP. Mais les recherches ultérieures ont révélé que le MEOHP et le MEHHP étaient les métabolites prépondérants, et plus récemment encore d'autres métabolites ont été identifiés : MECPP, MCMHP. Ces derniers peuvent dorénavant être mesurés dans des échantillons biologiques (57). Cependant les recherches sur ces voies métaboliques, leur dynamique, l'identification des produits de décomposition primaire et secondaire méritent d'être poursuivies afin de déterminer la toxicité de ces métabolites pour l'organisme.

◆ De plus, la mesure de la biodisponibilité de ces composés est une mesure indirecte de la toxicité potentielle et dépend aussi de la voie d'exposition. L'exposition au DEHP par transfert intraveineux de phtalate (par les dispositifs médicaux comme les cathéters) induit généralement moins de mono-esters bio-disponibles que si la même quantité est ingérée. En effet, les lipases de l'estomac et de l'intestin hydrolysent le DEHP en MEHP qui est absorbé facilement par le tractus intestinal. Quand le DEHP est injecté par voie IV, cette transformation est plus lente et le composé parent est excrété directement. L'absorption intestinale serait donc plus toxique que le transfert parentéral pour la même quantité, mais ces données doivent être confirmées (57). Sauf pour la première phase d'hydrolyse en MEHP, le métabolisme du DEHP ne semble pas être affecté par la voie d'exposition (56).

◆ La distribution est variable en fonction des matrices. Ainsi, le lait maternel contient plus de phtalates hydrophobes comme le DBP, et les phtalates à longue chaîne comme le DEHP et le DiNP et leurs métabolites mono-esters. Le DEHP tend également à s'accumuler dans le tissu adipeux, tandis que l'urine contient davantage les métabolites secondaires de DEHP et DiNP ainsi que les mono-esters des phtalates de plus bas poids moléculaire (115). Cependant peu d'études existent sur la distribution des phtalates dans l'organisme après exposition, leur présence dans les différents tissus et leur capacité d'accumulation (116).

◆ Le métabolisme des phtalates après absorption dermique ou inhalation est peu étudié.

3.1.2 Effets des phtalates démontrés chez les animaux ou in vitro

◆ **Toxicité sur la reproduction.** De nombreuses études animales, notamment chez les rongeurs, ont démontré la toxicité des phtalates sur la fonction de reproduction pour une exposition périnatale.

Chez les mâles, on note des malformations de l'épididyme, des canaux déférents, des vésicules séminales, de la prostate, une diminution de la virilisation avec distance ano-génitale (DAG) réduite, diminution de la testostérone fœtale et de l'insuline growth factor (57) (118) Enfin, des troubles similaires au syndrome de dysgénésie testiculaire humain (hypospadias et cryptorchidie, dommages testiculaires, cancer du testicule, diminution de la qualité du sperme) (109) ont été rapportés en cas d'exposition au DBP, DEHP et BBzP (118). En effet, une exposition *in utero* de rats à du DEHP et du DBP induit une altération de la fonction de cellules de Sertoli et du nombre et de la distribution des cellules de Leydig (119) (120) (116).

Chez les femelles, distance ano-génitale augmentée, malformations génitales, et avortements spontanés sont rapportés.

Dans les deux sexes, on observe des retards pubertaires (57) et perturbations hormonales avec augmentation des niveaux de LH et de testostérone et 17-β-œstradiol (116). Dans les études chez les rats , les métabolites secondaires du DEHP sont jusqu'à 100 fois plus toxiques que le MEHP (116).

Une récente étude française de l'Inserm sur les effets du MEHP sur des testicules fœtaux humains a montré que le MEHP n'affectait pas la prolifération et l'apoptose de cellules de Sertoli, ni la production de testostérone. Ainsi la stéroïdogénèse des testicules humains ne semble pas affectée, contrairement aux observations faites chez les rats (altération de la stéroïdogénèse et des cellules de Sertoli). Par contre, le MEHP réduit l'expression de l'ARNm de l'Hormone Anti-Mullérienne, et est responsable d'une diminution du nombre de cellules germinales en augmentant leur apoptose (121).

Les phtalates ont une **activité anti-androgénique** in vitro, in vivo et dans les modèles animaux, ainsi qu'une action œstrogénique probable (57). Une étude de 2005 sur des cellules humaines de cancer mammaire a montré que le BBP avait une action œstrogénique : augmentation de l'expression de l'ARNm du récepteur ERα, en raison d'une diminution du niveau de méthylation de l'ADN de la région promoteur du récepteur (122).

L'Union Européenne a classé le DEHP dans les Toxiques Catégorie 2 pour les effets sur la fertilité mâle et femelle, et Catégorie 2 pour les effets sur le développement (56).

◆ **Toxicité thyroïdienne**. Les phtalates semblent affecter la fonction thyroïdienne de manière antagoniste dans certaines études sur du tissu thyroïdien *in vitro* et chez les rats (123).

◆ **Autres toxicités d'organes (rein et foie).** Des études chez les rongeurs ont démontré une augmentation de l'incidence des néphropathies (56). L'exposition à de fortes doses de phtalates peut conduire au développement de tumeurs hépatiques chez les rats par l'activation du récepteur PPARα, mécanisme considéré comme non approprié chez les humains (57).

◆ **Génotoxicité / Mutagénicité**. Il n'existe pas de génotoxicité ni de mutagénicité du DEHP ou de ses métabolites dans la majorité des études (56).

◆ **Système immunitaire.** Les propriétés d'interaction avec le système immunitaire du DEHP ont été démontrées dans plusieurs études expérimentales (56).

3.1.3 Voies d'exposition aux phtalates

Il faut bien distinguer les sources d'exposition, qui constituent les origines et réservoirs d'un composé ou groupe de composés donnés, et les voies d'exposition, qui représentent le chemin par lequel ces composés pénètrent dans notre organisme. Par exemple, un composé présent dans la poussière (une source) pourra être ingéré, inhalé, ou même pénétrer dans l'organisme par voie cutanée (trois voies).

La population humaine est exposée aux phtalates par de multiples voies. Les voies d'exposition les plus probables varient en fonction des phtalates : voie orale, voie cutanée, voie respiratoire, voie parentérale (61). : La **figure 8** schématise les différentes voies d'exposition aux phtalates. Les mesures des concentrations urinaires en métabolites ont en outre démontré l'exposition généralisée de la population à ces plastifiants (62).

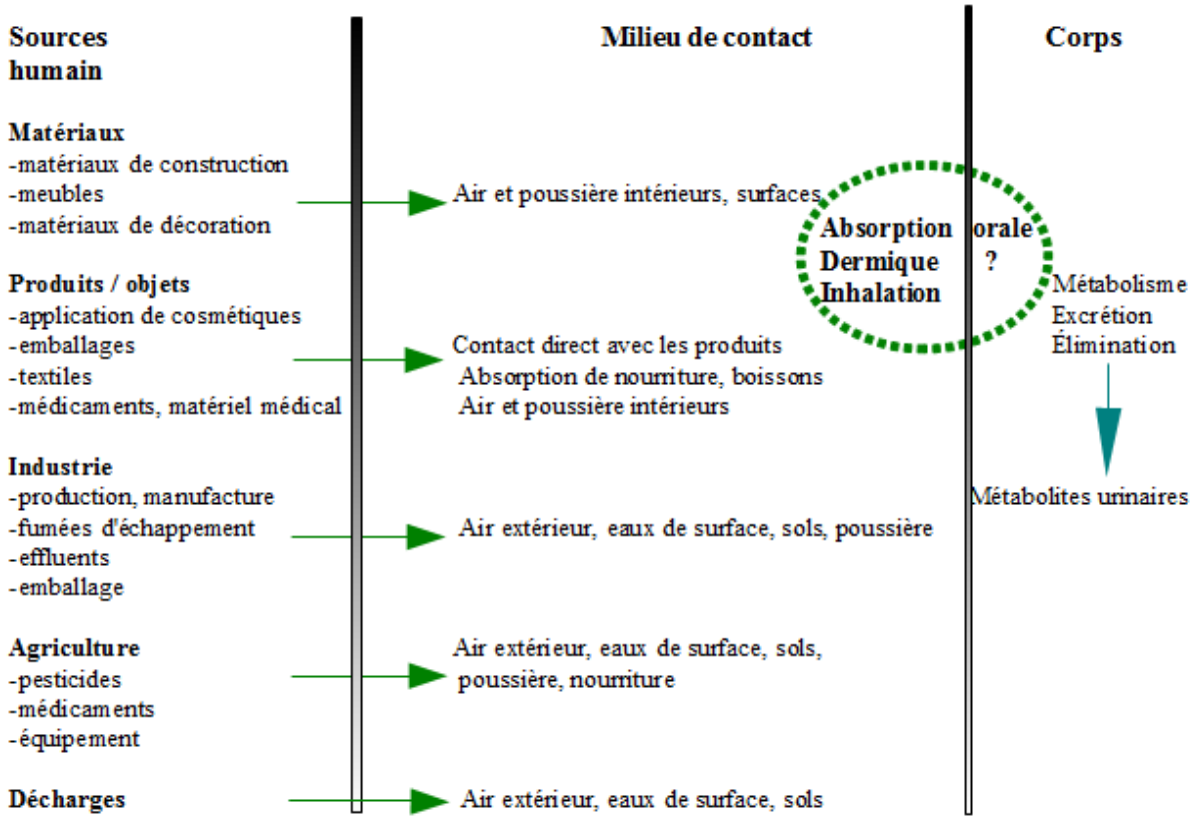


Figure 8 : Les consommateurs sont exposés aux phtalates par différentes sources (62)

◆ **Voie orale.** Les enfants peuvent ingérer des phtalates en consommant de la nourriture contaminée et en suçant des objets en PVC. Cependant il n'existe pas d'évaluation des concentrations de la nourriture en phtalates en relation avec des concentrations corporelles avec ces mêmes phtalates. L'exposition des enfants quand ils portent des jouets ou objets en plastique à la bouche est une source d'inquiétude pour certains parents, même si 3 phtalates sont interdits dans la fabrication des jouets pour enfants de moins de 3 ans. Des simulations ont montré que les phtalates pouvaient effectivement migrer au cours de la succion de ces jouets, et que le fait de porter à la bouche et sucer des jouets pouvait être une voie

d'exposition significative (57). L'enfant peut également ingérer des phtalates contenus dans la poussière intérieure contaminée par les produits en PVC. En effet, l'ingestion des poussières par les enfants (augmentée bien sûr par les caractéristiques de la phase orale des enfants en bas âge, qui portent à la bouche tout ce qui leur passe par la main, mais aussi par le temps passé à jouer sur le sol) est une voie importante de contamination. Les jeunes enfants ingèrent de plus grandes quantités de poussière que les adolescents ou les adultes. L'étude suisse de Wormuth en 2006 basée sur des scénarii d'exposition aux phtalates montre que la **voie d'exposition majoritaire des enfants et des nourrissons à certains phtalates (BBP, DINP, DIDP) est la voie orale**, par **ingestion des poussières** lorsqu'ils rampent ou jouent par terre d'une part, et par **succion d'objets en plastique souple** d'autre part. On peut considérer également l'ingestion accidentelle de petites quantités de produits de soin corporel. Cette ingestion accidentelle représente dans cette même étude une source d'exposition non négligeable au DEP. Pour le **DEHP**, la voie majoritaire est également **orale**, par **ingestion de nourriture** contaminée pour tous les groupes d'âges, à laquelle s'ajoute l'**ingestion de poussières** par les nourrissons et jeunes enfants (62).

◆ **Voie cutanée.** L'absorption dermique de phtalates, en raison de l'**application de produits de soins** tels que les crèmes solaires, shampoings, lotions, et autres cosmétiques, peut être considérée comme une voie importante d'exposition pour les enfants et les tout petits. L'absorption dermique des humains est cependant peu documentée. Plusieurs facteurs affectent cette absorption : partie spécifique du corps exposée, concentration chimique, quantité de peau exposée, durée de l'exposition, absorption du composé chimique par la peau. Les enfants ont une plus grande surface corporelle par rapport à leur volume en comparaison avec les adultes ; ils sont donc exposés à une dose interne plus élevée en produits chimiques. Il n'existe pas de données sur la perméabilité de la peau des enfants, sauf pour les prématurés qui ont une perméabilité augmentée aux expositions par voie dermique (57). Dans l'étude de Wormuth, plus de 80% de l'exposition au **DEP** est due à l'application dermique de produits de soins (parfums, crèmes pour la peau, déodorants) chez les enfants comme chez les adultes (62). De plus, on peut penser que les phtalates contenus dans l'air et la poussière peuvent être contaminants par voie dermique.

◆ **Voie parentérale.** Pour les enfants hospitalisés, la transmission directe dans la circulation sanguine par les tubulures intraveineuses est la voie d'exposition majeure aux phtalates. Le DEHP est le premier plastifiant utilisé dans les dispositifs médicaux en PVC comme les conteneurs pour le sang ou les nutriments, les tubes et les cathéters (56). Le DEHP n'étant pas lié de façon covalente aux matrices des plastiques, il peut migrer facilement depuis les tubes dans les substrats puis dans la circulation sanguine (57). Les patients subissant des traitements médicaux peuvent donc être exposés au DEHP par cette voie. Cette exposition dépend de la procédure elle-même mais aussi des propriétés lipophiles des fluides entrant en contact avec les dispositifs, de la taille de la surface de PVC, de la température, de la vitesse d'écoulement et du temps de contact (56). Les revêtements en polyéthylène des articles en PVC semblent ne pas prévenir le relargage du DEHP (56).

◆ **Voie respiratoire, inhalation.** Comme nous l'avons vu précédemment, les phtalates peuvent être volatilisés mais aussi s'accumuler dans les poussières intérieures.

Pour les enfants hospitalisés en néonatologie notamment, l'exposition peut résulter de l'inhalation de phtalate contenu dans les sondes d'intubation (57).

L'étude de Rudel en 2003 (35) (États-Unis, 120 logements, 89 composés organiques

identifiés comme perturbateurs endocriniens analysés) caractérise les phtalates comme les substances les plus abondantes retrouvées dans l'air intérieur et la poussière, ils peuvent donc être inhalés. Dans l'air, le DEP et le DBP sont les plus abondants, et correspondent aux phtalates retrouvés dans les échantillons d'urines étudiés, ce qui suggère que l'inhalation doit être considérée comme une voie d'exposition importante, contrairement à ce qui est estimé habituellement (35). Dans l'étude de Wormuth, l'exposition des enfants au **DMP** est principalement causée par l'inhalation d'air intérieur, et l'inhalation de poussières semble être une voie d'exposition majoritaire pour **BBP** et importante pour le DEHP, le DIBP et DIDP (62).

◆ **Voie transplacentaire.** Il existe une transmission de l'exposition maternelle au fœtus par le cordon ombilical. Le DEHP traverse la barrière placentaire. Il n'existe pas de quantification de l'exposition fœtale durant la grossesse ni de connaissance des mécanismes toxico-cinétiques (57).

Les voies d'exposition principales varient avec les composés, leurs applications, et leurs sources. La voie majoritaire pour le DEHP est la voie orale (nourriture, poussière, jouets mis à la bouche), pour le DEP la voie cutanée (cosmétiques et produits de soins). La voie respiratoire est considérée moins importante mais non négligeable (DMP et BBP), et la voie parentérale concerne surtout la population particulière des prématurés hospitalisés (DEHP) (61).

Pour les phtalates dans leur ensemble, on considère aujourd'hui que la voie d'exposition majoritaire est la voie orale pour la plupart des nourrissons et enfants. La recherche doit néanmoins être poursuivie car il est possible que la voie respiratoire et la voie dermique soient sous-estimées dans la population générale, et la voie parentérale dans les populations hospitalisées.

La voie d'exposition utilisée en laboratoire est orale : c'est le problème posé par les études toxicologiques sur les rongeurs. Par conséquent, ces études ne reflètent pas l'exposition des humains aux phtalates puisqu'ils sont exposés par des voies différentes. Par exemple, l'exposition des humains au DEP peut se faire par voie dermique principalement, ou par inhalation. De nombreuses études animales sur DEP et son métabolite le MEP ne retrouvent pas de toxicité sur la reproduction alors que plusieurs études chez l'homme ont retrouvé des associations significatives entre l'exposition et des effets néfastes (61). Ces divergences peuvent être dues, au moins en partie, à la différence des voies d'exposition.

3.1.4 Mesures des phtalates et biomarqueurs

Les **mesures d'exposition** sont conduites de deux manières : mesure de l'exposition **externe** (monitoring de l'environnement) ou mesure de l'exposition **interne** grâce au biomonitoring humain. D'autres études ont une **approche fondée sur différents scénarii** : scénarii de production des substances chimiques, modèles de consommation de ces produits chimiques, et scénarii d'exposition humaine (57).

Les mono-esters des phtalates peuvent être mesurés dans de nombreux fluides biologiques comme l'urine, le sérum, le lait maternel, la salive, le liquide séminal, et le liquide amniotique, mais il est le plus souvent mesuré dans les urines par HPLC (*high-performance liquid chromatography*) en coordination avec la spectrométrie de masse. Les méthodes pour mesurer les doses internes en phtalates ont été développées au cours de ces vingt dernières années et continuent à évoluer en terme de composés mesurés – de nouveaux métabolites sont identifiés – comme en terme de précision des mesures effectuées (57). Les concentrations en phtalates dans les échantillons d'urines sont mesurées en plus grande quantité par rapport aux mesures faites dans le sang (115).

Ces dernières années plusieurs méthodes sensibles ont été développées pour la détermination des phtalates dans les fluides humains et dans l'environnement. Ces méthodes analytiques possèdent une grande capacité de séparation des nombreux composés analysés et ont la possibilité de révéler de très faibles quantités de substances (116). Néanmoins, en raison de leur large diffusion dans l'environnement, la mesure directe des phtalates dans les liquides biologiques est sujette à des erreurs significatives par contamination des échantillons (contamination qui peut survenir pendant le prélèvement, la collection, le transport, le stockage et les processus analytiques). C'est pourquoi il est intéressant d'analyser les métabolites urinaires, et de déterminer des métabolites humains spécifiques, ce qui élimine la contamination des échantillons humains par des phtalates de l'environnement (116). Quand ces métabolites ont été associés à des conséquences néfastes particulières de l'exposition aux phtalates, la mesure de ces métabolites correspond en outre aux espèces biologiquement actives de ces substances (116). Par contre, il est nécessaire d'être vigilant lorsque seul le métabolite mono-ester a été mesuré pour comparer les expositions aux phtalates. Nous avons vu en effet que le MEHP n'était pas le métabolite du DEHP le plus sensible, et que les métabolites secondaires l'étaient davantage. Cependant, les métabolites de certains phtalates n'ont pas été identifiés, comme les métabolites de DINP et DIDP, qui sont des substances complexes de mélanges d'isomères. De plus, les phtalates à longue chaîne ont un métabolisme complexe donnant de nombreux métabolites, ce qui pourrait expliquer pourquoi on détecte moins fréquemment, et en plus petite quantité, leurs métabolites mono-esters en comparaison des mono-esters des phtalates à plus petite chaîne (116). Une méthode récente utilise la mesure dans les urines humaines de la concentration en acide phtalique, produit par l'hydrolyse des métabolites urinaires des phtalates, ce qui permet de quantifier l'exposition totale aux phtalates dont les composés de haut poids moléculaire ; mais cette méthode ne donne pas d'information sur les composés parents (116).

Plusieurs études ont observé la variabilité temporelle des concentrations en phtalate dans les urines. Il est admis qu'**un seul échantillon d'urine est suffisamment représentatif de l'exposition des 6 derniers mois** : il est donc approprié aux études épidémiologique d'exposition des enfants aux phtalates (124). Les phtalates sont rapidement métabolisés par le corps humain, avec une demi-vie d'élimination de moins de 24 heures. Mais, en dépit de ces

demi-vies courtes et des variabilités intra-individuelles d'un jour ou d'un mois à l'autre, l'exposition est suffisamment stable pour estimer un niveau d'exposition sur un seul échantillon (61). **Ainsi la concentration en phtalates chez les enfants serait stable dans le temps, reflétant un environnement dans lequel l'exposition aux phtalates serait elle aussi stable.** Mais aucune étude n'a observé la variabilité temporelle chez les jeunes enfants âgés de 0 à 3 ans. Des recherches plus approfondies sont donc nécessaires pour évaluer l'exposition et la toxico-cinétique à ces **âges**, mais également dans les différents **groupes ethniques**. Diverses études montrent en effet une exposition plus importante dans les groupes issus de minorités, bien qu'on ignore si ces groupes sont exposés à de plus grandes quantités de phtalates ou si la toxico-cinétique varie en fonction des ethnies (57).

3.1.5 Exposition humaine environnementale aux phtalates

Pour le DEHP, la **Dose Journalière Tolérable (ou TDI)** fixée par l'EFSA (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments) et basée sur les études de toxicité testiculaire et de développement chez les rats, est de **50 µg/kg de poids corporel/jour**. Les évaluations de risques réalisées par l'ECB en 2004 (*European Chemicals Bureau*) considérant les effets sur les testicules et la fertilité ont établi différentes marges de sécurité en fonction des âges (adultes, enfants de 3 à 12 mois et nouveaux-nés de moins de 3 mois). Pour les groupes les plus sensibles, des limites plus faibles devraient donc être appliquées : **25 µg/kg de poids corporel/jour** pour les enfants de 3 à 12 mois et **20 µg/kg de poids corporel/jour** pour les nouveaux-nés. L'US *Environmental Protection Agency* a fixé la **Dose de Référence (RfD)** à **20 µg/kg de poids corporel/jour** afin d'être en-deçà d'un risque d'effets délétères au cours d'une vie entière (cette valeur n'est fondée que sur l'étude des effets sur le foie de porc, et non pas sur la toxicité sur la reproduction). Pour le DnBP, le TDI fixé par l'EFSA est de **10 µg/kg de poids corporel/jour (125).** Le tableau suivant (**tableau 10**) résume les valeurs toxicologiques de référence de quatre agences gouvernementales pour les principaux phtalates.

DEHP	EFSA	US EPA	Health Canada	OMS
Valeur de risque	**TDI = 50 µg/kg pc/j**	**RfD = 20 µg/kg pc/j**	**TDI = 4,4 µg/kg pc/j**	**TDI = 25 µg/kg pc/j**
Année	2003	1987	1992	2003
Base	NOAEL = 5 mg/kg/j	NOAEL = 19 mg/kg/j	NOEL= 44 mg/kg/j	NOAEL= 2,5 mg/kg pc/j
Facteur de sécurité	100	1000	1000	100
Effet ou organe cible	Développement Testicules	Foie	Maternel et fœtal	Prolifération peroxysomale (foie)
Espèce	Rat	Porc	Souris	Rat
DEP	**EFSA**	**US EPA**	**Health Canada**	**OMS**
Valeur de risque	*	**RfD = 0,8 mg/kg pc/j**	*	**TDI = 5 mg/kg pc/j**
Année	*	1987	*	2003
Base	*	NOAEL = 750 mg/kg/j	*	NOAEL = 1600 mg/kg/j
Facteur de sécurité	*	1000	*	300
Effet ou organe cible	*	Croissance, poids organes	*	
Espèce	*	Rat	*	Souris
DIDP	**EFSA**	**US EPA**	**Health Canada**	**OMS**
Valeur de risque	**TDI = 0,15 mg/kg pc/j**	*	*	*
Année	1968 / 2000	*	*	*
Base	a. NOAEL= 15 mg/kg/j b. NOAEL= 30 mg/kg/j	*	*	*
Facteur de sécurité	1000	*	*	*
Effet ou organe cible	a. Foie b. Développement	*	*	*
Espèce	a. Chien / b. Rat	*	*	*
DINP	**EFSA**	**US EPA**	**Health Canada**	**OMS**
Valeur de risque	**TDI = 0,15 mg/kg:j**	*	*	*
Année	1994	*	*	*
Base	NOAEL = 15 mg/kg	*	*	*
Facteur de sécurité	1000	*	*	*
Effet ou organe cible	Foie et reins	*	*	*
Espèce	Rat	*	*	*
DBP	**EFSA**	**US EPA**	**Health Canada**	**OMS**
Valeur de risque	**TDI = 0,01 mg/kg pc/j**	**RfD = 0,1 mg/kg pc/j**	**TDI = 63 µg/kg pc/j**	**VTR = 66 µg/kg pc/j**
Année	2004	1987	1992	
Base	LOAEL = 2 mg/kg/j	NOAEL = 125 mg/kg/j	NOAEL = 63 mg/kg/j	
Facteur de sécurité	200	1000	1000	1000
Effet ou organe cible	Développement	Augmentation de mortalité	Tératogénicité, fœtotoxicité	Développement Reproduction
Espèce	Rat	Rat	Souris	Rat
BBP	**EFSA**	**US EPA**	**Health Canada**	**OMS**
Valeur de risque	**TDI= 0,5 mg/kg pc/j**	**RfD = 0,2 mg/kg/j**	**TDI = 1,3 mg/kg/j**	*
Année	1997 2004	1989	1998	*
Base	NOAEL=20 à 50 mg/kg/j	NOAEL = 159 mg/kg/j	132 mg/kg/j	*
Facteur de sécurité	100	1000	100	*
Effet ou organe cible	Testicules	Foie	Pancrés	*
Espèce	Rat	Rat	Rat	*
Total Phtalates	**TDI = 0,3 mg/kg pc/j**	*	*	*

Tableau 10 : Valeurs toxicologiques de référence connues pour les principaux phtalates (EFSA, Health Canada, US EPA, OMS) ***(*données non disponibles ou non accessibles)***

A cause de la nature de l'exposition environnementale aux perturbateurs endocriniens, silencieuse et omniprésente, les méthodes épidémiologiques traditionnelles d'évaluation de l'exposition par questionnaires et dossiers médicaux sont d'une efficacité limitée pour déterminer avec précision l'exposition individuelle.

Certaines études utilisent les calculs de probabilité pour définir des scénarii d'exposition aux substances chimiques. Mais ce type d'études souffre d'imprécisions en raison des nombreuses sources et voies d'exposition existantes, qui ne peuvent pas toutes être parfaitement modélisées. C'est pourquoi l'utilisation de biomarqueurs est préférée dans les études scientifiques. L'urine est le milieu le plus utilisé. De plus, la mesure des métabolites et non pas des composés eux-mêmes réduit le risque de contamination pendant la collecte, le stockage et l'analyse (61). Cependant ces études comportent également des inconvénients : comme nous l'avons vu précédemment (§3.1.4), tous les métabolites d'un composé ne sont pas forcément connus, les spécificités du métabolisme fœtal sont souvent ignorées, et ces études, qui sont souvent régionales, ne peuvent pas toujours être transposées d'une région ou d'un pays à l'autre en raison des variabilités dans l'exposition.

D'autre part, il est probable que l'exposition au cours du développement fœtal induise des altérations plus profondes et permanentes que l'exposition après la naissance. Or, conduire des études d'exposition sur fœtus est difficile. Pour évaluer l'exposition pendant la grossesse, il est nécessaire d'obtenir des échantillons biologiques prélevés au cours de la grossesse, et de les archiver. De plus, il faut évaluer les conséquences sur les enfants nés de ces grossesses. Le suivi est relativement aisé pour la période périnatale, mais beaucoup plus difficile pour évaluer les conséquences à long terme de cette exposition, comme la diminution de la qualité du sperme ou l'infertilité. Il est par conséquent nécessaire de suivre les cohortes pendant des décennies. Ce type d'étude est donc limité par des problèmes logistiques et financiers, ce qui explique l'absence de données sur les effets rencontrés chez les adultes exposés *in utero*.

◆ Évaluation de l'exposition à partir de scénarii d'exposition et calculs de probabilité

L'étude européenne de Wormuth en 2006, déjà évoquée (§2.3.1.5) a modélisé les niveaux en phtalates d'une population européenne incluant des enfants et a estimé que **l'exposition des enfants aux 8 phtalates étudiés était une puissance de 10 fois plus élevée que celle des adultes** (62). Les enfants et nourrissons ont une exposition journalière plus importante à deux phtalates, les **DINP** et **DIDP**. Leur exposition au **DEHP** et au **DINP** est estimée à **plus de 100 µg/kg de poids corporel/jour** (jouets, ingestion de poussière et de nourriture). L'**exposition maximale** estimée dans cette étude est **considérablement plus élevée que le TDI pour le DEHP** et du même ordre de grandeur que le TDI pour le DINP. **C'est l'usage de produits de consommations** (jouets, objets en plastique) et les **sources de l'environnement intérieur des maisons** (air et poussière contaminés par l'usage de produits plastifiés pour les matériaux de construction et d'aménagement, ingestion de produits cosmétiques) **qui détermine l'exposition aux DMP, DEP, BBP, DINP et DIDP**, tandis que **c'est l'alimentation qui a le plus d'influence sur l'exposition aux DBP, DIBP et DEHP (62)** Des incertitudes sont cependant inévitables car les différentes sources et voies d'exposition sont difficiles à quantifier. L'exposition est déduite de ces estimations. L'étude est

une modélisation et n'utilise pas la mesure des métabolites. Cette modélisation a donc des limites : en effet, les estimations faites de l'exposition des adultes correspond bien aux données obtenues dans une autre étude utilisant la mesure des concentrations des métabolites urinaires des phtalates dans la population allemande, mais sous-estime l'exposition des enfants.

◆ Évaluation de l'exposition à partir de l'excrétion de métabolites urinaires ou sanguins

Plusieurs études estiment l'exposition au **DEHP** de population générale (excluant les expositions professionnelles et médicales) dans une fourchette allant de **1 et 30 µg/kg de poids corporel/jour**, les enfants ayant une exposition plus importante que les adultes (56). Les études plus récentes suggèrent une exposition médiane de **2 à 5 µg/kg de poids corporel/jour**, alors que le 95ème percentile est estimé entre 6 et 17 µg/kg de poids corporel/jour, les enfants ayant une surcharge corporelle en DEHP plus importante que les adultes (56).

Le CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) a publié des données sur les niveaux de métabolites des phtalates sur un grand échantillon de population aux États-Unis (sujets âgés de plus de 6 ans). Ces données montrent l'omniprésence des ces substances chimiques et des variations en fonction de l'âge, du sexe et de l'ethnie (61). Une autre étude américaine du NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) sur les échantillons urinaires de 324 enfants âgés de 6 à 11 ans montre encore que la majorité des enfants ont des niveaux détectables de plusieurs mono-esters de phtalates, avec des niveaux significativement plus élevés que ceux des adolescents et adultes pour MBP, MBzP et MEHP (126).

L'étude allemande de Wittassek et Koch en 2007, Office National de l'Environnement allemand (125), sur l'exposition au DEHP de 239 enfants allemands âgés de 2 à 14 ans, et fondée sur la mesure des métabolites urinaires du DEHP, retrouve des valeurs plus élevées que celles calculées dans l'étude de 2006 citée précédemment (fondée sur une approche de scénario conçu par des calculs de probabilités) :

- la **contamination journalière médiane des enfants** (2 à 14 ans) en DEHP est de **4,3 à 7,8 µg/kg de poids corporel/jour** selon la méthode (la médiane était à 1,8 µg/kg de poids corporel/jour dans l'étude de Wormuth)
- **5% des enfants** ont une contamination journalière de **15,2 ou 25,2 µg/kg de poids corporel/jour** (approchant le TDI)
- **1%** des enfants **dépasse la valeur du TDI** admis par l'EFSA (50 µg/kg de poids corporel/jour)
- **3 à 7% dépassent la Dose de Référence** de 20 µg/kg de poids corporel/jour fixée par l'US *Environmental Protection Agency*.

La majorité des enfants dans la population générale serait donc exposée à des quantités de DEHP plus faible que le TDI et le RfD. Mais dans des cas particuliers ces valeurs sont largement dépassées et des expositions très importantes peuvent survenir dans certaines circonstances (valeur maximale : 140 µg/kg de poids corporel/jour). Les enfants les plus jeunes ont une surcharge en DEHP plus élevée, ce qui peut être dû à une alimentation plus importante par rapport au poids corporel, au comportement de mise en

bouche d'objet, et au fait qu'ils jouent plus près du sol et inhalent et ingèrent potentiellement plus de poussière. D'autre part, cette étude montre que les jeunes garçons sont davantage contaminés par le DEHP, donc plus susceptibles de développer des effets néfastes sur le système reproducteur (125). Par ailleurs, une autre étude allemande de 2003, réalisée par Koch et son équipe, (85 échantillons d'urine de la population générale), retrouvait des contaminations plus importantes en DEHP : le 95ème percentile était de **52,1 µg/kg de poids corporel/jour,** soit la valeur du TDI. Pour le DnBP, le BBzP, le DEP et le DnOP les valeurs au 95ème percentile étaient respectivement **16,2, 2,5, 22,1 et 0,42 µg/kg de poids corporel/jour** (127). Une étude de la même équipe a été pratiquée en 2006 sur l'exposition des mêmes enfants au DnBP : entre 11,7% et 37,2% des 239 enfants dépassaient la valeur du TDI pour le DnBP (10 µg/kg de poids corporel/jour) (125).

Une étude américaine de 2008 analyse les concentrations en métabolites urinaires des phtalates de 163 enfants âgés de 2 à 36 mois, et montre que la totalité de ces enfants est exposée à au moins 1 des phtalates étudiés, et que 80% d'entre eux sont exposés à 7 phtalates au moins (57).

Les données des études américaines sur les métabolites urinaires du DEHP concordent avec celles des études allemandes et ont le même ordre de grandeur. Les premières études sur le sujet ne mesuraient que le premier métabolite du DEHP, le MEHP. Par la suite les métabolites secondaires ont été mesurés et permettent une meilleure évaluation de l'exposition, car ils sont plus spécifiques et ne sont pas sensibles à la contamination (56).

◆ Exposition des nouveaux-nés en Néonatalogie au DEHP

Le **Comité SCENIHR**, mandaté par la Commission Européenne en 2007 (56), a défini des groupes à risque d'exposition au DEHP, parmi lesquels les nouveaux-nés en Unité de Soins Intensifs de Néonatologie. Il cite plusieurs études qui ont évalué l'exposition au DEHP des nouveaux-nés subissant des procédures médicales dans ces unités de soins, exposition estimée à partir d'échantillons de sang des patients ou calculée à partir du taux de relargage des dispositifs médicaux en DEHP. Mais ces calculs ont été faits pour des enfants de 4 kg. Pourtant, de nombreux enfants ayant recours à ces unités de soins sont prématurés et pèsent généralement entre 500 et 2500 grammes. Par conséquent, l'exposition au DEHP par rapport au poids corporel doit être encore plus élevée chez les nouveaux-nés prématurés. Les estimations atteignent pour plusieurs procédures l'**ordre de grandeur du mg/kg**. En comparaison avec les adultes subissant les mêmes procédures les valeurs sont significativement plus élevées. Ces valeurs sont plusieurs ordres de grandeur au-dessus des niveaux d'exposition de la population générale. L'exposition la plus importante survient lors des procédures d'exsanguino-transfusion double volume (jusqu'à **23 mg/kg/jour**) et quand la membrane d'oxygénation extracorporelle est utilisée. De plus, les nouveaux-nés malades ont généralement besoin de plusieurs traitements, et plusieurs dispositifs médicaux peuvent être utilisés, ce qui conduit à une exposition encore plus importante. La **FDA** a estimé en 2002 la **limite supérieure d'exposition journalière au DEHP à 3 mg/kg/jour** pour un nouveau-né de 4 kg en Unité de Soins Intensifs de Néonatologie, en prenant en compte la dispense de plusieurs soins (128). **Cette limite est donc souvent approchée ou dépassée.** De plus de telles expositions peuvent durer plusieurs semaines ou mois. Enfin, l'exposition totale au DEHP varie d'un établissement à l'autre.

D'autres études se sont appliquées à mesurer les métabolites urinaires des nouveaux-nés en Unité de Soins Intensifs de Néonatologie, également citées dans le rapport du Comité SCENIHR (56): Calafat, 2004 (129), Green, 2005 (130), Weuve, 2006 (131) et Koch, 2006 (132). Les niveaux d'exposition retrouvés dans l'étude de Koch en 2006 sont tous bien plus élevés que ceux de la population générale : la médiane étant à **42 µg/kg de poids corporel/jour** et le 95ème percentile à 1780 µg/kg de poids corporel/jour, cette différence indiquant une grande variabilité dans l'exposition des nouveaux-nés, variabilité qui pourrait refléter les variations et intensités des soins dispensés et dispositifs utilisés. La valeur maximale d'exposition au DEHP étant de **2,3 mg/kg de poids corporel/jour**, ce qui n'est pas loin (facteur 2) du NOAEL. L'étude de Calafat retrouve des niveaux d'exposition au DEHP estimés jusqu'à 6000 µg/kg de poids corporel/jour, ce qui dépasse le NOAEL observé dans les études chez les rats, mais également la RfD et le TDI.

Des suivis épidémiologiques seraient nécessaires afin d'établir les conséquences, à court et long termes, de tels niveaux d'exposition chez les prématurés. De même, la compréhension du métabolisme des phtalates chez les prématurés doit être approfondie.

◆ Exposition fœtale aux phtalates

Une étude pilote a été réalisée en 2009 par Marike Kolossa et son équipe (Office National de l'Environnement allemand) sur l'exposition fœtale aux phtalates. Une collecte de liquide amniotique lors de 11 césariennes, et de l'urine des parturientes, a été faite, et les métabolites de plusieurs phtalates (DnBP, DiBP, BBzP, DEHP) ont été analysés : ils ont été retrouvés dans tous les échantillons de liquide amniotique, à des niveaux généralement retrouvés dans les échantillons d'urine de la population générale. Les niveaux sont plus élevés dans les échantillons d'urine maternelle ; il existe une corrélation entre les niveaux retrouvés dans le liquide amniotique et dans l'urine maternelle, ce qui suggère que les phtalates peuvent traverser la barrière placentaire (133). Une étude taïwanaise de 2009 a mesuré les concentrations en phtalates mono-esters dans le liquide amniotique (lors d'amniocentèses) et dans l'urine des 65 mères. Les niveaux en MBP, MEHP et MBzP étaient plus élevés que dans l'étude allemande (dans le liquide amniotique et dans l'urine des mères), ce qui indique également qu'il existe une association entre une forte exposition maternelle et une forte exposition fœtale (134).

D'autres recherches sont nécessaires pour connaître le métabolisme fœtal des phtalates et l'exposition *in utero* des fœtus aux phtalates. Il semble en effet que le foie du fœtus soit capable de métaboliser le DEHP à la fin de la vie fœtale par la voie oxydative, mais on ignore à quel âge il en est capable. Certains métabolites seraient donc produits par le fœtus lui-même.

A ce jour, les études existantes sur le sujet semblent montrer la réalité de l'exposition fœtale aux phtalates.

Comme nous l'avons vu dans cette partie, les études des métabolites urinaires, comme les études fondées sur des scénarii d'exposition et calculs de probabilité, indiquent que la population générale entière est exposée aux phtalates. Les études les plus récentes

suggèrent une exposition de 2 à 5 µg/kg pc/j, alors que les études chez les enfants retrouvent des expositions plus importantes, de l'ordre de grandeur du TDI, ou le dépassant. Dans la population de prématurés traités en Soins Intensifs de Néonatologie, les niveaux d'exposition relevés sont encore plus alarmants puisqu'ils dépassent les valeurs du TDI et atteignent l'ordre de grandeur du mg/kg. Enfin, l'exposition fœtale a été démontrée dans plusieurs études ; elles est corrélée à l'exposition de la mère.

3.1.6 Populations à sensibilité particulière

La définition de groupe à risque doit considérer deux points, **la dose** et **le moment de l'exposition**, et donc plusieurs éléments : les effets démontrés *in vitro* et *in vivo* chez les animaux, la notion de périodes de vulnérabilité accrue pour un type d'effet toxique donné, la notion de conditions particulières d'exposition, la dose et la durée de cette exposition. Les fœtus, les prématurés, les nouveaux-nés et nourrissons, les enfants et les adolescents constituent des groupes particuliers, pour trois raisons fondamentales : leur comportement et leur milieu de vie sont sensiblement différents de celui des adultes, leurs voies de métabolismes sont différentes, les systèmes de leur organisme et leurs organes sont en développement.

En effet, les jeunes évoluent dans un milieu différent : leur temps passé à l'intérieur représente plus de 90% du temps (Europe, Amérique du Nord), les maisons bien isolées emprisonnent les contaminants. Leur petite taille et la fréquence de leur séjour par terre les exposent aux poussières, ce qui conduit à des profils d'exposition différents (exposition aux poussières qui peut être jusqu'à 10 fois plus grande au ras du sol). Les tout-petits ont l'habitude de porter les objets de la main à la bouche, leurs jeux et leurs régimes alimentaires sont particuliers et varient avec l'âge.

La croissance du fœtus et du nouveau-né sont les deux phases les plus vulnérables de la vie de l'enfant, en particulier dans le domaine de la toxicité pour la reproduction et le développement. La période pubertaire est également une période à risque de perturbations endocriniennes. Il est possible que d'autres périodes du développement soient également des points sensibles, mais si elles existent, elles ne sont pas connues actuellement (57). Les différences physiologiques du fœtus et de l'enfant sont nombreuses. Les barrières sont immatures, l'absorption, le métabolisme et la filtration sont différents. Par exemple, le mécanisme de glucuro-conjugaison n'est fonctionnel qu'à l'âge de 3 mois chez l'enfant, d'où une vulnérabilité accrue par une capacité d'élimination diminuée. Enfin, une exposition à de plus fortes doses, lors de procédures médicales utilisant de nombreux dispositifs en PVC, conduit à des risques augmentés de perturbation hormonale et donc d'impact sur le développement, avec des conséquences possibles sur la vie ultérieure. **Les nouveaux-nés dans l'environnement des Unités de Soins Intensifs de Néonatologie**, sont exposés de multiples façons aux dispositifs médicaux qui contiennent du DEHP (sondes de nutrition, systèmes de perfusion, cathéters ombilicaux, poches de sang en PVC, systèmes de transfusion, systèmes d'hémodialyse, sondes d'intubation endo-trachéales, membranes d'oxygénation extracorporelle). Leur petite taille, leur condition physique, mais aussi le fait qu'ils soient en train de se développer, les rendent plus vulnérables et en font une **population particulièrement à haut risque** (56).

Comme la partie précédente l'a montré (§3.1.5), la *Food and Drug Administration** a évalué le risque d'exposition des nouveaux-nés hospitalisés aux phtalates et a découvert qu'ils

pouvaient être exposés à des concentrations 5 fois plus élevées que le TDI (*Tolerable Daily Intake*) admis (57). **Selon la FDA**, **certains enfants, au cours de procédures médicales particulières, constituent donc un groupe à risque augmenté pour les effets du DEHP** (128).

L'article de Sathyanarayana résume plusieurs études menées de 2002 à 2007 qui présentent des mesures de métabolites urinaires des phtalates chez différents groupes de nouveaux-nés, études sur lesquelles s'appuie également la Commission Européenne (SCENIHR 2008). MEHP, MEOHP et MEHHP, métabolites du DEHP, sont mesurés en plus grandes quantités dans les populations d'enfants en Unités de Soins Intensifs de Néonatologie en comparaison avec la population générale (56) (57). Par ailleurs, cet article fait un constat notable. Il est généralement admis que les plus jeunes enfants sont plus exposés aux phtalates et ont des concentrations internes plus élevées, en raison des comportements liés à leur âge et à leur métabolisme immature. Cependant les résultats des études listées dans cet article ne confirment pas complètement cette hypothèse. En effet, les nouveaux-nés (non hospitalisés) ne sont pas directement en contact avec leur environnement tant qu'ils ne peuvent ramper ou marcher, et peuvent donc avoir une exposition moins importante. Quand ils grandissent, les enfants interagissent de plus en plus avec leur environnement, pendant la phase orale notamment, ils augmentent leur mobilité, jouent et rampent, ce qui accroît leur exposition aux phtalates. L'exposition des touts-petits est donc susceptible d'être inférieure à celle des enfants de plus de 1 an, exception faite des nouveaux-nés et prématurés hospitalisés. Mais davantage d'études seraient nécessaires pour élucider l'exposition des différents groupes d'âge, les métabolismes toxico-cinétiques et les doses internes correspondantes (57).

Le Comité SCENHIR dans son rapport de 2008 a défini des **groupes à risque d'exposition au DEHP concernant les procédures médicales**. Il se fonde sur **3 facteurs-clés** :

- l'exposition générale et passée (depuis le début de la vie)
- la dose d'exposition (DEHP relargué depuis chaque dispositif médical utilisé)
- la vulnérabilité du patient (dont la fenêtre temporelle d'exposition).

Certains soins, ou procédures médicales, semblent induire une exposition importante au DEHP, mais l'importance de l'exposition dépend du type de procédure et de sa durée. Les **procédures suivantes** ont été identifiées comme représentant un **haut risque d'exposition au DEHP** (56) :

- procédures multiples chez les nouveaux-nés malades
- exsanguino-transfusion chez les nouveaux-nés
- membrane d'oxygénation extra-corporelle
- nutrition parentérale totale chez les nouveaux-nés
- hémodialyse chez les garçons dans la période péri-pubère
- hémodialyse chez les femmes enceintes ou allaitantes pour leur fœtus ou nouveau-né
- nutrition entérale chez les adultes et les nouveaux-nés
- chirurgie de transplantation cardiaque ou de pontage coronarien
- transfusion massive de sang chez les patients ayant subi un traumatisme
- transfusion chez les adultes avec membrane d'oxygénation extracorporelle.

En dehors des procédures médicales, les **périodes prénatale** (donc la **gestation**), **postnatale**, l'**enfance** et l'**adolescence** peuvent être considérées comme des périodes de sensibilité particulière aux phtalates.

3.2 BISPHÉNOL A

3.2.1 Métabolisme du bisphénol A

Le bisphénol A est connu depuis des décennies pour ses propriétés œstrogéniques, mais serait 10000 à 100000 fois moins puissant que l'œstradiol (135). La majorité des études concernant le métabolisme du bisphénol A sont des études animales, et des études généralement fondées sur une exposition unique, souvent orale, et à une forte dose, alors que l'homme est exposé de façon chronique et à de faibles doses et par de multiples voies d'exposition. Son métabolisme chez l'espèce humaine présente encore de nombreuses zones d'ombre, et les scientifiques ne sont pas d'accord sur les méthodes à adopter pour étudier les effets du BPA. Les études d'exposition aiguë ne peuvent donc pas refléter complètement la situation réelle chez l'homme. De plus, certaines études ont montré que le métabolisme chez les rongeurs diffère du métabolisme humain (75).

Les effets du bisphénol A sur un organisme dépendent de sa **concentration** en forme active et de la **durée** d'exposition des cellules. Chez le rat comme chez l'homme, son métabolisme et sa clairance sont rapides (élimination en 24 heures chez l'Homme). Il peut être détecté dans le sang peu de temps (quelques minutes) après absorption, et retrouvé dans les urines et les selles (75). Chez l'homme, le BPA est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal, et conjugué dans le foie ; le BPA conjugué est rapidement filtré depuis le sang par les reins, et excrété dans les urines. Cette voie métabolique est différente de celle observée chez le rat, chez qui une grande partie du BPA conjugué est transportée dans la bile et excrétée par voie digestive (136). La voie métabolique principale est donc la glucuro-conjugaison qui a lieu dans le foie et induit la formation d'un métabolite, le bisphénol A conjugué (inactif, sans activité œstrogénique), et réduit donc la quantité de bisphénol A libre (actif) (137) (138). Une voie métabolique mineure, moins étudiée, consiste en une réaction d'oxydation ; le composé parent, ainsi que le composé oxydé, sont toxiques. Ce mécanisme pourrait jouer un rôle dans le stress oxydatif (139).

Cependant, métabolisme rapide n'exclut pas absence de toxicité. L'EFSA en 2008 considérait pourtant que le métabolisme rapide du bisphénol A chez l'homme – métabolisme plus rapide que chez le rat en raison de l'absence de passage entéro-hépatique du BPA conjugué (136) – n'induisait pas d'accumulation, et qu'il était logique de réduire l'importance des études montrant des effets à petites doses chez les rongeurs (138).

3.2.2 Effets démontrés du bisphénol A *in vitro* ou *in vivo* chez les animaux

Le bisphénol A a été synthétisé pour la première fois en 1891 comme œstrogène artificiel par Dianin (140). Les scientifiques reprennent les recherches dans les années trente. En 1936, Dodds établit ses propriétés œstrogéno-mimétiques, propriétés similaires à celles du diéthylstilbestrol (DES) (141), qui fut d'ailleurs synthétisé quelques années après ce premier rapport sur le BPA et d'autres phénols – rapport recherchant des médicaments potentiels (142). Ainsi, quand en 1952 le BPA est utilisé pour la synthèse du polycarbonate, les scientifiques savent qu'il est un œstrogène de synthèse, puisqu'il a été créé à cette fin (142).

Les études les plus récentes sur les mécanismes de modulation endocrinienne du BPA montrent qu'il agit par d'autres mécanismes que la liaison aux récepteurs des œstrogènes ; altérations de la synthèse endogène d'hormones, altérations du métabolisme des hormones et de leurs concentrations dans l'organisme, modifications des enzymes à l'intérieur des tissus, des récepteurs hormonaux, interaction avec d'autres systèmes hormonaux (androgénique, thyroïdien) (106).

◆ **Définition des faibles doses (« *low doses* »)**. Le terme de « *low doses* », dorénavant admis, est utilisé dans les études et les évaluations de risque du bisphénol A. Il a été établi par le *National Toxicology Program* et repris par le panel d'experts de Chapel Hill en 2007 ; il se fonde sur deux critères :

- pour les études animales en laboratoire, les « faibles doses » sont les doses administrées en-dessous des doses normalement utilisées pour les études toxicologiques conduites dans le but d'évaluation de risque. Pour le BPA, la plus faible dose étudiée chez les rats et les souris pour évaluation de risque était de **50 mg/kg/j**, dose qui est couramment admise comme LOAEL (*lowest adverse effect level*) et utilisée pour calculer la dose de référence par l'US-EPA ou l'EFSA (**50µg/kg/j**). Ces doses de références sont ainsi fondées sur des études à fortes doses menées pour la plupart dans les années 80.
- les « faibles doses » se réfèrent également aux doses dans la fourchette d'exposition humaine classique (exposition professionnelle exclue).

Les études considérées comme étant dans le champ des faibles doses répondent à ces deux critères (106).

Les études sur les effets du bisphénol A *in vitro* et *in vivo* chez les rongeurs sont nombreuses (listées dans les articles issus du panel d'experts de Chapel Hill (143) (144)), et décrivent les conséquences néfastes d'une exposition. 22 études sur les effets du BPA ont retrouvé une **courbe dose-réponse en U-inversé** (études listées par vom Saal) (145). Cette relation dose-réponse en U-inversé suggère que d'anciennes études n'examinant que quelques doses (doses élevées qui plus est) ne sont pas pertinentes pour l'évaluation du risque, puisque des effets sont susceptibles de n'apparaître qu'à l'intérieur d'une fourchette spécifique. Les différents effets démontrés *in vitro* et *in vivo* chez les animaux présentés ci-après.

◆ Effets sur la reproduction

Effet œstrogénique *in vitro*. Il est établi que le bisphénol A provoque une réponse dans l'expression des gènes en se liant aux récepteurs nucléaires des œstrogènes ERα et ERβ (146) (147) avec une affinité plus faible que celle de l'œstradiol (148). Il est capable d'induire l'expression de récepteurs à la progestérone et la prolifération cellulaire dans des cultures de cellules mammaires cancéreuses humaines (148). Il est prouvé que le bisphénol A agit comme un SERM (*Selective Estrogen-Receptor Modulator*), et que, par rapport à l'œstradiol, il :

- interagit différemment à l'intérieur du domaine de liaison au ligand des ERs,
- montre une affinité de liaison différente et une régulation différente de ERα et ERβ dans les cellules cibles,
- interagit différemment avec les co-régulateurs de transcription.

Comme l'œstradiol, il est capable de provoquer une réponse cellulaire rapide par des systèmes de signalisation non génomique (135). Une étude japonaise *in vitro* (2007) a montré que le bisphénol A fonctionne effectivement chez l'homme comme un xéno-œstrogène en se liant fortement à ERRγ (*estrogen-related receptor* pour récepteur associé aux œstrogènes). Ce récepteur nucléaire, dit « orphelin » (ligand endogène inconnu), se comporte comme un activateur de transcription. Le BPA semble se lier fortement au ERRγ et préserver l'activité constitutionnelle basale de ERRγ (149). L'expression de ce récepteur varie dans les différentes régions de l'organisme ; ces variations sont susceptibles d'influencer l'accumulation du bisphénol A dans les tissus de l'organisme. Une étude de 2009 de la même équipe a montré que le ERRγ était très fortement exprimé dans le placenta, ce qui suggère que le BPA s'accumule dans celui-ci en se liant à ce récepteur, résultats qui pourraient expliquer qu'on retrouve le BPA en grandes quantités dans ce tissu (150). Alors que le BPA était initialement considéré comme un xéno-œstrogène faible, comparé à l'œstradiol, en raison de sa faible affinité pour le récepteur aux œstrogènes ERα, les récentes recherches ont montré que le BPA était équipotent avec l'œstradiol dans sa capacité à activer des réponses par un récepteur aux œstrogènes récemment découvert et associé à la membrane cellulaire. A travers ces récepteurs, le BPA est capable de stimuler des réponses physiologiques rapides à des concentrations de l'ordre du **pg/mL** (106) (151). Pour le panel d'experts de Chapel Hill, le BPA agit donc par deux voies distinctes *in vitro* : en se liant aux **récepteurs nucléaires des œstrogènes** qui régulent la **transcription** et aux **récepteurs associés à la membrane cellulaire** qui mobilisent le calcium et la **signalisation intracellulaire**. Ces récepteurs membranaires sont plus sensibles au BPA que les récepteurs nucléaires (106).

Effet anti-androgénique *in vitro*. Le BPA a également une action anti-androgénique puissante (comparable à un puissant antagoniste connu, le ciprotérone acétate), puisqu'il affecte *in vitro* plusieurs étapes de l'activation et du fonctionnement du récepteur aux androgènes, dont l'inhibition de la liaison androgène-récepteur et l'inhibition de l'activation de la transcription par ce récepteur. Ceci qui porte à croire qu'*in vivo* le BPA peut altérer l'expression des gènes, le développement et la fonction des tissus cibles (152). Cet effet anti-androgénique du BPA semble être pertinent, mais à des doses plus élevées que les mécanismes œstrogéniques de réponse (106).

Effets néfastes *in vivo*. Les effets du BPA sur la **fonction de reproduction** ont largement été démontrés chez les rongeurs (153). **Plus de 100 études** ont montré que l'exposition au BPA à de **petites doses** (de l'ordre du µg et du ng/kg) chez les rates pendant la gestation, causait des anomalies permanentes des organes reproducteurs et autres désordres

biologiques de leur progéniture, mâle et femelle (études listées dans (74)) :

- anomalies de production du sperme chez les mâles et des ovocytes chez les femelles, avec des altérations de la lignée germinale (anomalies de méioses causant des aneuploïdies)
- perturbations de la production d'hormones (altération de la stéroïdo-genèse)
- modifications d'expression génétique
- anomalies des organes génitaux avec
  - augmentation de la distance ano-génitale, anomalies de la prostate (altérations de morphologie, de l'architecture et du contrôle de la prolifération cellulaire) et de l'épididyme chez les mâles
  - anomalies de la taille du vagin et altérations de la glande mammaire chez les femelles ; cependant les études chez les femelles sont moins nombreuses et doivent être poursuivies.

Par ailleurs, une exposition au BPA à l'âge adulte a des conséquences néfastes sur la fonction testiculaire chez les souris et les rats (144).

◆ **Fœto-toxicité .** Une étude *in vitro* de 2010 (sur des cellules de placenta humain) montre que le BPA est cytotoxique pour les cellules trophoblastiques et que l'exposition au BPA augmente la synthèse de βhCG dans le placenta (correspondant à une diminution de la fonction trophoblastique) et la synthèse de caspase (responsable de l'apoptose des cellules) à une concentration correspondante à celles retrouvées dans l'environnement. On peut donc s'inquiéter des conséquences d'une exposition maternelle, car ces effets sur la différenciation et l'apoptose du trophoblaste au 1er trimestre interviennent à des concentrations inférieures à celles déjà relevées chez des femmes enceintes. Elles pourraient induire des pathologies telles que la pré-éclampsie et une croissance fœtale réduite. Autre donnée apportée par cette étude : l'absorption percutanée du BPA par le fœtus semble exister (154).

◆ **Toxicité thyroïdienne.** L'action antagoniste du BPA sur la transcription des gènes stimulée par l'hormone thyroïdienne T3 est démontrée à petites doses sur des cellules humaines *in vitro* (concentrations de 100 nM et 1µM). Cette étude met en évidence la capacité du bisphénol A à perturber la fonction thyroïdienne à l'intérieur des cellules en déplaçant T3 de son récepteur et en inhibant la transcription des gènes (155).

◆ **Cancers.** L'exposition fœtale chez les rats induit le développement de lésions pré-néoplasiques et néoplasiques dans la glande mammaire et augmente le risque de tumeur (156). Récemment une équipe a montré des effets de petites doses de BPA sur des cellules humaines de cancer mammaire en relation avec des modifications épigénétiques de ces cellules (157).

◆ **Syndrome métabolique**. L'effet potentiel du bisphénol A sur le poids est suggéré par les études réalisées *in vitro* (effets sur la différenciation des adipocytes, l'accumulation des lipides, le transport du glucose et la sécrétion d'adiponectine). Chez les rongeurs, une corrélation a été mise en évidence entre exposition périnatale au BPA et poids corporel (158).

◆ **Système immunitaire.** Les œstrogènes sont exprimés dans le colon. La voie d'exposition principale des humains au bisphénol A est la voie orale, et pourtant, les effets de cette substance sur le colon est peu étudiée. L'équipe d'Éric Houdeau de l'INRA de Toulouse a publié en 2009 une étude réalisée chez les rats : elle montre que le colon du rat est sensible aux faibles doses de BPA (doses inférieures au TDI de 50 µg/kg pc/j fixé par l'EFSA), et que le BPA affecte la perméabilité intestinale (avec une relation dose-réponse), la douleur viscérale et la réponse immunitaire à l'inflammation digestive. De plus, une exposition périnatale favorise le développement de maladies inflammatoires à l'âge adulte chez les femelles (159).

◆ **Neuro-développement.** Plusieurs effets sur le développement, secondaires à l'exposition au bisphénol A *in utero* chez les rats et les souris, ont été démontrés : modifications structurelles et neurochimiques du cerveau associées à des modifications comportementales comme l'hyperactivité, des déficits d'apprentissage, une agressivité augmentée et une probabilité augmentée de dépendance aux drogues (142).

◆ **Effets des interactions et de la polyexposition.** De nouvelles données apparaissent. Une étude de 2009 (menée *in vitro* sur des hépatocytes de rats) a découvert que l'utilisation de certains médicaments, comme le naproxène, l'acide salicylique, la carbamazépine et l'acide méfénamique (AINS) pouvaient fortement inhiber la conjugaison du BPA *in vitro* (160). Cette information rend nécessaire la prise en compte des effets de **potentialisation** possibles de certains médicaments sur la toxicité du BPA et des perturbateurs endocriniens en général. Une autre étude sur des embryons de rats lors de la période critique d'organogénèse a découvert en 2010 que le génistein, un phyto-œstrogène, était capable d'augmenter la toxicité du BPA sur le développement (161). La démonstration de cet effet synergique ne fait que justifier les craintes concernant les **effets cocktails** d'une **polyexposition** aux nombreux perturbateurs endocriniens existants.

Un document complet de l'*Endocrine Disruptors Group,* qui référence périodiquement les études conduites sur le bisphénol A, est disponible sur son site (145).

Ainsi, les études de laboratoire sur les effets du BPA sont nombreuses. Plus d'une centaine d'entre elles montrent des effets de ce composé à faibles doses sur la fonction de reproduction, une fœto-toxicité, une altération de la fonction thyroïdienne, l'induction de cancers, une perturbation du métabolisme des lipides et des sucres, une interaction avec le système immunitaire du tractus digestif, et des modifications comportementales.

3.2.3 Voies d'exposition au bisphénol A

Compte tenu de la présence très répandue du bisphénol A dans notre environnement, les voies d'exposition sont multiples.

◆ **Voie orale.** C'est la voie d'exposition majeure. Une étude américaine de Wilson en 2007 (pour rappel, 257 enfants d'âge pré-scolaire, de 1 an et demi à 5 ans, à la maison et en garderie) a montré que la voie orale (ingestion alimentaire) était responsable de 99% de l'absorption totale de bisphénol A – soit 52-74 ng/kg/jour – l'ingestion accidentelle (non alimentaire) étant négligeable (79). Nous avons vu dans l'étude des sources (§2.3.1.5) que la contamination de l'alimentation est due à la migration du BPA depuis les canettes, les boites de conserve et le plastique. Plusieurs études ont montré que les niveaux de BPA dans les urines sont corrélés à la consommation d'aliments en conserve, et que les sources environnementales (eau, air, sol) sont secondaires (81).

◆ **Voie respiratoire.** Dans l'étude de Wilson précédemment citée, l'inhalation est une voie d'exposition peu contributive à l'exposition totale, responsable de l'absorption de 0,24-0,41 ng/kg/jour de bisphénol A (79). Cependant cette voie est encore peu étudiée.

◆ **Voie dermique.** Considérée comme négligeable et elle aussi peu étudiée, la voie cutanée est cependant susceptible de survenir par contact avec l'air, les poussières et l'eau contaminés par du bisphénol A. Une étude de 2011 a en effet étudié la diffusion de cette molécule à travers des modèles de peau viables, dont des explants humains. Le BPA est absorbé, et métabolisé, en BPA mono-conjugué notamment (162). Cette étude montre donc que le bisphénol A (sous forme de monomère libre) peut effectivement être absorbé et métabolisé par la peau lorsqu'il est en contact direct avec celle-ci.

◆ **Voie intraveineuse.** Le bisphénol A entre également dans la composition du PVC, et le PVC sert à la fabrication de matériel médical (cf. phtalates), dont le matériel utilisé dans les Unités de Soins Intensifs de Néonatologie. Peu d'études ont cependant étudié la voie intraveineuse ou l'exposition des enfants prématurés au bisphénol A. L'étude de Calafat en 2008 montre la survenue d'une exposition au bisphénol A des prématurés en Soins Intensifs, et l'exposition au BPA est corrélée à l'utilisation de matériel en PVC contenant du DEHP, suggérant des sources et voies similaires, dont la voie intraveineuse (163).

◆ **Voie transplacentaire.** Plusieurs études suggèrent que l'absorption et la distribution du bisphénol A dans les organes de la mère et dans le fœtus est très rapide, et qu'il peut traverser le placenta après administration orale chez les rats (81). Chez l'humain, des résultats importants ont été obtenus par une équipe allemande en 2002 ; les concentrations moyennes en BPA dans le sang maternel était de 3,1 ng/mL, dans le sang fœtal de 2,3 ng/mL, et dans le tissu placentaire de 12,7 ng/g, indiquant une accumulation du BPA dans le placenta (164).

Ainsi, la voie orale est la voie d'exposition principale au bisphénol A pour les adultes et les enfants (99 % de l'absorption potentielle totale) (79) par l'alimentation (liquide et solide) contaminée (ingestion d'eau, de produits de la mer, d'aliments contenus dans les conserves et contaminés par les résines époxy). La contribution de la voie respiratoire, par inhalation des poussières et de l'air intérieurs, est considérée comme mineure, et la voie dermique est peu étudiée. Le BPA semble également s'accumuler dans le tissu placentaire.

3.2.4 Mesure du bisphénol A et biomarqueurs

Le bisphénol A peut être mesuré directement, dans sa forme libre et conjuguée, dans les milieux biologiques suivants : sérum, urine, liquide amniotique, fluide folliculaire et séminal, tissu placentaire, sang du cordon ombilical, lait maternel. La principale voie de métabolisme pour l'excrétion du bisphénol A étant la glucuro-conjugaison , le BPA glucuro-conjugué n'a pas d'activité œstrogénique, donc seul le BPA non conjugué est considéré biologiquement actif (135).

En raison de son métabolisme rapide et de l'excrétion presque exclusive de son métabolite par voie urinaire, l'urine est le milieu le plus fréquemment étudié pour les évaluations d'exposition (165). La mesure du bisphénol dans le sérum est également utilisée.

Depuis 1999, plus d'une douzaine d'études (listées dans (75)) ont mesuré les concentrations de BPA non conjugué dans le sérum humain, à l'aide de plusieurs méthodes analytiques, dont l'association chromatographie gazeuse – spectrométrie de masse (GC-MS), la chromatographie liquide à haute performance (HPLC), et la technique ELISA (cette dernière étant aujourd'hui considérée comme moins sensible), avec des sensibilités pour le BPA dans le sérum allant de 0,01 à 0,5 ng/mL. La détermination du BPA dans le sérum requiert des méthodes sensibles et sélectives avec des limites de détections (LOD) de moins de 1 ng/mL puisqu'il est reconnu que les niveaux de BPA non conjugué circulant après exposition aiguë chez les animaux descendent entre le nano et le picogramme par millilitre (75), mais également parce que son action sur des cultures cellulaires *in vitro* a été démontrée à des niveaux du pico au nanogramme par millilitre (143) (135). Plusieurs études anciennes n'ont pas pu détecter le BPA dans le sérum.

De nombreuses études (listées également dans (75)) se sont appliquées à mesurer les concentrations en bisphénol A dans les urines des populations de divers pays. La plupart du BPA dans les urines est retrouvé sous sa forme conjuguée (BPA conjugué ou sulfaté). Ainsi, de nombreux chercheurs utilisent des traitements enzymatiques (glucuronidase et/ou sulfatase) pour mesurer le BPA total dans les urines (libre plus conjugué). Certaines études ne traitent pas les urines et ne mesurent que le BPA libre (75). En utilisant la pharmaco-cinétique, les niveaux de BPA urinaires sont ensuite extrapolés pour estimer l'absorption journalière. A noter que le BPA-conjugué est également détecté dans les urines des prématurés, ce qui indique une certaine capacité du prématuré à métaboliser le BPA.

Les niveaux de bisphénol A ont été mesurés dans les fluides et tissus humains dans de nombreux pays développés à travers le monde. Un consensus a largement été accepté ; le bisphénol A est détecté dans la majorité des individus de ces pays. Les niveaux de contamination en BPA des habitants des pays en voie de développement restent cependant inconnus.

3.2.5 Exposition humaine environnementale au bisphénol A

Les Valeurs Toxicologiques de Référence et Dose Journalière Tolérable fixées par les différentes agences gouvernementales, sont de l'ordre du µg/kg de poids corporel/jour. Ainsi le TDI fixé par l'EFSA en Europe est de **50 µg/kg pc/j** est égal à la RfD de l'US EPA. Le **tableau 11** présente les VTR admises par trois agences gouvernementales et par le comité d'experts de Chapel Hill déjà mentionné (§ 3.2.2).

Bisphénol A	EFSA	US EPA	Health Canada	Chapel Hill 2007
Valeur de risque	**TDI = 0,05 mg/kg pc/j**	**RfD= 0,05 mg/kg pc/j**	**TDI=0,025 mg/kg pc/j**	
Année	2006 et 2008	2008	2008	2007
Base	NOAEL = 5 mg/kg pc/j	LOAEL = 50 mg/kg pc/j	NOAEL= 5 et 50 mg/kg pc/j	NOAEL<0,002mg/kg pc/j
Facteur de sécurité	100	1000	200 et 2000	
Effet ou organe cible	Reproduction (exposition orale)	PC, reproduction (exposition orale)	Reproduction (exposition orale)	Cerveau, comportement, reproduction
Espèce	Rat et souris	rat	Rat et souris	Grand nombre d'études

Tableau 11 : Valeurs toxicologiques de référence connues pour le BPA (EFSA, US EPA, Health Canada, Chapel Hill) (d'après (146))

◆ Exposition de la population générale

L'exposition au bisphénol A est généralisée. **Plus de 90% des échantillons d'urines et de sérum testés dans les différentes études** (plus de 80 études de biomonitoring en 2010, des milliers d'individus testés – adultes, adolescents et enfants) (166) **retrouvent du BPA à des niveaux du ng/mL**, et ce dans plusieurs pays et continents. Mais peu d'études ont évalué l'exposition des enfants au BPA (75).

Dans le sérum humain, les études menées depuis 1999 retrouvent des concentrations en BPA libre entre 0,2 et 20 ng/mL (75).

L'exposition totale et journalière de la population est estimée à partir des études de biomonitoring. Dans les différentes études, la dose journalière absorbée estimée est **inférieure à 1µg/kg pc/j, et donc inférieure au TDI fixé par l'EFSA et à la RfD de l'US-EPA.** En 2002, le Comité Scientifique de la Commission Européenne a calculé la Dose journalière de BPA absorbée : 1,6 µg/kg pc/j pour les jeunes enfants, 1,2 µg/kg pc/j pour les enfants entre 4 et 6 ans et 0,4 µg/kg pc/j pour les adultes (81). Une étude plus récente évalue l'exposition des enfants d'âge pré-scolaire (à la maison et dans les crèches) à 52-74 ng/kg pc/j par l'alimentation et 0,24-0,41 ng/kg pc/j par inhalation. Ces estimations sont là encore en-deçà des valeurs de TDI et RfD. Mais dans cette étude, les valeurs maximales relevées d'exposition totale atteignent les 1570 ng/kg pc/j, et ne sont alors plus éloignées du TDI que d'un facteur 30 (79). Les données du *National Toxicology Program* de 2008 donnent des valeurs d'exposition totale au Bisphénol A de 0,043-14,7 µg/kg de poids corporel par jour pour des enfants de 1,5 à 6 ans et de 0,008 à 1,5 µg/kg de poids corporel par jour pour les adultes (167). L'Afssa a réalisé en 2010 une étude d'exposition des consommateurs français au BPA, et les résultats montrent un niveau moyen d'exposition à environ 1 µg/kg de poids corporel

par jour, et donc très inférieur à la valeur toxicologique de référence (168). Mais l'Agence affirmait publiquement cette même année qu'il n'y a pas d'étude toxicologique faite de manière rigoureuse montrant une toxicité du BPA...

◆ Exposition pendant la grossesse et l'allaitement

Les mesures du BPA dans le placenta et le liquide amniotique atteignent des niveaux du ng/mL ou ng/g de tissu. Le fœtus est donc exposé au bisphénol A au cours de son développement à des niveaux parfois supérieurs à ceux mesurés dans le sérum adulte (75) (164). Un autre élément doit être pris en considération : l'exposition du nouveau-né par le lait maternel et le colostrum, car les différentes études retrouvent du BPA dans la plupart des échantillons testés à des niveaux du ng/mL (75).

Les différentes estimations retrouvent donc, pour les enfants, des valeurs d'exposition supérieures à celles des adultes (146). Les valeurs d'exposition, en-dessous du TDI admis, pourraient être rassurantes si de nombreuses études ne montraient pas des effets néfastes du BPA à des doses bien plus faibles (0,025-0,2 µg/kg pc/j) que les estimations précédemment citées (81) (74).

Deux points doivent être notés. Premièrement, les niveaux de BPA mesurés dans le sérum humain, les urines ou d'autres tissus, sont dans la fourchette des niveaux d'exposition provoquant des effets sur les animaux en laboratoire. Autrement dit, **plusieurs effets adverses rapportés chez l'animal en-dessous de la RfD surviennent à des niveaux de BPA libre circulant en-dessous des niveaux d'exposition humaine moyens** (~1-3 ng/mL) (75). Il est donc probable que les concentrations retrouvées soient biologiquement actives chez les humains, et causent des dysfonctions. Deuxièmement, le métabolisme et la clairance du BPA chez l'homme étant plus rapides que chez les rongeurs, **l'exposition humaine au BPA aurait été souvent sous-estimée par ces différences de cinétiques entre espèces, et l'exposition humaine effective, pour expliquer les concentrations circulantes relevées, devraient être de l'ordre de 500 µg/kg/jour, donc supérieure à la RfD** (75).

3.2.6 Populations à sensibilité particulière

Comme nous l'avons vu pour les phtalates, la définition des groupes d'âge à sensibilité particulière repose sur deux points primordiaux : le **moment de l'exposition**, et **la dose**. Le moment de l'exposition est important car l'existence de fenêtres de vulnérabilité lors du développement a été démontré, en raison du développement d'organes et de fonctions, mais également de mécanismes de défense immatures.

Dans les différentes évaluations de l'exposition au bisphénol A, les enfants sont plus exposés que les adultes. Ceci peut être expliqué par une consommation plus importante d'aliments en contact avec les biberons en polycarbonate ou les conserves, mais également par une consommation totale de nourriture plus importante que les adultes par rapport à leur poids corporel (146). Nous avons vu dans le paragraphe précédent que les études ayant mesuré les concentrations en BPA dans le sang des femmes enceintes, le sang fœtal, liquide amniotique et le placenta retrouve effectivement une exposition des fœtus à ce composé. Une étude *in vitro* de 2010 (sur des cellules de placenta humain) montre le transport rapide du BPA dans le compartiment fœtal et l'équilibration des concentrations entre compartiment fœtal et compartiment maternel, en dépit de la capacité de la glycoprotéine P du placenta à transporter activement le BPA du compartiment fœtal au compartiment maternel (154). De même, le nouveau-né est susceptible d'être exposé par l'intermédiaire du lait maternel, en plus de l'exposition par son environnement direct, et il est exposé à des doses plus importantes que les adultes. **Les fœtus et les enfants sont donc des populations particulièrement exposées.**

L'existence de fenêtres de vulnérabilité ou périodes critiques du développement a été démontrée et doit être prise en compte dans les études d'évaluation de risque et la définition de populations à sensibilité particulière (169). Mais les perturbations lors de ces périodes critiques peuvent n'être détectées que bien des années plus tard, à l'adolescence ou même à l'âge adulte. La connaissance de ces périodes critiques et les preuves animales des effets du bisphénol A conduisent à la définition des groupes à risque, même si les processus de développement humain peuvent différer des processus de développement chez les animaux. En effet, nous avons vu que les effets du bisphénol A sur les animaux ou sur des cellules humaines in vitro étaient multiples et pouvaient affecter plusieurs organes ou fonctions, et qu'une exposition pendant la vie fœtale induisait chez les animaux de nombreuses altérations structurales et fonctionnelles (146). La **période fœtale** tout particulièrement, mais aussi la **période postnatale**, puis l'**enfance,** sont des périodes à risque, en raison du développement et de la maturation des différents systèmes. La **puberté** est également une période critique car la maturation du système de la reproduction reprend et se poursuit. La **gamétogénèse** (qui a lieu pendant la vie fœtale chez la femme et qui se poursuit à l'âge adulte chez l'homme) est également susceptible d'être affectée, et des altérations ayant lieu dès la conception d'un embryon peuvent ne se révéler que tardivement. La régulation de l'ensemble du système endocrinien peut être perturbée tout au long de la vie (170).

Il est souvent considéré, notamment par l'EFSA par exemple, que la rapidité du métabolisme du BPA entraîne une exposition négligeable à ce composé lors de la période périnatale, en raison de la conjugaison du BPA chez la mère et de sa sulfation chez les nouveaux-nés. Ces considérations ne tiennent pas compte de la dé-conjugaison du BPA dans le fœtus. En effet, le BPA conjugué peut être dé-conjugué par la béta-glucuronidase, une enzyme présente en grandes quantités dans le placenta et d'autres tissus (138). Par ailleurs, le fœtus possède peu d'UGT (UDP-glucuronide transférase, responsable de la conjugaison du

BPA), son propre mécanisme de détoxification étant immature (137). Enfin, l'aryl-sulfatase, qui peut ré-activer les œstrogènes endogènes sulfatés rendus inactifs, apparaît tôt dans la vie, et peut ainsi ré-activer le BPA sulfaté chez les nouveaux-nés (138). La pharmaco-cinétique adulte ne peut pas être utilisée pertinemment pour prédire la pharmaco-cinétique chez le fœtus, le nouveau-né ou l'enfant.

Or, malgré l'identification de ces groupes à risque par les scientifiques de plusieurs pays, les évaluations des agences gouvernementales ne se fondent pas pour établir les TDI ou RfD sur des études de toxicité fœtale examinant les systèmes endocriniens.

L'exposition à certains phtalates comme le DEHP se rapproche (ou dépasse dans certaines situations) les valeurs de références admises. Pour le BPA la situation est différente. Bien que retrouvé dans pratiquement tous les échantillons analysés, démontrant la généralisation de l'exposition à ce composé, les doses d'exposition journalière calculées sont en-deçà des TDI, or ces valeurs sont largement remises en cause par un grand nombre d'études montrant des effets néfastes à faibles doses.

Pour les phtalates comme pour le bisphénol A, de nombreuses études sont disponibles chez l'animal ou in vitro sur des cellules humaines. Ces études démontrent les propriétés de perturbateurs endocriniens de ces plastifiants. L'état des connaissances pour l'espèce humaine sera présenté dans le chapitre suivant, car même si les études sont moins nombreuses, elles permettent l'évaluation du risque, évaluation qui devra être remise en question avec l'avancement des connaissances scientifiques.

4. ETUDE DU RISQUE EN POPULATION HUMAINE

Dans l'espèce humaine, il semble que les phtalates et le bisphénol A soient à l'origine de perturbations de la fonction de reproduction, de la fonction thyroïdienne, mais aussi qu'ils aient une toxicité sur certains organes, ainsi qu'un rôle dans le développement d'affections métaboliques, immunitaires, neurologiques et comportementales.

4.1 TOXICITÉ SUR LE TRACTUS GÉNITAL, DÉVELOPPEMENT PUBERTAIRE, FERTILITÉ

Comme nous l'avons vu précédemment, le développement du tractus génital s'effectue lors de courtes fenêtres temporelles au cours de la vie fœtale, et s'accompagne de régulations hormonales fines. Le développement du tractus génital s'étend de la fin de la 3ème semaine à la 14ème semaine de vie intra-utérine. Apparaissent d'abord les gonades. Pour chacune de ces structures, il existe un stade indifférencié (structures identiques dans les deux sexes), suivi d'un stade de différenciation de la gonade indifférenciée en testicule (7ème semaine ; différenciation des cellules de Sertoli et pré-spermatogonies) ou en ovaire (8ème semaine ; ovogonies), puis d'un stade de migration des gonades (à partir du 3ème mois). Se différencient ensuite les voies génitales internes, puis les voies génitales externes, sous l'action des hormones secrétées par les gonades différenciées. La **figure 9** schématise le développement génital du fœtus mâle.

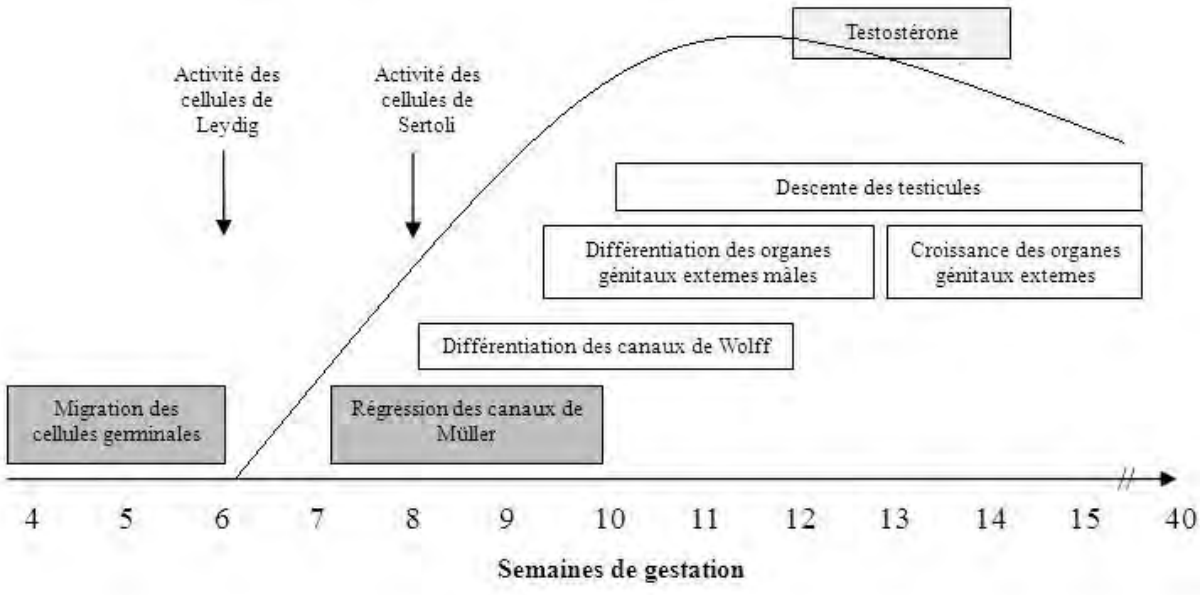


Figure 9 : Embryologie du développement génital fœtal mâle. La courbe indique une augmentation concomitante de la concentration de la testostérone fœtale (171)

La maturation du système reproducteur se poursuit ensuite, et chaque période critique de cette maturation pourra être affectée par une perturbation de l'équilibre hormonal. Le **tableau 12** résume ces fenêtres critiques et les altérations potentielles résultant de l'action de perturbateurs endocriniens.

Périodes	Fœtale / Néonatale	Pré-pubertaire	Pubertaire	Age adulte
Processus	Croissance intra-utérine Différentiation sexuelle	Adrénarche	Gonardache	Spermatogénèse Ovulation Contrôle hormonal de la prostate, des seins, de l'utérus, de la lactation
Altérations mâles	RCIU Cryptorchidie Hypospadias	Pubarche précoce	Petits testicules et FSH élevée Puberté précoce Puberté tardive	Oligospermie Cancer testiculaire Hyperplasie prostatique
Altérations femelles	RCIU	Thélarche* précoce Puberté périphérique précoce Pubarche précoce	Puberté centrale secondaire précoce SOPK Cycles ovariens retardés	Adénocarcinome vaginal Désordres de l'ovulation Pathologies mammaires bénignes Cancers du sein Fibromes utérins Perturbations de la lactation

Tableau 12 : Perturbations du système reproducteur humain impliquant potentiellement des PE dans leur pathogenèse. Dysmorphismes sexuels au cours de la vie (105).

Plusieurs de ces affections ou dysmorphismes ont été étudiés dans l'espèce humaine.

◆ DAG, cryptorchidie, hypospadias

Chez les humains, une association a été démontrée entre une exposition maternelle aux **phtalates** pendant la grossesse augmentée (pour le DEHP, DBP, BBP, DEP, DINP), et une **distance ano-génitale diminuée**. Swan a publié en 2005 la première étude examinant l'exposition maternelle aux phtalates et ses conséquences sur les garçons exposés pendant la grossesse (134 enfants examinés et 85 paires mères/enfants aux États-Unis). Cette étude a montré que **la distance ano-génitale est un marqueur d'androgénisation insuffisante**, et qu'une exposition à de petites doses de phtalates affecte le développement génital mâle. L'effet de la polyexposition est également examiné et un score d'exposition aux différents phtalates (DEHP, DBP, BBzP, DEP, DIBP) est proposé. En effet, il existe une association statistiquement significative entre DAG réduite et concentrations prénatales augmentées d'un ou plusieurs métabolites des phtalates étudiés (score augmenté) (172). Ces résultats sont confirmés et élargis en 2008 par le même auteur : l'étude examine 140 garçons et 153 filles, et prend en compte deux paramètres qui ne l'avaient pas été en 2005, la largeur du pénis et la descente testiculaire (se rapportant au Syndrome phtalate). Il existe une relation significative entre la DAG et les concentrations urinaires de 3 métabolites du DEHP ainsi que de leur somme. L'auteur montre également une relation significative entre les métabolites du DEHP et la largeur du pénis, ainsi qu'une relation significative et inverse entre MEHP et descente testiculaire (61).

A noter, la DAG chez les animaux assure une corrélation continue et sensible à l'exposition androgénique au cours de la vie fœtale, et prédit la future capacité de reproduction. Il semble que cette relation existe également dans l'espèce humaine. En effet, une étude de l'équipe de Swan de mars 2011 sur 126 hommes retrouve un corrélation forte

entre distance ano-génitale et altération des paramètres du sperme, et prédiction de la baisse de concentration du sperme. **La DAG semble donc être liée à la fertilité des hommes : plus la DAG est petite, plus un homme a de chances d'avoir une concentration en spermatozoïdes diminuée** (173). Cette étude suggère que l'environnement androgénique au début de la vie exerce une influence fondamentale sur la DAG mais aussi sur la concentration spermatique, comme c'était déjà démontré chez les rongeurs.

Par contre, on ne retrouve pas de lien clair entre exposition aux phtalates et hypospadias et cryptorchidie chez les humains (61), ce qui diffère du Syndrome Phtalate identifié chez les rongeurs.

De même, aucune étude n'examine la relation entre forte exposition postnatale chez les prématurés en Soins Intensifs et DAG.

◆ Développement : désordres hormonaux, âge gestationnel

Dans l'étude de Main en 2006, une corrélation a été démontrée entre les concentrations en métabolites dans le lait maternel et les **concentrations en hormones de la reproduction** chez les nouveaux-nés âgés de 3 mois (174) : corrélation entre MEP et MBP et un taux d'hormone SHBG augmentée (*sex hormone binding globulin*), signe indirect d'androgénisation ; et également une relation entre MMP, MEP et MBP et un taux de LH augmenté, un taux de testostérone libre augmenté, un ratio LH/testostérone libre augmenté – indicateur de fonction des cellules de Leydig. Ceci suggère des effets délétères des phtalates sur la fonction des cellules de Leydig et leur développement, avec pour conséquence une virilisation incomplète.

Une étude de 2003 trouve une **diminution de l'âge gestationnel à la naissance** d'une semaine et un **poids de naissance diminué** chez les enfants ayant une concentration en MEHP détectable dans le sang du cordon ombilical par rapport aux enfants sans MEHP détectable (175).

◆ Développement pubertaire

Une étude (41 filles porto-ricaines âgées de 6 mois à 8 ans) montre une corrélation entre l'exposition au **DEHP** et le **développement mammaire précoce chez les filles** (thélarche précoce), mais cette étude comporte des défauts méthodologiques (possible contamination des échantillons et différence d'âge entre cas et contrôles notamment) (56).

◆ Lignée germinale, qualité du sperme et désordres hormonaux chez l'adulte

Plusieurs études chez les adultes ont démontré une relation entre exposition aux **phtalates** et **qualité décroissante du sperme** (56) (57). Dans une étude de 2003 de Duty sur des couples subfertiles (168 hommes étudiés), une relation dose-réponse a été démontrée entre l'exposition au MBP et la **mobilité** et la **concentration des spermatozoïdes**, et entre l'exposition au BBzP et la concentration en spermatozoïdes (par rapport aux valeurs normales de l'OMS) (176). Une autre étude de 2006 de Hauser et Duty (sur les même patients que ceux étudiés en 2003, plus 295 autres patients), confirme l'association entre exposition au MBP et

la concentration et la mobilité des spermatozoïdes, mais pas avec les trois métabolites du DEHP (177). Cependant, une étude suédoise (234 hommes de 18 à 21 ans, entrés au service militaire) (178), ne retrouve pas de lien entre exposition aux phtalates et altération des paramètres du sperme des jeunes hommes étudiés. Les différences de résultats entre ces études devront être confirmées par d'autres recherches. Certaines hypothèses peuvent les expliquer : différences de recrutement (hommes infertiles / jeunes gens) et sensibilité moindre de la méthode de détection des métabolites pour l'étude suédoise. On peut se demander également s'il existe une sensibilité augmentée des hommes infertiles aux toxiques environnementaux, ou s'il existe une sensibilité liée au groupe d'âge étudié (179) Une étude de 2007 a montré une association entre exposition au DEHP et d'autres phtalates (MEP, MBP, MBzP) et certains **dommages à l'ADN des spermatozoïdes** des adultes étudiés (180). Par ailleurs, Duty, dans une étude de 2005, montre une association positive entre MBP urinaire et taux d'inhibine B (hormone produite par les gonades et jouant un effet inhibiteur sur la synthèse de FSH par l'hypophyse), et une association inverse entre MBzP et taux de FSH ; mais, d'après l'auteur, les résultats ne sont pas aussi clairs qu'on aurait pu l'attendre (181).

Pour le **bisphénol A**, une étude récente de 2010 (190 hommes recrutés dans une clinique pour l'infertilité) montre un lien entre concentration urinaire en BPA et augmentation des dommages à l'ADN des spermatozoïdes, et baisse des paramètres de qualité du sperme (concentration, mobilité, morphologie) (182). Une autre étude trouve une relation entre exposition au composé et taux sanguins de FSH, ratio œstradiol/testostérone et œstradiol des hommes étudiés (183).

◆ Fonction de reproduction chez la femme adulte

Peu d'études sur les effets des phtalates et du BPA sur la fonction de reproduction des femmes sont disponibles. De plus, les altérations du tractus femelle sont susceptibles de rester invisibles jusqu'à la puberté (cf. le délai plus long avec lequel des anomalies ont été détectées chez les filles exposées au DES, par rapport aux garçons).

Deux études ont montré une corrélation entre exposition au **DEHP** et **risque d'endométriose** (56).

Les taux sanguins de **BPA** ont été reliés à plusieurs problèmes de santé chez la femme comme l'**obésité**, l'**hyperplasie endométriale**, de **fréquentes fausses-couches**, le syndrome des ovaires polykystiques (**SOPK**), mais ces études épidémiologiques sont peu nombreuses et leur valeur est limitée par des problèmes méthodologiques (75).

Ainsi, concernant les effets des phtalates et du BPA sur le tractus génital, la fonction de reproduction et le développement, les preuves de toxicité sont encore peu nombreuses, mais semblent converger vers la réalité d'un impact de ces composés sur la santé humaine. Ces observations doivent être confirmées par la poursuite des recherches et la compréhension des mécanismes, complexes, qui aboutissent aux perturbations.

4.2 FONCTION THYROÏDIENNE

Deux études de 2007 retrouvent une toxicité des **phtalates** sur la fonction thyroïdienne dans l'espèce humaine. L'une a montré que l'exposition aux phtalates au second trimestre de grossesse est liée à une diminution des concentrations en **hormones thyroïdiennes maternelles** (134). Une autre étude, chez des hommes, a montré une relation inverse entre l'exposition au DEHP et les **concentrations en T4 et T3** (184). Chez les enfants, une étude danoise démontre une association négative significative entre les concentrations en métabolites urinaires des phtalates et le taux de **T3** chez les filles, d'**IGF1** chez les garçons, et des **marqueurs de croissance** dans les deux sexes chez les enfants étudiés (poids, taille, surface corporelle, gain de taille) (185).

Pour le **bisphénol A**, une étude récente montre un lien entre les concentrations urinaires en BPA (étude réalisée aux États-Unis sur 167 hommes recrutés dans une clinique pour l'infertilité) et les niveaux sanguins de certaines hormones dont la **TSH** (183).

4.3 SYNDROME MÉTABOLIQUE

Une étude américaine de type prévalence retrouve une association significative entre des concentrations augmentées en métabolites des **phtalates** et l'augmentation du **tour de taille** d'une part (pour MBP, MEHHP, MEOHP, MEP) et l'**insulino-résistance** d'autre part (pour MBP, MBzP, MEP) chez les hommes adultes (186).

Une étude de 2008 montre un lien entre l'exposition au **BPA** et une **incidence augmentée de diabète et maladies cardio-vasculaires** (187).

4.4 FOIE

Une étude de 2008 montre l'existence d'une relation entre exposition au **bisphénol A** et des **perturbations enzymatiques** du foie (gamma-gutamyl transférase et phosphatases alcalines) (187).

4.5 SYSTÈME IMMUNITAIRE - ALLERGIES - IRRITATIONS

L'augmentation de l'incidence des allergies et de l'asthme dans nos pays industrialisés a coïncidé avec l'augmentation de production des produits chimiques, dont les phtalates dans l'industrie du plastique. Des études récentes recherchent une corrélation entre les phtalates présents dans les poussières et l'air des maisons et ces symptômes. Plusieurs études montrent des relations entre l'exposition au PVC ou aux **phtalates** (notamment pour les enfants exposés aux surfaces en PVC dans les maisons) et l'existence de **syndromes respiratoires obstructifs et d'asthme** (pour le DEHP), de **rhinites allergiques** et d'**eczéma** (pour le BBzP,

avec une relation dose-réponse) (188) (189).

Les œstrogènes sont exprimés dans le colon, la voie d'exposition principale au BPA est orale, mais les effets du **BPA** sur le colon ont été peu étudiés. Les résultats obtenus par l'équipe de l'INRA chez les rats doit inciter des recherches supplémentaires sur la toxicité potentielle du BPA sur le colon et la promotion éventuelle des maladies inflammatoires digestives (159).

4.6 CANCERS

Les études chez l'homme ne montrent pas de cancérogénicité. La prolifération péroxysomale, induite par le DEHP chez les rongeurs, et responsable de l'oncogénèse dans les études animales, ne semble pas pertinente chez l'homme.

4.7 COMPORTEMENT, NEURO-DÉVELOPPEMENT

Chez les rongeurs, l'exposition fœtale aux anti-androgènes altère le développement, et est susceptible d'induire un comportement mâle moins marqué. L'exposition aux phtalates chez les humains est également associée à des altérations du développement de la fonction de reproduction mâle, mais les impacts neuro-comportementaux d'une exposition aux phtalates ont été peu étudiés. Une étude récente de l'équipe de Swan s'est intéressée à la relation entre concentrations urinaires prénatales (chez les mères) et le comportement de jeu des enfants, 74 garçons et 71 filles. Les résultats de cette étude montrent une association entre concentrations urinaires de certains **phtalates** ou métabolites (DEHP, MEOHP et MHHP, et DBP, MnBP, MiBP) et un score composite diminué chez les garçons (soit un comportement de jeu moins masculin). Aucune association n'est retrouvée chez les filles (190). Cette étude, bien que conduite sur un échantillon insuffisant, pourrait suggérer l'altération du développement du cerveau humain dépendant des androgènes par une exposition aux phtalates, avec des conséquences sur le comportement lié au sexe.

Les effets du **bisphénol A** sur le développement neurologique de l'enfant et sur son comportement sont peu étudiés chez l'homme. Une étude récente montre cependant un lien entre exposition prénatale au BPA et troubles externalisés du comportement chez les filles de moins de 2 ans (191).

Le **tableau 13** résume les corrélations qui ont été démontrées dans l'espèce humaine entre exposition aux phtalates ou au bisphénol A et les effets ou affections observés, ainsi que les corrélations qui sont suspectées mais restent à démontrer par davantage d'études.

	Phtalates	Bisphénol
Reproduction Swan *et al*, 2008. Main *et al*, 2006. SCHENIHR, 2007 Meeker *et al*, 2010. Vandenberg *et al*, 2007 Latini *et al*, 2003	**DAG ↓** **↓ hormones reproduction** des nouveaux-nés (SHBG, LH/testo) **↓ âge gestationnel** **↓ nombre de cellules germinales**,**↓qualité sperme**, **altération spermatozoïdes** ♀ **endométriose**, développement mammaire précoce	♂Taux **FSH**, **œstradiol/testo** ♀ **Obésité**, hyperplasie endométriale, **SOPK**, FCS fréquentes *(pb méthodo)*
Thyroïde Boas *et al*, 2010. Meeker *et al,* 2010	**↓ hormones thyroïdiennes** maternelles, **↓ FT4** et **T4** hommes, **↓ T3** filles	Taux sanguins de **TSH**
Syndrome métabolique Stahlhut *et al,* 2007 Lang *et al*, 2008	MBP, MEHHP, MEOHP, MEP et **tour de taille** MBP, MBzP, MEP et **insulinorésistance**	Incidence augmentée de **diabète** et **maladies cardiovasculaires**
Système immunitaire Bornehag *et al,* 2004 Jaakola *et al,* 2008	DEHP et **asthme** BBP et **rhinites allergiques** et **eczéma**	
Neuro-développement Braun *et al*, 2009 Swan *et al*, 2009	**Comportement de jeu moins masculin** (garçons d'âge pré-scolaire – DEHP, BBP, DiBP)	**Troubles externalisés du comportement** (filles < 2ans)

Tableau 13 : Corrélations démontrées entre exposition aux phtalates ou au BPA et effets observés dans la population humaine

En relativement peu de temps (une décennie), depuis que des méthodes de détection sensibles existent et permettent de mesurer l'exposition humaine, la littérature s'est accrue et a montré que l'exposition de la population aux phtalates et au BPA est généralisée. Cette contamination est responsable d'altérations de structure et de fonction chez les individus étudiés, notamment en cas d'exposition prénatale. Les preuves d'impacts significatifs sur la santé humaine s'accumulent.

5. EVALUATION DU RISQUE POUR LA SANTE

L'évaluation du risque, pour les phtalates comme pour le bisphénol A, pâtit de l'insuffisance des connaissances toxicologiques et épidémiologiques. Elle se heurte à plusieurs problèmes de fond : difficulté **éthique** de mettre en place des études cas-témoins pour des substances que l'on sait potentiellement toxiques et nécessité de considérer les expositions combinées des différents toxiques, car chaque individu subit une **polyexposition** aux perturbateurs endocriniens dans son environnement. Cette polyexposition est peu évaluée dans les études actuelles, en raison de la multitude des perturbateurs endocriniens existants. De même, il n'est pas toujours possible d'**extrapoler à l'homme** des résultats de tests réalisés chez les animaux. Enfin, l'évaluation de la toxicité d'une **exposition *in utero*** et de ses **conséquences à l'âge adulte** est complexe. En l'état actuel des connaissances et en raison du manque d'études épidémiologiques, il est difficile d'évaluer de façon sûre le risque que présentent ces molécules. C'est d'ailleurs le discours qu'adoptent les industriels : pas de preuve suffisante, donc pas de risque. On peut cependant affirmer que de nombreuses études suggèrent bien un risque et qu'il est nécessaire d'appliquer le **principe de précaution** d'une part, et de donner les moyens à la **recherche** de poursuivre ses travaux de manière indépendante d'autre part.

Alors que les agences gouvernementales ont réagi avec circonspection pendant plusieurs années, de nombreux sites internet, des revues de vulgarisation médicale, des journalistes, des associations de consommateurs et de parents se sont intéressés au sujet de l'exposition de la population (et plus particulièrement des enfants), aux phtalates et au bisphénol A, à leur présence dans notre environnement, au risque augmenté pour des populations vulnérables d'enfants et de fœtus. Tous s'étonnent du manque de considération pour ce problème de la part des gouvernements, et du peu de transparence qui existe à ce niveau.

Finalement, il est difficile de trouver et d'accéder aux différents rapports des différentes agences européennes et américaines. Toutes n'ont pas produit d'évaluation de risque sur les différents phtalates et le bisphénol A.

5.1 ÉVALUATION DU RISQUE – PHTALATES

La plupart des évaluations de risque se concentrent sur un seul phtalate, le DEHP.

En **2002**, dans le Profil Toxicologique du DEHP, publié par l'**ATDSR,** la conclusion sur les risques pour la santé que représente le DEHP est la suivante : il n'y a pas de preuve que le DEHP soit un perturbateur endocrinien pour l'homme aux niveaux retrouvés dans l'environnement, et les enfants ne sont pas considérés comme une population plus sensible à sa toxicité (192). En **2002** également, la **FDA** publie une notification de Santé Publique. Pour la FDA, les enfants subissant certaines procédures médicales sont susceptibles de représenter une population à risque augmenté pour les effets du DEHP (193). Le **NTP CERHR**, panel de scientifiques indépendants choisis pour évaluer les toxiques potentiels pour la reproduction et le développement, conclut en **2003** qu'il existe une « inquiétude sérieuse » que le DEHP soit toxique pour la reproduction, notamment pour le tractus reproducteur mâle (194). En **2006**, il exprime son « inquiétude » concernant les effets toxiques du DEHP chez l'enfant de moins d'un an, et une « certaine inquiétude » pour les femmes enceintes et le fœtus en développement (195).

Déjà en **1994**, Le **Ministère de la Santé du Canada**, dans son *Canadian Environment Protection Act*, considère que le DEHP est susceptible de « pénétrer l'environnement en quantités, concentrations ou dans des conditions telles qu'il pourrait constituer un danger pour la santé humaine » (196). En **2002**, dans son Rapport Final sur le DEHP dans le matériel médical (197), il affirme que le mécanisme de cancérogénèse par lequel le DEHP agit chez les rongeurs n'est « pas pertinent » pour l'homme. Concernant le développement et la reproduction, le mécanisme du DEHP chez les rongeurs apparaît « pertinent » pour l'homme. Il ajoute qu'il n'est pas possible de déduire un degré de risque en se fondant sur les données obtenues chez les rongeurs pour deux raisons :

- les doses et les voies d'exposition sont différentes chez l'homme (notamment voie orale utilisée chez les rongeurs *versus* exposition intraveineuse lors des procédures médicales)
- il existe des différences majeures dans le métabolisme chez les rongeurs et chez les primates. Mais les données des études chez les rongeurs peuvent néanmoins servir à indiquer une toxicité théorique sur le développement et la reproduction.

Il conclut, pour le DEHP, que le risque d'effets néfastes sur le développement et la reproduction dans la population générale adulte est « faible » ; mais que le risque est « plus important » pour les nourrissons, jeunes enfants, enfants gravement malades, et pendant la grossesse (pour le fœtus en développement) et la lactation (197).

En Europe, l'**EFSA** publie en 2001, et met à jour en 2003 et **2005,** une évaluation de risque pour le DEHP. Pour l'agence, les effets sur le développement et la reproduction sont les points les plus importants à prendre en compte pour l'évaluation du risque. Elle note que l'exposition de la population européenne par l'alimentation, même si les données sont insuffisantes, est de l'ordre de grandeur du TDI (fixé à 0,05 mg/kg pc/j). Pour les risques de mutagénèse et cancérogénèse, l'EFSA considère que le DEHP et ses principaux métabolites ne doivent pas être considérés comme mutagènes ni carcinogènes (les effets carcinogènes observés chez les rongeurs étant liés à la prolifération péroxysomale, qui n'est pas considérée comme un mécanisme pertinent chez l'homme). Concernant la toxicité sur le développement

et la reproduction, les effets induits par le DEHP sur les testicules des rongeurs sont considérés « pertinents » chez l'homme, et les possibles effets anti-androgéniques doivent « inquiéter » (198). L'**ECB** – *European Chemicals Bureau* – dans son rapport de **2008** pour la Commission Européenne (« Évaluation du risque pour le DEHP »), considère le DEHP non mutagène, et non carcinogène (preuves non concluantes). Concernant la toxicité sur la reproduction, il maintient le NOAEL à 4,8 mg/kg pc/j pour la toxicité testiculaire et développementale, et à 20 mg/kg pc/j pour la toxicité sur la fertilité. La toxicité testiculaire et la toxicité sur le développement, observées chez différentes espèces animales et à des doses relativement faibles, est considérée appropriée pour l'espèce humaine. La caractérisation du risque pour les adultes est la suivante : « pas d'inquiétude » pour l'exposition et les multiples voies d'exposition pour tous les points étudiés. Pour les enfants : « inquiétude » en regard des effets sur les testicules, la fertilité et la toxicité rénale par une exposition répétée comme conséquence d'une exposition orale aux jouets, articles de puériculture et d'autres voies d'exposition. Pour les adultes et enfants exposés lors de certaines procédures médicales (hémodialyse à long terme chez les adultes, transfusion sanguine chez les enfants, transfusion sanguine chez les nouveaux-nés), il existe également une « inquiétude » pour la toxicité sur les testicules, la fertilité et les reins (199). Une autre agence européenne, l'**ECHA** – *European Chemicals Agency* – publie en **2008** un rapport sur le DEHP afin de l'identifier comme « substance extrêmement préoccupante » d'après le règlement **REACH*** (programme de l'Union Européenne de régulation – *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals* – entré en vigueur en juin 2007). Ce rapport préconise les mêmes valeurs de NOAEL que l'ECB (200). Le DEHP est classé Toxique pour la reproduction Catégorie 2, R60-61 (« peut altérer la fertilité », « risques pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant ») selon la Directive européenne 67/548/EEC (201).

Le Comité scientifique **SCENIHR** conclut que les données épidémiologiques ne permettent pas d'établir un lien de cause à effet entre exposition au DEHP et effets néfastes pour la santé, mais qu'une inquiétude est légitime étant donné les niveaux d'exposition importants (notamment lors de procédures médicales chez les prématurés), niveaux au-dessus de ceux induisant une toxicité dans les études chez les rongeurs (56).

En France, l'avis de l'**Afssa** sur ces composés ne figure pas sur le site de l'agence. Un rapport de l'**Inserm** sur l'évaluation du risque des substances reprotoxiques et perturbatrices du système endocrinien devait être publié en mars 2011. Au moment de l'achèvement de la rédaction de cette thèse, le rapport n'a pas été publié.

Le **tableau 14** résume les conclusions d'évaluation de risque des différentes agences gouvernementales en Europe et en Amérique du Nord depuis dix ans.

Évaluation du risque	Conclusions générales concernant le risque du DEHP
FDA 2002 (193)	« Les enfants subissant certaines procédures médicales sont susceptibles de représenter une population à risque augmenté pour les effets du DEHP... les enfants seraient plus sensibles pharmaco-dynamiquement aux effets adverses du DEHP »
ATDSR 2002 (192)	« Il n'y a pas de preuve que le DEHP soit un perturbateur endocrinien pour l'homme aux niveaux retrouvés dans l'environnement » « Il n'y a pas de preuve...que les enfants soient plus susceptibles ou prédisposés à la toxicité d'une exposition au DEHP … bien qu'ils puissent être plus exposés dans certaines conditions (procédures médicales)...»
The American Council on Science and Health 1999	« DEHP, utilisé dans le matériel médical n'est pas un danger pour les humains, même dans des conditions d'exposition au-dessus de la moyenne ou chronique »
NTP-CERHR 2000 et 2006 (194) (195)	« Population générale adulte...**inquiétude minime** que l'exposition environnementale (au DEHP) puisse affecter la fonction de reproduction de l'adulte » « Nourrissons et jeunes enfants en bonne santé... l'exposition est plusieurs fois plus élevée que chez l'adulte... **inquiétude** que l'exposition (au DEHP) affecte de façon néfaste le développement du tractus reproducteur mâle » (2000) « surtout chez l'enfant de moins d'un an » (2006) « Jeunes enfants malades... l'exposition des enfants traités en soins intensifs approche la dose toxique chez les rongeurs... **inquiétude sérieuse** que l'exposition puisse causer des effets néfastes sur le développement du tractus reproducteur mâle. » « grossesse et allaitement... **inquiétude** que l'exposition orale environnementale des femmes enceintes ou allaitantes affecte le développement de leur progéniture. »
Health Canada 2002 (197)	« DEHP. Le risque pour le développement et la reproduction dans la **population générale** est **faible** ; mais le risque pour les **nourrissons**, les **jeunes enfants** et les **enfants gravement malades**, et pendant la **grossesse et la lactation**, serait **plus important**. »
EFSA 2005 (198)	Mutagénicité et carcinogénicité : « DEHP et ses métabolites sont considérés comme des substances non mutagènes » « les effets carcinogènes sur les espèces de rongeurs sont dues à la prolifération peroxysomale et ne sont pas considérés pertinents chez l'homme » Toxicité sur le développement et la reproduction : « les effets testiculaires induits par le DEHP dans les études animales sont considérés pertinents pour l'homme », « l'hypothèse selon laquelle l'exposition aux phtalates provoque un mécanisme anti-androgène... est source d'inquiétude pour l'homme »
ECB 2008 (199)	Adultes (hors exposition professionnelle) : « pas d'inquiétude » Enfants : « inquiétude pour la toxicité sur les testicules, la fertilité et la toxicité rénale » Procédures médicales (adultes) : « inquiétude (toxicité testiculaire, sur la fertilité, rénale, sur le développement » ; enfants : « inquiétude (toxicité testiculaire) » ; nouveaux-nés : « inquiétude (toxicité testiculaire et fertilité) »
SCF *Scientific Committee of Food (Europe)*, ECB *European Chemical Bureau* (Europe), EFSA *European Food Safety Authority* (Europe), *Health Canada* Ministère de la Santé canadien, NTP-CERHR *National Toxicology Program center for Evaluation of Risks to Human Reproduction* (États-Unis, agence nationale), US FDA *Food and Drug Administration* (États-Unis, agence gouvernementale)	

Tableau 14 : Conclusions des Évaluation de risque concernant le DEHP de la FDA, l'ATDSR, le NTP CERHR, The American Council on Science and Health, l'EFSA, l'ECB

Le tableau 14 montre la réticence des agences à évoquer un risque pour la santé humaine. De plus, il est important de noter que nous sommes en 2011, et que depuis les dernières évaluations de risque réalisées, la littérature sur les impacts de l'exposition aux phtalates sur la santé s'est élargie et enrichie.

Concernant les autres phtalates, les avis sont plus anciens, et moins fréquents. L'**ECB**, dans ses évaluations de risque en **2002** et **2003,** publie les avis suivants (117) :

- BBP : il n'y a pas de risque d'effets sur la santé humaine pour les travailleurs
- DBP : il y a un risque d'effets identifiés pour la santé humaine fondé sur une toxicité sur le tractus respiratoire
- DINP : il n'y a pas de risque pour la santé humaine
- DIDP : il n'y a pas de risque d'effets sur la santé humaine, sauf dans le cas où cette substance serait utilisée comme substitut d'un autre phtalate dans les jouets.

Par contre, l'**ECHA**, en **2008**, considère que plusieurs phtalates semblent avoir des profils toxicologiques et des mécanismes toxicologiques similaires au DEHP (DBP et DIBP), et que le risque d'exposition combinée doit être pris en compte (200).

En Europe, l'**Union Européenne** applique le principe de précaution et interdit depuis 1999 (décision prolongée en 2004) l'utilisation de 3 phtalates (DEHP, DBP et BBP) dans tous les jouets pour enfants et les articles de puériculture pour enfants de moins de 3 ans. Il bannit également l'utilisation de DIDP, DnOP et DINP dans les jouets et les articles de puériculture pouvant être portés à la bouche par l'enfant. Cette interdiction se fonde sur la toxicité potentielle de ces composés par voie orale (117). Et tout récemment, le **17 février 2011**, l'Europe a choisi d'inscrire le DEHP, le BBP, le DBP, en même temps que 3 autres substances figurant aussi sur la « liste des substances candidates », dans la liste des substances qui seront interdites d'ici 2014-2015 (« substances toxiques pour la reproduction ou cancérigènes »). Ces substances chimiques seront interdites dans l'Union Européenne conformément à l'alerte **REACH** (202).

Les études épidémiologiques sont coûteuses et lentes, il en existe peu ; elles font défaut à l'évaluation du risque. Elles doivent être reliées et complétées par la recherche fondamentale et les études expérimentales qui sont nécessaires pour comprendre les mécanismes biologiques et les liens de causalité entre exposition et conséquence. Ces dernières doivent dorénavant tester des doses plus proches des niveaux d'exposition des populations, donc plus faibles que les doses précédemment utilisées. Le profil des réponses doit être déterminé, car il est possible, comme c'est le cas pour le BPA, que les courbes dose-réponse ne soient pas linéaires. Les futures évaluations de risque devront inclure la multiplicité des voies d'exposition ainsi que la polyexposition aux substances présentes dans l'environnement. **Concernant les phtalates**, les études épidémiologiques disponibles sur le DEHP et les autres phtalates sont insuffisantes pour établir une relation de cause à effet pour leurs effets nocifs sur la santé humaine. Mais l'analyse des données animales et humaines dans son ensemble permet de conclure que **les fœtus et les nouveaux-nés mâles doivent être considérés comme des groupes particulièrement à risque, étant donné les niveaux d'exposition supérieurs à ceux induisant une toxicité sur la reproduction chez les rongeurs** (56). **De plus, les études actuellement disponibles sur les effets chez les garçons d'une exposition prénatale confirment l'existence d'un impact sur la santé** (61). La recherche doit se poursuivre, mais il ne faut pas attendre ces résultats pour étudier les alternatives possibles et assurer le principe de précaution.

5.2 ÉVALUATION DU RISQUE - BISPHÉNOL A

Concernant le bisphénol A, les controverses sont nombreuses et leur médiatisation intense ces dernières années. Les scientifiques s'attachent néanmoins à réaliser des revues exhaustives de la littérature. Mais depuis de nombreuses années, les scientifiques et les agences gouvernementales ne s'entendent pas sur ce qui constitue un niveau d'exposition sans risque pour la santé humaine. Nous avons vu que ces agences fondent leurs évaluations de risque sur des LOAEL de 5 à 50 mg/kg/j, établis à partir de recherches menées dans les années quatre-vingt et qui n'ont pas été ajustées depuis, même à la lumière des nombreuses études publiées montrant les effets d'une exposition à de faibles doses de BPA.

Pour **Plastic's Europe** (groupe d'intérêt des industriels du plastique), les produits contenant du BPA sont sûrs (203).

Le site de l'***Endocrine Disruptor Group*** (mis à jour en mars 2009) référence toutes les études concernant les effets du BPA, notamment à faibles doses, ainsi que les études d'exposition humaines. D'après vom Saal, trois facteurs majeurs prédisent les résultats des études : la source de financement, la conception de l'expérimentation (la nécessité d'utiliser des groupes de contrôles positifs), et l'usage de modèles appropriés (animaux sensibles aux œstrogènes). Ainsi sur 231 études animales sur les effets du BPA à « faibles-doses », 202 études concluent à des effets néfastes significatifs, et 29 études concluent qu'il n'y a pas de preuve de conséquences néfastes. Sur ces 29 études, 14 ont été financées par l'industrie chimique (100% des études financées par l'industrie chimique concluent qu'il n'y a pas de danger), 11 n'ont utilisé aucun contrôle positif (défaut dans l'expérimentation). 11 des 15 études financées par le gouvernement et 3 des 14 études financées par l'industrie chimique ayant conclu qu'il n'y avait pas de preuve de danger ont utilisé des rats insensibles aux œstrogènes. **98% des études conduites sur des mammifères montrent donc que le BPA cause des effets néfastes.** 44 études rapportent des effets néfastes du BPA à des doses d'exposition en-dessous du TDI de 50µg/kg/j toujours admis par l'EFSA et la FDA, en dépit de ces résultats (145).

Plusieurs évaluations de risque concernant le BPA ont été réalisées au cours de cette dernière décennie, et les conclusions sont discordantes. Les évaluations du **SCF** (**2002**), de l'**ECB** (**2003 et 2008**), de l'**EFSA** (**2006 et 2008**), de la **FDA** (**2008**), et de l'**AIST** (**2005**) concluent à l'**absence de risque pour la population générale**, contrairement aux experts de **Chapel Hill** qui concluent à l'**existence d'un risque pour la population entière et à des niveaux d'exposition courants**. Le **Ministère de la Santé du Canada** et le **NTP-CERHR** concluent qu'**il pourrait y avoir certains risques aux niveaux d'exposition courants**, surtout pour les fœtus et les jeunes enfants. Le Ministère de la Santé du Canada, bien que se concentrant en premier lieu sur les groupes à risque, note le nombre grandissant d'études pointant un risque pour les adultes. Cependant, il conclut que le grand public ne doit pas s'inquiéter en raison du faible niveau d'exposition et n'applique le principe de précaution qu'aux plus fragiles, les nouveaux-nés et nourrissons de moins de 18 mois. L'interdiction du BPA dans les biberons est ainsi entrée en vigueur le 11 mars 2010 (146). Le **tableau 15** résume ces différents avis sur l'évaluation de risque.

A noter, l'ECHA n'a pas fait figurer le BPA sur la liste des substances candidates, comme le DEHP ou d'autres phtalates.

Évaluation du risque	Conclusions générales concernant le risque
SCF 2002	« estimation réaliste des pires cas dans le cadre de l'exposition du consommateur par les produits alimentaires... sont en-dessous (du TDI) »
ECB 2003	« Il n'y a actuellement aucune inquiétude à avoir pour la santé humaine concernant les effets sur le foie après une exposition répétée et les effets sur la fertilité » « Des recherches plus approfondies sont nécessaires afin de résoudre les incertitudes concernant le potentiel du BPA à produire des effets néfastes sur le développement à « faibles doses » »
AIST 2005	« ...les risques pour la santé humaine associés à une exposition au BPA sont en-dessous du niveau d'inquiétude. »
EFSA 2006 et 2008	« ...les estimations prudentes d'exposition étaient de moins de 30% du TDI dans tous les groupes de population étudiés. »
Chapel Hill 2007	« Le large éventail d'effets néfastes à de « faibles dose » sur les animaux de laboratoire... est cause d'inquiétude en raison des effets similaires potentiels chez l'homme. »
ECB 2008	« Il n'y a actuellement aucune inquiétude à avoir pour la santé humaine concernant tous les points étudiés. »
Health Canada 2008	Le BPA « ...est susceptible de pénétrer l'environnement en quantités ou concentrations ou dans des conditions qui constituent ou pourraient constituer un danger au Canada pour la vie humaine ou la santé. »
NTP-CERHR 2008	« Le NTP a *quelques inquiétudes* concernant les effets sur le cerveau, le comportement, la glande de la prostate chez les fœtus, les nourrissons et les enfants... » et « des inquiétudes minimes concernant les effets sur la glande mammaire et une puberté à un âge plus précoce pour les filles chez les fœtus, les nourrissons et les enfants... »
US FDA 2008	« ...il existe une marge de sécurité adéquate pour le BPA aux niveaux d'exposition courants résultant du contact avec les aliments. »
EFSA 2010	...n'a « pu identifier aucune nouvelle preuve qui les amènerait à reconsidérer la dose journalière tolérable (DJT) existante pour le BPA, fixée par l'EFSA à 0,05 mg/kg de poids corporel dans son avis scientifique de 2006 et reconfirmée dans son avis de 2008. Le groupe a également déclaré que les données actuellement disponibles n'apportaient pas d'éléments probants concernant une toxicité neurocomportementale du BPA. »
SCF *Scientific Committee of Food (Europe)*, ECB *European Chemical Bureau* (Europe), AIST *National Institute of Advanced Industrial Science and Technology* (Japon), EFSA *European Food Safety Authority* (Europe), *Chapel Hill* (États-unis, groupe d'experts indépendants), *Health Canada* Ministère de la Santé canadien, NTP-CERHR *National Toxicology Program center for Evaluation of Risks to Human Reproduction* (États-Unis, agence nationale), US FDA *Food and Drug Administration* (États-Unis, agence gouvernementale)	

Tableau 15 : Conclusions des différentes agences gouvernementales et groupes d'experts concernant le risque pour la santé humaine aux niveaux d'exposition courants au BPA, d'après Beronius 2010 (146)

Cependant, la question se pose de l'existence de conflits d'intérêt dans certaines des commissions ayant conclu à l'absence de risque se pose. Par exemple, un membre du Comité sur le BPA de la FDA a été accusé de conflit d'intérêt puisqu'il a reçu d'une compagnie de produits chimiques plusieurs millions de dollars pour son centre de recherche au sein de l'Université du Michigan (73).

Le groupe d'experts réunis à **Chapel Hill** en **2006** a réalisé une évaluation du risque pour la santé humaine en prenant en compte les nombreuses études des dernières décennies s'appliquant à identifier les mécanismes de ce perturbateur endocrinien *in vitro*, *in vivo* dans les études animales, et à les mettre en relation avec les études épidémiologiques humaines ainsi qu'avec les études d'exposition des populations. Les inquiétudes du groupe de Chapel Hill sont les suivantes (106) :

- Le relargage du BPA est une réalité. Il provient de résines recouvrant le métal des canettes et des boîtes de conserve, et des emballages en plastique de la nourriture et des boissons, dans des conditions d'utilisation normale.
- Des concentrations du niveau du ng/mL de BPA non conjugué (biologiquement actif) sont détectés dans le sang et les tissus humains dans différents pays et différents continents (Amérique du Nord, Europe, Japon) et ces niveaux apparaissent supérieurs aux niveaux sanguins présents chez les animaux qui seraient exposés à la dose de référence (RfD) de l'US-EPA.
- Le BPA cause un large éventail d'effets adverses à des « faibles doses », qui sont inférieures à la RfD de l'US-EPA chez les animaux terrestres et aquatiques.
- Il existe des preuves (études sur le mécanisme conduites *in vitro*) du potentiel de perturbation des fonctions cellulaires humaines et animales à des concentrations de BPA bien en-dessous des niveaux de BPA non conjugué retrouvés couramment dans les tissus et le sang humains.
- Il existe des preuves qu'à très petites doses, le BPA est carcinogène ou augmente la susceptibilité au cancer chez les animaux.

Ces experts considèrent comme sûres plusieurs affirmations dont celles-ci (106) :

- Les études in vitro ont permis de considérer deux voies plausibles pour le mécanisme du BPA in vivo : la liaison aux récepteurs nucléaires d'une part et la liaison aux récepteurs associés à la membrane cellulaire d'autre part. La découverte de la plus grande affinité du BPA pour ces derniers (en dessous de 1 pM) rend plus plausible les effets à « faibles doses », doses dans les fourchettes d'exposition environnementale pour les animaux et la population humaine.
- Certains mécanismes identifiés in vitro montrent qu'une exposition des tissus uniquement à une fourchette de doses très étroite pouvait induire des conclusions erronées. En effet, des **courbes dose-réponse non monotones** sont rencontrées fréquemment dans la recherche en endocrinologie. Ainsi, des tests examinant les effets d'une seule dose ne sont pas appropriées.
- **L'exposition humaine est généralisée**. Elle est variable. Elle est retrouvée dans les tissus et les fluides des fœtus, des enfants et des adultes.
- La sensibilité aux perturbateurs endocriniens, dont le BPA, est variable au cours de la vie, et il existe des **fenêtres critiques de sensibilité augmentée**.
- **L'exposition prénatale et néonatale à de « faibles doses » de BPA est responsable** (sur les animaux de laboratoire) **de modifications de l'organisation de certaines structures et fonctions** (prostate, sein, testicules, glandes mammaires, cerveau, et comportement) sur les animaux.

Les conclusions de ce rapport sont les suivantes (106) :

- La mise en relation de la littérature publiée sur l'exposition des animaux et des humains à de « faibles doses » de BPA, et les études sur les mécanismes du BPA, révèlent que l'**exposition humaine est dans le domaine « biologiquement actif » pour plus de 95% des personnes prélevées.**
- Le **large éventail d'effets néfastes des « faibles doses » de BPA chez les animaux** exposés, pendant leur développement et à l'âge adulte, est cause d'inquiétude en raison des effets similaires potentiels chez l'homme. En effet, de récentes tendances dans les pathologies humaines peuvent être mises en relation avec les conséquences néfastes observées chez les animaux exposés de façon expérimentale à de « faibles doses » de BPA, dont les exemples suivants : augmentation des cancers de prostate et du sein, anomalies uro-génitales chez les nourrissons mâles, déclin de la qualité du sperme chez les hommes, survenue de pubertés précoces chez les filles, désordres métaboliques (dont diabète de type 2 et obésité), difficultés neuro-comportementales (hyperactivité).
- Les conséquences ne sont susceptibles d'apparaître que longtemps après l'exposition au BPA. Cette question d'une **très longue latence** entre exposition *in utero* et observation des conséquences se réfère à l'hypothèse DOHaD, soit *developmental origin of adult health and disease.* De plus ces **effets sur le développement** sont **irréversibles**, et peuvent survenir secondairement à une exposition à faible dose au cours d'une période brève mais sensible du développement, même si une absence de BPA peut être détectée dans l'organisme quand la lésion ou la dysfonction apparaît.
- Une exposition au BPA à l'âge adulte ne doit pas être considérée comme inoffensive en raison des effets observés dans les études pour une exposition à faibles doses.
- Les inquiétudes sur l'exposition au BPA tout au long de la vie se fondent sur les preuves d'exposition chronique, continue, et à faibles doses, à ce composé pour chacun des individus vivant dans les pays développés. Ainsi les études de toxicité aiguë chez l'animal, particulièrement les études traditionnelles à de fortes doses d'exposition, ne reflètent pas la situation telle qu'elle existe dans l'espèce humaine.
- Enfin, très peu d'études épidémiologiques existent dans la population humaine, et la recherche doit se poursuivre. La recherche doit également étudier l'impact de ce composé anthropogénique sur la vie sauvage.

En France, l'**Afssa** est depuis peu revenue sur ses propos rassurants vis-à-vis du BPA. L'Avis du 2 mars **2010** souligne la nécessité de poursuivre les expertises « pour approcher la signification sanitaire des effets observés à des doses inférieures à celle sur laquelle se fonde la dose journalière tolérable ». L'Afssa signale également qu'à ce jour l'innocuité des matériaux utilisables en remplacement du BPA n'est pas démontrée (204). Dans son avis du 7 juin 2010, elle considère qu'il est souhaitable de maintenir aussi bas que possible l'exposition des consommateurs au BPA, notamment les plus sensibles. Elle recommande ainsi que la limite de migration spécifique du BPA soit réévaluée, mais aussi un étiquetage systématique des ustensiles ménagers en contact avec les aliments et contenant du BPA (205) . Et plus récemment, l'**Inserm**, saisie par l'ANSES en janvier 2009 afin de dresser un bilan sur les substances reprotoxiques et les perturbateurs endocriniens, a publié un rapport préliminaire en juin **2010** sur le bisphénol A et ses effets sur la reproduction. Ce rapport, rédigé par un comité d'experts pluridisciplinaires, a analysé environ 300 articles issus de la littérature scientifique ; il s'inscrit dans un projet plus vaste visant à s'intéresser aux effets sur la reproduction d'autres substances chimiques. Un des constats de ce rapport est que **la gestation est considérée comme une période critique en cas d'exposition à ce composé, et que des doses, pourtant**

très inférieures à la DJA actuellement admise, induisent des effets chez l'animal. Il considère également l'argumentaire scientifique selon lequel le bisphénol A ne suivrait pas une courbe dose-réponse monotone, mais qu'il pourrait provoquer à **faibles doses** des effets opposés ou non observés à fortes doses, et que par conséquent, « les effets à doses environnementales ne peuvent être prédits par des études chez l'animal à fortes doses » (206).

Le bisphénol A est devenu une substance emblématique. Ces derniers mois, les articles dans la presse scientifique comme les reportages télévisés et les émissions radio de grande écoute ont largement abordé les interrogations et les débats entre scientifiques et agences gouvernementales suscités par cette substance. Récemment, le BPA a été **interdit en Europe et en France dans la fabrication des biberons**. Mais nous avons vu que les avis des agences évoluent lentement et restent beaucoup plus réservés que ceux des scientifiques qui réclament depuis des années de plus amples mesures de protection des populations vis-à-vis du BPA. Pourtant, **l'étendue de la littérature montre que les risques existent, et même si les études épidémiologiques sont certes encore insuffisantes, ces risques ne peuvent être ignorés**, et doivent continuer à être étudiés.

Pour les phtalates comme pour le bisphénol A, de nouveaux facteurs, déjà évoqués, doivent être pris en compte dans la recherche à venir et les futures évaluation de risque : la polyexposition, la multiplicité des voies d'exposition, le profil des courbes dose-réponse, l'existence de périodes critiques de développement, et le problème de la latence entre exposition et observation des effets. La recherche clinique et épidémiologique doit compléter la recherche fondamentale, car les études disponibles chez les animaux et la littérature naissante concernant les effets observés dans l'espèce humaine laisse entrevoir des découvertes inquiétantes.

6. DISCUSSION : ÉVOLUTION DE LA RÉGLEMENTATION ET PRÉVENTION

6.1 CADRE RÉGLEMENTAIRE, MESURES DE PRÉVENTION EXISTANTES, INITIATIVES

6.1.1 Cadre réglementaire. De récentes évolutions

La **classification CMR** (Cancérigène, Mutagène, Reprotoxique) de l'Union Européenne est le seule qui soit en vigueur en France jusqu'à 2009 :

- **CMR Catégorie 1 :** substances et préparations reconnues CMR pour l'homme (données épidémiologiques)
- **CMR Catégorie 2 :** substances et préparations pour lesquelles il existe une forte présomption que l'exposition de l'homme à de telles substances et préparations peut provoquer ou augmenter la fréquence d'apparition des effets CMR
- **CMR Catégorie 3 :** substances et préparations préoccupantes pour l'homme en raison d'effets CMR possibles mais pour lesquelles les informations disponibles sont insuffisantes pour classer ces substances et préparations dans la catégorie 2.

Les substances ayant fait l'objet d'un classement CMR ont été inscrites à l'annexe I de la directive 67/548/CEE. L'entrée en vigueur le 20 janvier 2009 du **règlement CLP**, relatif à la classification, à l'étiquetage et l'emballage des substances et mélanges, modifie l'étiquetage des substances dangereuses et introduit les classes :

- cancérogénicité
- mutagénicité sur les cellules germinales
- toxicité pour la reproduction

et remplace les catégories CMR 1, 2 et 3 par les catégories **CLP 1A, 1B et 2** (201).

◆ Phtalates

Ainsi, certains phtalates sont classés comme toxiques pour la reproduction. Les **tableaux 16, 17 et 18** qui suivent représentent les classifications et étiquetages du DEHP, DBP et BBP selon la classification CMR et le règlement CLP.

DEHP
Classification CMR selon la directive 67/548/CEE modifiée Reprotoxique catégorie 2
Classe de danger CMR selon le règlement CLP Toxicité pour la reproduction catégorie 1B
Classification CIRC (Centre International de Recherche contre le Cancer) Groupe 3 (l'agent est inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme)
Pictogramme selon la directive 67/548/CEE modifiée  T - Toxique
Pictogramme selon le règlement CLP 
Mention de risque CMR R60 : peut altérer la fertilité R61 : risques pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant
Mention de danger selon le règlement CLP H360FD : Peut nuire à la fertilité ou au fœtus

Tableau 16 : Classification et étiquetage pour le DEHP

DBP
Classification CMR selon la directive 67/548/CEE modifiée Reprotoxique catégorie 2
Classe de danger CMR selon le règlement CLP Toxique pour la reproduction 1B
Classification CIRC (Centre International de Recherche contre le Cancer) non classé
Pictogramme selon la directive 67/548/CEE modifiée  T - Toxique  N - Dangereux pour l'environnement
Pictogramme selon le règlement CLP  
Mentions de danger selon le règlement CLP H360Df : Peut nuire à la fertilité et au fœtus H400 : Très toxique pour les organismes aquatiques

Tableau 17 : Classification et étiquetage pour le DBP

BBP
Classification CMR selon la directive 67/548/CEE modifiée : Reprotoxique catégorie 2
Classe de danger CMR selon le règlement CLP Toxique pour la reproduction 1B
Classification CIRC (Centre International de Recherche contre le Cancer) groupe 3
Pictogramme selon la directive 67/548/CEE modifiée  T - Toxique  N - Dangereux pour l'environnement
Pictogramme selon le règlement CLP 
Mentions de danger selon la directive 67/548/CEE R61 : risques pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant R62 : Risque possible d'altération de la fertilité R50-53 : Très toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique
Mentions de danger selon le règlement CLP H360Df : Peut nuire à la fertilité ou au fœtus H400 : Très toxique pour les organismes aquatiques H410 : Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme

Tableau 18 : Classification et étiquetage pour le BBP

Le DEHP, le DBP et le BBP sont donc classés CMR 2 ou CLP 1B. Leur toxicité sur la fertilité, et le fœtus notamment, est ainsi fortement suspectée.

Le cadre réglementaire européen régit les limites de l'utilisation des phtalates dans certains produits de la vie courante.

Jouets. La Directive **2005/84/CE** interdit l'utilisation de certains phtalates pour la fabrication des jouets et articles de puériculture. Le DEHP, DBP et BBP « ne peuvent être utilisés comme substances ou composants de préparations, à des concentrations supérieures à 0,1% en masse de matière plastifiée, dans les jouets et articles de puériculture. ». Le DINP, DIDP et DNOP « ne peuvent être utilisés comme substances ou composants de préparations, à des concentrations supérieures à 0,1% en masse de matière plastifiée, dans les jouets et articles de puériculture qui peuvent être mis en bouche par les enfants ». Les jouets et articles de puériculture dépassant ces teneurs sont interdits (207).

Matériaux de contact alimentaire. La Directive européenne **2007/19/CE** impose certaines restrictions à l'utilisation des phtalates dans la fabrication des matériaux de contact alimentaire. Par exemple, le DEHP est autorisé dans les matériaux de contact pour aliments non gras, avec une limite de migration spécifique du plastifiant (LMS) fixée à 1,5 mg/kg d'aliment (207).

Cosmétiques. La Directive **2004/93/CE** interdit le DEHP, DBP et BBP dans la composition des cosmétiques (207).

Matériel médical. La Directive **2007/47/CE** renforce les obligations des fabricants de certains dispositifs médicaux (dispositifs destinés à administrer ou contenir, à transporter ou stocker des médicaments, des liquides humains ou autres substances) : elle rend obligatoire l'étiquetage spécifique d'une part et la justification de l'utilisation des substances classées CMR 1 et 2 d'autre part, ainsi que la présence dans la notice, de mesures de précaution appropriées en cas d'utilisation de ces dispositifs, pour des enfants ou des femmes enceintes ou allaitantes (207).

Depuis **février 2011**, comme nous l'avons évoqué précédemment, **l'Europe a décidé d'interdire le DEHP, le DBP et le BBP d'ici 2014-2015,** quelle que soit la quantité de substances, puisque cette fois, la législation ne prévoit pas de limite inférieure. Ces substances chimiques seront interdites dans l'Union Européenne conformément à l'alerte **REACH,** et inscrites dans l'Annexe XIV, sauf pour les entreprises ayant obtenu une autorisation individuelle d'utilisation ; ils devront prouver que les mesures de sécurité requises ont été prises pour contrôler efficacement les risques, ou que les avantages pour l'économie ou la société l'emportent sur les risques, et ce quelle que soit la quantité de substances (208).

◆ Bisphénol A

Le bisphénol A est également classé selon la directive 67/548/CEE et le règlement CLP. Il n'est en revanche pas classé à l'OMS, l'US-FDA ou l'IARC. Le **tableau 19** résume les classifications existantes pour le bisphénol A.

Bisphénol A
Numéro CAS : 80-05-7
Classification CMR selon la directive 67/548/CEE modifiée : Toxique pour la reproduction catégorie 3
Classe de danger CMR selon le règlement CLP Toxique pour la reproduction catégorie 2
Classification CIRC (Centre International de Recherche contre le Cancer) non classé
Pictogramme selon la directive 67/548/CEE modifiée 
Pictogramme selon le règlement CLP 
Mentions de danger selon la directive 67/548/CEE R62 : Risque possible d'altération de la fertilité R52 : Nocif pour les organismes aquatiques R37-41 : Irritant
Mentions de danger selon le règlement CLP H361f : Susceptible de nuire à la fertilité H335 : Peut irriter les voies respiratoires H318 : Provoque des lésions oculaires graves H317 : Peut provoquer une allergie cutanée

Tableau 19 : Classification et étiquetage pour le BPA

Le BPA est classé CMR 3 ou CLP 2, il est donc jugé « préoccupant ».

Comme pour les phtalates, des directives européennes régissent l'utilisation du BPA dans certains produits.

Matériaux de contact alimentaire. Le bisphénol A est autorisé dans les matériaux en contact avec les aliments selon la Directive **2002/72/CE**. La directive **2004/19/CE** fixe la limite de migration spécifique ou LMS du bisphénol A des matériaux en contact avec les aliments dans les denrées à 0,6 mg/kg d'aliment, contre 3 mg/kg d'aliment auparavant (207).

Biberons. L'utilisation du bisphénol A est interdite dans la fabrication des biberons dans l'Union Européenne depuis le **1er mars 2011** selon la Directive **2011/8/UE**, qui proscrit aussi, à compter du 1er juin 2011, la mise sur le marché et l'importation dans l'Union de biberons contenant du BPA. D'après une communication de la Commission Européenne, le but de cette interdiction est de « réduire davantage l'exposition de la population la plus vulnérable », « mais il n'est pas nécessaire d'agir davantage en matière de bisphénol A » (209).

6.1.2 Initiatives : plans nationaux et européens de contrôle et de recherche

Au niveau européen, la création du projet REACH, en réponse à l'insuffisance actuelle des connaissances sur les polluants et substances toxiques, devrait permettre d'optimiser le principe de précaution pour les nouvelles molécules, l'élimination progressive des produits chimiques les plus dangereux, et l'évaluation des nouveaux produits par des experts (site internet www.europa.eu.int). En France, le Plan National Santé Environnement, PNSE 2 prévoit de « mieux gérer les risques liés aux reprotoxiques et aux perturbateurs endocriniens » pour les enfants notamment, en favorisant les expertises.

Des efforts sont faits en vue d'une coordination internationale de la recherche. Le programme européen SCALE (*Science, Children, Awareness, Legislation, Evaluation*) a pour objectif d'aider à réduire les maladies liées à des facteurs environnementaux ; il recense les activités de recherche sur les perturbateurs endocriniens en Europe et définit des actions de recherche prioritaires, car il est évident que la gestion de tels enjeux, pays par pays, est impossible. Le Plan de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens, PNRPE, a été lancé en France en 2005 afin de soutenir la recherche pluridisciplinaire sur les perturbateurs endocriniens et de favoriser le développement d'une communauté de chercheurs sur cette thématique (site internet www.pnrpe.fr).

La recherche persévère, mais il est important de considérer les enjeux commerciaux et industriels qui empêchent parfois les gouvernements de suivre les recommandations des scientifiques quand ils jugent l'état des connaissances insuffisant. De plus, l'évaluation des risques et leur gestion, comme la gestion des alternatives aux produits reconnus comme toxiques, ne peuvent être envisagées uniquement de façon nationale. Doivent être pris en compte les problèmes posés par les lobbies industriels, par les importations et les exportations (l'interdiction d'une substance est-elle envisagée sur le sol national, à l'importation, à l'exportation ?), les normes différentes qui existent d'un pays ou d'un continent à l'autre. Si on peut se réjouir de l'évolution des réglementations européennes, ce qui se passe dans d'autres pays n'est pas à minimiser, comme dans les pays en voie de développement où la réglementation est moins protectrice, voire inexistante.

6.1.3 La substitution : le problème des alternatives

En terme de substitution, deux approches sont possibles : la substitution de la substance incriminée au sein du même matériau par une substance possédant des propriétés approchantes, ou la substitution du matériau contenant cette substance par un autre matériau n'en contenant pas (exemple : le remplacement des biberons en polycarbonate contenant du BPA par des biberons en verre n'en contenant pas) (210).

Actuellement, l'innocuité des alternatives aux phtalates n'est pas assez documentée, notamment pour les dispositifs médicaux en PVC. En effet, les plastifiants examinés par le Comité SCENIHR de l'Union Européenne a conclu que pour certains d'entre eux, les données toxicologiques sont suffisantes pour indiquer un danger moindre par rapport au DEHP, mais qu'une évaluation du risque était impossible actuellement en raison d'une exposition humaine insuffisante. Pour certaines substances alternatives, les informations toxicologiques sont insuffisantes. Ces données limitent l'évaluation correcte du potentiel à remplacer le DEHP par des plastifiants alternatifs, et il est essentiel que le rapport bénéfice/risque soit évalué prudemment pour chaque procédure médicale et pour chaque dispositif (56).

Pour le bisphénol A, la première approche est peu documentée et la littérature disponible n'établit pas l'innocuité des produits alternatifs (210). De nombreuses alternatives au BPA existent pour les biberons et autres contenants en plastique dur : le polypropylène (souvent utilisé comme alternative au polycarbonate pour les biberons), le polyethersulfone (contenant du bisphénol S), le bisphénol F, le HDPE (*high density polyethylene*), le Tritan Copolyester®... Or, ces composés ont été moins largement étudiés, et il semble par exemple que le bisphénol F ait également des propriétés de perturbateur endocrinien (211). Pourtant, comme le bisphénol A fait désormais peur, et qu'il devient urgent de le remplacer, et bien que les pouvoirs publics insistent sur le fait qu'il est indispensable d'évaluer correctement les produits de substitution, force est de constater que toutes les alternatives proposées aujourd'hui, puisqu'elles sont déjà sur le marché, n'ont pas fait la preuve de leur innocuité. Un document disponible de la fondation contre le cancer du sein *Breast Cancer Fund*, présente les alternatives disponibles « *Safer alternatives to BPA* » (212): or, comme indiqué dans ce document, ces alternatives ont la plupart du temps été testées par les groupes industriels les commercialisant... Concernant les biberons en verre, s'ils sont à favoriser, leur utilisation nécessite des précautions en raison de leur fragilité, et ils ne peuvent pas, par exemple, être utilisés pour les enfants capables de tenir eux-mêmes leur biberon.

Une étude récente de NIEHS (américaine), publiée en mars 2011, a testé 455 échantillons d'objets en plastique d'usage courant (récipients de stockage alimentaire, verres, assiettes, films alimentaires,..), dont des biberons sans bisphénol A. 95% des échantillons testés libèrent des substances ayant une activité œstrogénique, dont certains produits étiquetés « sans BPA ». Cette étude met également en évidence des plastiques n'ayant pas d'activité œstrogénique ; les auteurs concluent que ce sont ces plastiques qu'il faudrait privilégier (213).

L'Anses, établissement public, a développé le site Substitution-CMR (www.substitution-cmr.fr) afin de favoriser la substitution des produits dangereux. Le principal objectif du site Substitution-CMR est « d'aider les industriels et les préventeurs souhaitant s'engager dans une démarche de substitution, en proposant notamment des exemples de substitution partagés par d'autres industriels ou identifiés dans la littérature » (201). Il est en effet possible de trouver quelles sont les substances en cours de substitution et quelles sont les substances alternatives utilisées. Or en consultant certaines fiches, il apparaît

que les données toxicologiques de ces alternatives ne sont pas toujours complètes.

Par conséquent une incohérence peut être relevée : des substances chimiques dangereuses, ou supposées dangereuses, sont remplacées par d'autres substances chimiques, parfois moins connues et moins étudiées ; moins de soupçons de risques pour la santé pèsent donc sur ces substances. Le problème ne sera-t-il pas le même que celui posé actuellement par les phtalates et le BPA dans quelques années ? Ne découvrirons-nous pas alors, quand les études scientifiques seront suffisantes, que les alternatives n'étaient pas si sûres ?

Des évaluations de risque des alternatives aux phtalates et au BPA sont indispensables et doivent constituer un axe de recherche prioritaire.

6.1.4 Rôle des associations, et des médias

Les diverses associations existantes (consommateurs, parents,...) ont le mérite de lutter contre les lobbies de l'industrie et de favoriser la diffusion des informations scientifiques, ainsi que de susciter le débat au sein des instances gouvernementales.

Ainsi, alors que le Canada annonçait en 2008 son intention d'interdire le BPA dans les biberons, interdiction entrée en vigueur en mars 2010, les doutes suscités par cette substance outre Atlantique ont été relayés en France par des associations, aidées des médias. Des initiatives locales sont nées de cette soudaine médiatisation des débats. Par exemple, la Mairie de Paris a ainsi annoncé en avril 2009 qu'elle ne commanderait plus de biberons contenant du BPA pour ses crèches, puis le remplacement de l'intégralité des biberons par des biberons en verre en février 2010.

L'association Réseau Environnement Santé (http://reseau-environnement-sante.fr/), présidée par le toxicologue André Cicolella, a pour but – entre autres – de faire reconnaître les PE comme des polluants majeurs. Elle assure une veille médiatique concernant les perturbateurs endocriniens, dont les phtalates et le bisphénol A. Elle organise également des colloques et s'attache à rendre public le débat en France. RES se prononce en faveur d'une interdiction générale du BPA dans les plastiques alimentaires.

Que Choisir et 60 Millions de Consommateurs ont également participé à la médiatisation du problème des perturbateurs endocriniens et à la prise de conscience du public en publiant par exemple une enquête avec des tests toxicologiques sur les jouets (68), ou une autre série de tests sur le bisphénol A dans les emballages et contenants alimentaires (80).

WECF (*Women in Europe for a Common Future*), une ONG européenne, « agit pour un environnement sain », et s'attache à la diffusion des informations au grand public. Elle avait notamment lancé en 2010, en partenariat avec 60 Millions, une étude auprès de 70 foyers en Europe afin de mesurer les émissions de formaldéhyde et de COV* dans les chambres d'enfants. Sur son site (http://www.wecf.eu/francais/publications.php), de nombreux conseils à destination des parents sont disponibles (guides cosmétiques pour bébé, guide jouets, etc).

Les journalistes jouent également un rôle dans la diffusion des informations et l'organisation des débats. Au cours des derniers mois, de nombreuses émissions à la radio et à la télévision ont proposé des enquêtes sur le problème des perturbateurs endocriniens et autres toxiques dans l'environnement (« Pièces à Conviction », France Télévision, 6 décembre 2010, « Notre Poison Quotidien », Arte, 15 mars 2011). Les journalistes ont donné la parole aux scientifiques, ils ont interrogé les responsables d'agences sur les raisons de leurs réticences, et ont également donné la parole au public.

Cette médiatisation et cette profusion d'informations dans la presse et sur internet peuvent générer une angoisse chez certains patients, notamment les parents ou futurs parents.

6.2 CONSEILS DE PRÉVENTION – LE RÔLE DU MEDECIN

« *L'obligation de subir nous donne le droit de savoir.* » – Jean Rostand.

La préoccupation du public en ce qui concerne la présence grandissante dans chaque compartiment de notre environnement des perturbateurs endocriniens, s'est affirmée ces dernières années. Le public, informé par les médias et les associations, se manifeste davantage, et est demandeur d'informations et de conseils de la part des pouvoirs publics et des médecins. Comment conseiller les familles dans les cabinets des médecins généralistes ou des pédiatres, ou les personnels des institutions pour enfants (crèches, écoles, services hospitaliers) ? Une information claire à ce propos doit pouvoir être délivrée au public et aux professionnels de santé et de l'enfance, et passe en premier lieu par la connaissance des sources et voies d'exposition et des effets potentiels sur la santé.

Certains conseils peuvent en effet être donnés, même si des incertitudes demeurent sur l'évaluation des risques encourus, car il revient aux familles de faire certains choix de consommation quand ils le peuvent, en attendant l'application de certaines interdictions par les gouvernements. Il ne faut donc pas être dogmatique et imposer ces précautions aux patients. Il est en revanche nécessaire de pouvoir répondre à l'angoisse des patients et à leurs interrogations. Or tous les patients ou tous les parents ne s'interrogent pas sur ce problème des perturbateurs endocriniens. Le médecin doit-il diffuser une information et un message de prévention à tous, ou du moins à tous les parents et femmes enceintes pour cibler les groupes à risque ? Ne doit-il informer que les patients qu'il saura réceptifs ? Doit-il seulement répondre aux demandes ? Il serait envisageable, par exemple, de mettre des fiches dans les salles d'attentes à la disposition des patients, qui pourraient ensuite en parler, si le sujet les a interpellés et s'ils le souhaitent, à leur médecin. Le médecin généraliste ou le pédiatre ne doivent pas être les seuls acteurs de cette information et prévention. Celles-ci peuvent être envisagées au sein des PMI, par les infirmières, les sages-femmes et les médecins de PMI, qui, au cours de leurs visites à domicile, dans l'environnement même des enfants, peuvent délivrer un message.

L'information doit passer par la connaissance des sources, des voies d'exposition, des effets potentiels sur la santé, et des moyens permettant de diminuer l'exposition. Ainsi, nous pouvons conseiller aux patients les gestes suivants.

Pour diminuer l'exposition par les produits d'usage courant et les produits de soins, on peut conseiller de :

- choisir des produits labellisés « sans phtalates » ou « sans bisphénol A » (objets en plastique, jouets, cosmétiques),
- éviter les articles contenant de grandes quantités de phtalates (articles en PVC souple) quand c'est possible
- préférer les jouets en bois brut plutôt qu'en plastique ou PVC,
- éviter les produits cosmétiques très parfumés comme les parfums, les vernis à ongles.

Pour diminuer l'exposition par la poussière et l'air intérieur, on peut conseiller de :

- préférer les matières naturelles pour la construction, l'ameublement et la décoration (éviter les sols ou tissus plastifiés contenant des phtalates)

- passer l'aspirateur dans la maison le plus souvent possible pour éviter l'accumulation de poussières contaminées par les perturbateurs endocriniens (pour les aspirateurs avec filtre uniquement, les aspirateurs sans filtre favorisant la dissémination des particules).

Dans le cas du BPA et du DIBP, DBP, BBP et DEHP, c'est la nourriture qui est la source d'exposition majeure et il est alors plus difficile de réduire son exposition. Pour diminuer cette exposition, on peut conseiller de :

- diminuer l'utilisation des films en plastique sur la nourriture,
- préférer les contenants en verre, ne pas réchauffer les aliments dans des plats en plastique,
- préférer les biberons en verre plutôt qu'en polycarbonate,
- réduire l'utilisation des conserves et canettes,
- choisir également des produits labellisés « sans phtalate » et « sans BPA ».

Malheureusement, les phtalates et le BPA contenus dans les aliments ont diverses origines, et ont migré dans ces aliments à tous les stades du cycle de vie des objets et emballages contenant des phtalates et du BPA (production, utilisation et élimination). Ils ont migré depuis les équipements de l'industrie agroalimentaire (gants, tubes, contenants) et depuis les emballages. C'est donc l'industrie agroalimentaire qui a un rôle majeur à jouer pour réduire l'exposition aux phtalates et au BPA, car le consommateur n'a pas toujours le choix des emballages (62).

Éviter ces contaminants n'est pas toujours aisé en raison notamment d'étiquettes ne mentionnant pas tous les constituants du produit ou de son emballage. Or il est nécessaire qu'un étiquetage clair de ces produits soit rendu obligatoire enfin que les consommateurs puissent choisir des alternatives « sans phtalates » et « sans BPA ». C'est la responsabilité de l'industrie, mais aussi des pouvoirs publics qui doivent agir davantage en matière de réglementation et de protection.

Malheureusement, éviter tous les PE est impossible, car la société de consommation dans laquelle nous vivons ne permet pas toujours le choix que nous aimerions pouvoir faire. Les produits de consommation courante sont très souvent en plastique, les aliments sont transportés, conservés, emballés dans du plastique. Les gens ont leurs habitudes de vie et de consommation, et ils ne sont pas toujours suffisamment informés pour pouvoir faire un choix. On ne peut éviter que les enfants en bas âge jouent sur le sol, qu'ils rampent, qu'ils portent les objets à la bouche, puisque ces comportements constituent des étapes indispensables de leur développement psychomoteur. Si nous parvenons à diminuer notre utilisation des plastifiants, nous sommes exposés à d'autres PE comme les pesticides, les PCB et PBDE, les phyto-œstrogènes, et bien d'autres, puisque plus de 500 composés sont aujourd'hui suspectés d'être des perturbateurs endocriniens. Enfin, les changements que le citoyen peut apporter à ses comportements, s'ils permettent de réduire son exposition, celle de ses enfants et de son entourage, ne peuvent constituer une fin en soi, car ils ne permettront pas de supprimer totalement cette exposition, ni celle de la population. Il ne peut en effet éviter que les phtalates, le BPA et les différents perturbateurs endocriniens se retrouvent dans l'air, l'eau, le sol et dans son alimentation. L'industrie a donc un rôle prépondérant à jouer : elle doit changer sa manière de produire autant de substances chimiques qui s'avèrent souvent, un jour ou l'autre, toxiques. Les scientifiques peuvent espérer peser sur certains choix des gouvernements en matière de santé, de prévention et de protection, aidés par le relais que peuvent apporter les associations.

Nous proposons en annexe des fiches à l'usage des médecins et professionnels de santé qui résument les connaissances actuelles sur les phtalates et le BPA, ainsi que des fiches à l'usage des parents et des patients.

6.3 LES NOUVELLES VOIES DE LA RECHERCHE

6.3.1 Les défis de la recherche

L'évaluation du risque pour une seule substance se heurte au problème de la **polyexposition**. En effet, l'**effet cocktail** doit être pris en considération, puisqu'il est admis aujourd'hui qu'un individu ou une population ne sont pas exposés à une seule substance, mais à un mélange de nombreuses substances chimiques, dont un certain nombre ont un pouvoir perturbateur endocrinien. Le groupe d'experts scientifiques européen du projet EDEN, dont le rapport final a été publié en 2007 (214), s'est appliqué à travailler sur les nouvelles données existantes dans le domaine des perturbateurs endocriniens, notamment sur l'effet des mélanges et des faibles doses. Les conclusions de ce rapport sont les suivantes : les perturbateurs endocriniens de faible puissance et à faibles doses sont capables d'agir ensemble et de provoquer une combinaison d'effets significatifs. Deux études sont détaillées dans ce rapport EDEN. Une étude danoise de l'équipe de Hass publiée en 2007 a montré qu'un mélange de trois anti-androgènes (vinclozide, flutamide et procimydone), à des doses équivalentes à leur NOEL, provoquait une réduction significative de la DAG des rats étudiés (215). De même, dans une autre étude de 2007, l'effet combiné de 22 xéno-œstrogènes, dont des phtalates et du bisphénol A, est additif à faibles doses (216). Quatre facteurs déterminent en effet l'ampleur des effets combinés d'un mélange de PE :

- le nombre de PE
- leur puissance
- leur ratio dans le mélange
- la dose totale de PE.

Un mélange composé de faibles doses de PE de faible puissance peut ainsi induire des effets significatifs, si une exposition simultanée à un nombre suffisant de PE survient. Certains mélanges de perturbateurs endocriniens sont donc toxiques, alors que pris individuellement aux mêmes doses, chacun de ces composés ne l'est pas forcément. **La perception de la faible puissance métabolique de nombreux PE isolés n'est pas suffisamment informative pour l'anticipation des risques possibles provenant de ces substances chimiques.** Une évaluation des effets cocktails est indispensable. De plus, il faut considérer la possibilité d'effets additionnels, si les PE agissent de concert avec les hormones endogènes (214).

Par ailleurs, l'importante littérature disponible sur les **effets à faibles doses** a montré que l'estimation conventionnelle de NOAEL est insuffisante pour saisir ces effets à faibles doses. Les scientifiques proposent donc une nouvelle approche par paliers successifs de comparaison afin de déterminer des intervalles de doses de référence. En effet, le NOEL correspond au concept empirique du « seuil ». Il existe en fait trois concepts de seuil :

- le seuil mathématique, qui correspond à la réponse zéro, dose au-dessus de laquelle il existe une réponse
- le seuil expérimental ou empirique, qui est une estimation quantitative d'une dose en-dessous de laquelle aucun effet n'est observé dans un système expérimental (similaire

au NOEL)

- le seuil biologique qui correspond à une dose en-dessous de laquelle l'organisme affecté ne développe pas d'effet néfaste.

La **figure 10** représente ces trois concepts de seuil. Ainsi, en-dessous du NOEL, les effets ne sont pas détectés par manque de signification statistique (214). De plus, le principe dose-effet est erroné pour les molécules à action hormonale ; le fait de déterminer une dose seuil au-dessus de laquelle l'effet apparaît n'est pas toujours approprié.

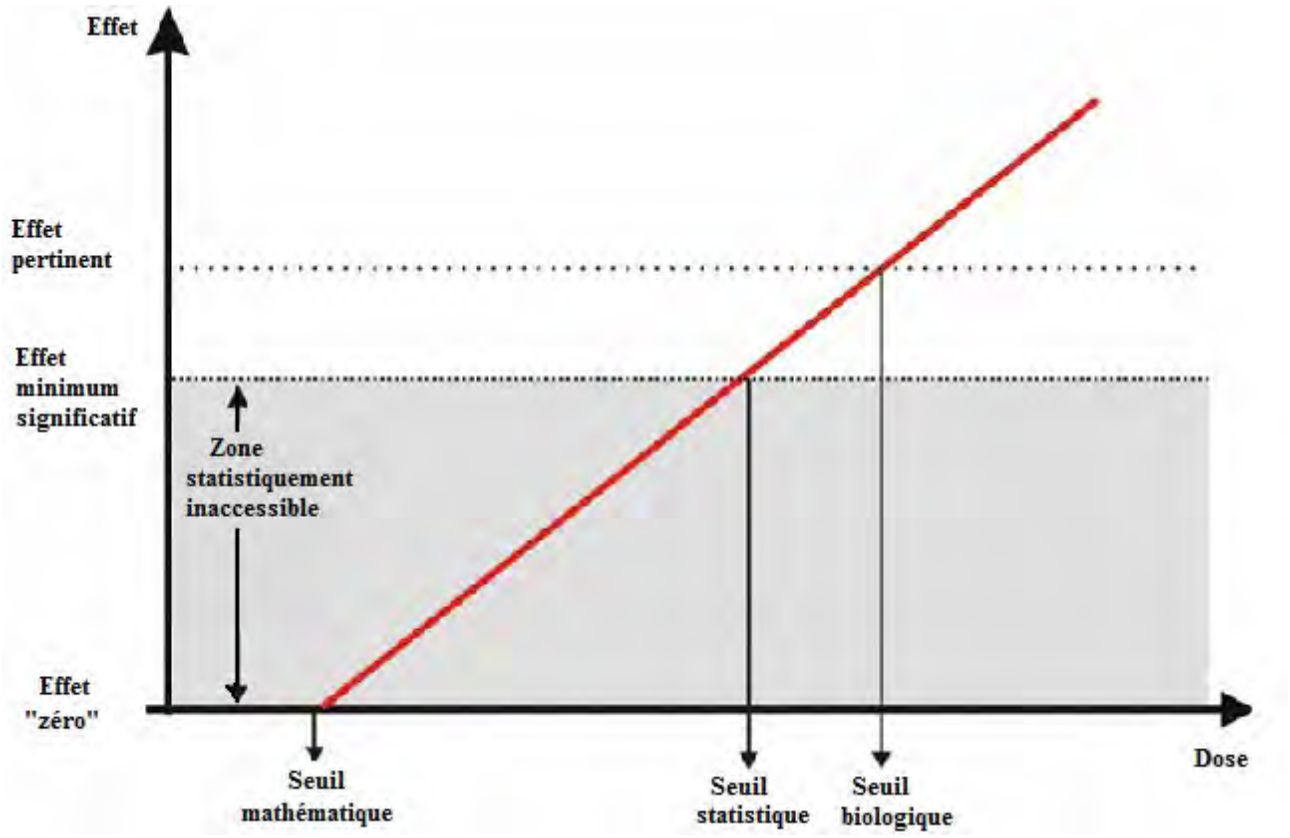


Figure 10 : Les concepts « seuil » (*threshold*).
La zone grise définit la limite de détection statistique des études utilisées pour établir des estimations de doses « sans-effet ». Les effets de cette zone ne peuvent pas être distingués de manière fiable de ceux retrouvés dans les groupes contrôles non traités. Ainsi la conception de l'étude devrait être établie pour que l'effet minimum significatif (*minimum significant effect*) soit inférieur à l'effet pertinent (*relevant effect size*) **(214)**.

Parmi les incertitudes existant dans le domaine de la polyexposition et des effets cocktails, on peut citer :

- les insuffisances dans la connaissance des effets combinés des PE –même s'il est vraisemblable qu'un certain nombre d'entre eux ont un effet synergique
- la méconnaissance de l'identité de certains perturbateurs endocriniens
- la méconnaissance du niveau d'exposition des populations aux mélanges de PE (à combien de substances est-on exposé ?).

Malgré ces incertitudes, les scientifiques du groupe EDEN affirment que la connaissance des

facteurs et des déterminants de l'action jointe des PE est suffisamment avancée pour permettre une approche pragmatique de l'évaluation du risque : prendre en compte les effets d'une polyexposition, et utiliser notamment le concept d'addition de dose pour définir un MNOEL « mixture NOEL » (214).

La considération de la polyexposition des populations à de nombreux PE est primordiale, tant pour l'évaluation du risque que pour l'établissement du cadre réglementaire, or la législation actuelle ne la prend pas en compte. De plus, l'existence d'effets à faibles doses complique la caractérisation de valeurs toxicologiques de référence, et il est nécessaire que la recherche puisse se poursuivre dans ce sens.

6.3.2 Pistes de réflexion

Les recherches effectuées pour l'écriture de cette thèse ont permis de répondre à certaines questions posées au début de l'élaboration de ce projet. Mais d'autres interrogations méritent d'être soulevées.

« *Science sans conscience n'est que ruine de l'âme* » – Rabelais. Comme nous l'avons abordé précédemment, la question de l'existence de conflits d'intérêt au sein des agences ayant pour mission d'évaluer les risques encourus par la population en raison de l'exposition aux substances chimiques est souvent posée, notamment par la presse ou par les scientifiques à qui certaines de ces agences opposent les résultats d'études menées par l'industrie chimique. La transparence n'existe pas toujours, ou du moins il est parfois difficile de savoir si ces conflits d'intérêt sont une réalité ou non.

Le coût d'une interdiction totale de ces composés chimiques est une autre problématique. « *Le monde ne sera pas détruit par ceux qui font le mal, mais par ceux qui les regardent sans rien faire*. » – Albert Einstein. Même si cette affirmation peut paraître excessive, elle est intéressante à considérer. En effet, il est indéniable que les lobbies de la chimie n'ont pas intérêt à développer de nouvelles substances quand celles utilisées ont fait la preuve de leur efficacité et de leur faible coût. On peut donc imaginer que les errements des pouvoirs publics en matière d'interdiction de substances potentiellement dangereuses pour la santé humaine sont confortés par l'évaluation des coûts engendrés par la substitution de ces substances.

Il est important de noter également que malgré les efforts de la Communauté Européenne, des États-Unis et du Canada pour coordonner les recherches dans le domaine des perturbateurs endocriniens, il existe encore de très nombreux programmes chargés de coordonner la recherche, et de nombreux groupes et comités qui réalisent des évaluations de risque ; les informations sur le sujet sont donc parfois difficilement accessibles. Certains de ces comités donnent par exemple un avis sur le DEHP mais pas sur le BPA ou inversement, et il devient très compliqué de rassembler les informations et évaluations existant sur telle ou telle molécule. De même, les agences gouvernementales ou communautaires sont nombreuses et les conclusions émises sur l'évaluation de risque pour chaque substance diffèrent. Chaque

pays n'a donc pas la même lecture de la littérature scientifique, et les lois et les interdictions qui en découlent sont également différentes d'un pays ou d'un continent à l'autre.

Se pose également le problème des pays en voie de développement, qui n'ont pas tous cette démarche d'évaluation de risque des substances incriminées, même si des scientifiques de ces pays contribuent à la recherche. Bientôt, les biberons contenant du BPA, et plus tard les produits contenant du DEHP, DBP ou BBP seront interdits à l'importation en Europe. Mais ces produits seront certainement toujours fabriqués et utilisés dans de nombreux autres pays, malgré les risques existants.

L'impact des perturbateurs endocriniens sur l'environnement et la vie sauvage doit être considéré, car les conséquences sur la survie des espèces pourraient être significatives, et la responsabilité de l'espèce humaine dans l'atteinte de la biodiversité est engagée.

Enfin, la formation des médecins et professionnels de la santé et de l'enfance sur les risques engendrés par les perturbateurs endocriniens, et plus largement sur les liens existants entre environnement et santé, est insuffisante. Cette carence doit être comblée pour permettre l'information correcte des patients et de la population ainsi que la prévention des risques. Mais l'enseignement dans les facultés, comme les démarches d'information et de prévention doivent être réfléchis et mériteraient d'être clairement définis et harmonisés. Des plans d'actions doivent être mis en place pour optimiser la prévention : qui informer ? À quel moment ? Faut-il cibler les populations à informer ? Qui doit s'en charger ? Le médecin bien sûr, mais qui d'autre ? Des campagnes nationales d'information ne pourraient-elles pas être mises en place ? Par qui, puisque la réticence de certaines agences au cours de ces dernières années était patente ? Comment bien informer quand les conclusions des rapports d'agences ne sont pas elles-mêmes harmonisées, et ne sont pas toujours en accord avec les conclusions des scientifiques ?

7. CONCLUSION

Le système endocrinien est indispensable au maintien des équilibres biologiques, eux-mêmes nécessaires à la vie. Les perturbateurs endocriniens, qui contaminent l'environnement, ont une action néfaste sur l'organisme en causant une rupture des équilibres biologiques, notamment lors des fenêtres critiques de développement, au cours desquelles de fines régulations de ce système sont primordiales pour la mise en place des structures et fonctions de l'organisme. Ceci justifie interrogations et inquiétudes, d'autant plus que les perturbateurs endocriniens ont un caractère insidieux ; les effets de la rupture évoquée peuvent n'être révélés que plusieurs années après l'exposition et la perturbation. Les conséquences d'une exposition *in utero* sont donc susceptibles de ne se manifester qu'à l'âge adulte, voire même à la génération suivante, du fait d'une empreinte épigénétique possible.

Pour certains composés, comme le DES ou le DDT, les propriétés de perturbateur endocrinien, chez l'Homme et l'animal, ont été largement établies par les études expérimentales et les données épidémiologiques et ne peuvent être contestées. Les données existantes pour des perturbateurs endocriniens comme les phtalates ou le bisphénol A sont insuffisantes pour établir une relation de cause à effet indiscutable entre exposition à ces composés et conséquences sur la santé. En revanche, les études animales et les études *in vitro* établissent d'ores et déjà leurs propriétés de perturbateurs endocriniens, et les études récentes dans l'espèce humaine semblent confirmer leur action perturbatrice sur notre système endocrinien, même s'il est nécessaire de poursuivre la recherche afin de confirmer et confronter les données déjà disponibles. Ainsi, la littérature s'intéressant aux effets des phtalates et du BPA dans notre espèce s'accroît ; elle montre les effets d'une exposition prénatale sur le tractus reproducteur et la fonction de reproduction, notamment chez les garçons ; elle montre aussi des perturbations des systèmes thyroïdien et immunitaire, ainsi que des liens avec le syndrome métabolique et le développement neurologique de l'enfant.

L'exposition généralisée de la population humaine aux phtalates et au bisphénol A, comme à de nombreux autres perturbateurs endocriniens, est démontrée, et des groupes particulièrement à risque ont pu être identifiés en raison de l'importance de leur exposition d'une part, mais surtout de leur vulnérabilité de développement d'autre part, puisqu'il est aujourd'hui établi que le moment de l'exposition lors de fenêtres de sensibilité détermine la toxicité de ces composés. Ces groupes à risque sont les suivants : fœtus, prématuré hospitalisé en néonatologie, nouveau-né, enfant, adolescent pubère.

La problématique des faibles doses telle qu'elle apparaît aujourd'hui avec le bisphénol A, et celle de la polyexposition responsable d'un effet cocktail, obligent les agences gouvernementales et les gouvernements à la vigilance et au principe de précaution, et incitent les scientifiques à poursuivre leurs recherches.

Aujourd'hui, et après des années de débats et de désaccords entre les scientifiques, les agences dont la mission est d'évaluer les risques, les gouvernements chargés d'établir des lois afin de garantir le principe de précaution, et les industriels niant la toxicité de leurs produits, des mesures ont été prises : interdiction du DEHP, BBP et DBP dans les jouets (et interdiction du DINP, DIDP et DNOP dans les articles pouvant être mis en bouche), interdiction du BPA

dans les biberons depuis mars 2011, interdiction totale de certains phtalates (DEHP, BBP et DBP) à partir de 2014-2015. Ces mesures, prises notamment pour protéger les groupes définis comme à risque (fœtus, nourrissons et jeunes enfants), restent cependant insuffisantes pour de nombreux scientifiques, ainsi que pour la plupart des associations de protection du consommateur : le débat se poursuit donc, ainsi que les efforts de recherche. La substitution est amorcée, mais le problème de l'innocuité des produits alternatifs doit se poser afin d'éviter la répétition des erreurs commises dans le passé.

L'existence de risques peut aujourd'hui être affirmée, puisqu'elle a enfin été admise, au moins en partie, par les pouvoirs publics en Amérique du Nord et en Europe. L'application du principe de précaution est également approuvée. Le médecin, confronté aux demandes de ses patients, se doit de pouvoir y répondre, et de les informer de l'état actuel des connaissances en matière de perturbateurs endocriniens, de l'existence de risques, de la persistance de zones d'ombres en cours d'étude, des moyens qui sont mis en œuvre par les pouvoirs publics pour la protection de la population, et des moyens qui peuvent être appliqués à l'échelle individuelle pour diminuer l'exposition à ces composés. Des exemples de fiches d'information et de conseils sont proposés en annexe. Ces fiches pourraient être élaborées et distribuées aux médecins comme aux patients afin de permettre la diffusion de la connaissance actuelle à propos des phtalates et du BPA. Il est cependant important de relativiser les conseils donnés : diminuer notre exposition aux phtalates et au bisphénol A à l'échelle individuelle est certes possible, mais il faut rester réaliste. Les comportements et les choix de consommation alternatifs ne sont pas toujours aisés, et si nous parvenons à modifier ces comportements, nous ne pouvons supprimer la totalité des sources en phtalates et BPA. Enfin, il est important d'être conscient de la multiplicité des composés en cause. Diminuer exclusivement notre exposition aux plastifiants de façon isolée n'est pas suffisant pour diminuer notre exposition totale au cocktail de perturbateurs endocriniens présents dans notre environnement. Il est évident que l'industrie, notamment l'industrie agroalimentaire – l'alimentation est la source principale d'exposition pour de nombreux composés – mais aussi l'agriculture intensive, doivent changer leurs manières de fonctionner et de produire, en diminuant l'utilisation de ces substances toxiques ; elles ne s'y résoudront pas sans la pression des législateurs, des agences et des associations, car les intérêts des uns et des autres demeurent divergents.

Les phtalates et le bisphénol A, et d'autres perturbateurs endocriniens se retrouvent dans notre environnement à cause des activités humaines et d'une société qui a prôné le progrès, l'industrialisation et la consommation à outrance. La multiplication des produits chimiques et l'usage irraisonné de milliers d'entre eux, posent un problème de santé publique et incarnent l'opportunité d'un changement de paradigme, ou du moins la nécessité de l'envisager, et de considérer un nouveau mode d'évolution pour nos sociétés.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Comité de la Prévention et de la Précaution. Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable. Les perturbateurs endocriniens : quels riques ? 2003 déc 19;
2. Harrison PT, Holmes P, Humfrey CD. Reproductive health in humans and wildlife: are adverse trends associated with environmental chemical exposure? Sci. Total Environ. 1997 oct 20;205(2-3):97-106.
3. Hayes TB, Case P, Chui S, Chung D, Haeffele C, Haston K, et al. Pesticide mixtures, endocrine disruption, and amphibian declines: are we underestimating the impact? Environ. Health Perspect. 2006 avr;114 Suppl 1:40-50.
4. Hayes T, Haston K, Tsui M, Hoang A, Haeffele C, Vonk A. Herbicides: feminization of male frogs in the wild. Nature. 2002 oct 31;419(6910):895-896.
5. Guillette LJ, Gross TS, Masson GR, Matter JM, Percival HF, Woodward AR. Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. Environ. Health Perspect. 1994 août;102(8):680-688.
6. Guillette LJ. Contaminant-induced endocrine disruption in wildlife. Growth Horm. IGF Res. 2000 avr;10 Suppl B:S45-50.
7. Carson R. Silent Spring. Boston: 1962.
8. McKinlay R, Plant JA, Bell JNB, Voulvoulis N. Endocrine disrupting pesticides: implications for risk assessment. Environ Int. 2008 févr;34(2):168-183.
9. Catastrophe de Seveso [Internet]. [cité 2010];Available from: www.http://fr.wikipedia.org/wiki/Catastrophe_de_Seveso
10. WHO Consultation. Assessment of the health risk of dioxins: re-evaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI) [Internet]. 1998 mai 25 [cité 2010];Available from: http://www.who.int/ipcs/publications/en/exe-sum-fianl.pdf
11. COM (2007) 396. Stratégie communautaire concernat les dioxines, les furanes et les polychlorobiphényles - deuxième rapport d'activité [Internet]. Journal Officiel C du .8.2007 [cité 2010];Available from: http://eur-lex.europa.eu
12. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek N. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 1993 avr;41(1):112-113.
13. Colborn T. Statement from the work session on chemically-induced alterations in sexual development: the wildlife/human conncetion. Wingspread Conference Center, Racine, Winconsin: Princeton Scientific Publishing Co; 1991.
14. Viala A, Botta A. Toxicologie. 2e éd. Lavoisier; 2005.
15. Curtis D. Klaassen. Casarett and Doull's Toxicology. 6e éd. McGraw-Hill Medical publishing division; 2001.
16. Michel Guérin. Environnement et Santé Publique. Tec et Doc. 2003.
17. Santé OR de la, Région Rhône-Alpes. L'évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS). Principes et méthodes. [Internet]. 2007 déc;Available from: www.ors-rhone-alpes.org/environnement/pdf/dossier1.pdf
18. Moll M, Moll N. Précis des risques alimentaires. Deuxième édition. Lavoisier. 2008.
19. Klein M, Chatelin J, Barbe F. Conséquences endocrinologiques de l'activité professionnelle agricole. Feuillets de Biologie. 2008 mars;49(282):59-70.
20. Afssa. Mortalités, effondrements et affaiblissements des colonies d'abeilles. [Internet]. 2008 [cité 2011]. Available from: www.afssa.fr

21. Prescrire. Pesticides : des données préoccupantes. La Revue Prescrire. 2010 déc;Tome 30(326):p 941-945.

22. Vigouroux-Villard. Niveaux d'imprégnation de la population générale aux pesticides : sélection des substances à mesurer en priorité. Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail. [Internet]. 2006 [cité 2010 nov 15];Available from: www.afsset.fr

23. McKinlay R, Plant JA, Bell JNB, Voulvoulis N. Calculating human exposure to endocrine disrupting pesticides via agricultural and non-agricultural exposure routes. Science of The Total Environment. 2008 juill 15;398(1-3):1-12.

24. European Food Safety Authority (EFSA). 2007 Annual Report on Pesticide Residues [Internet]. [cité 2010 nov 18];Available from: http://www.efsa.europa.eu/fr/

25. PAN Germany. PAN Germany - Pesticide Residues Average 2007 [Internet]. [cité 2010 nov 18];Available from: http://www.pesticide-residues.org/food/europe.html

26. Stepán R, Tichá J, Hajslová J, Kovalczuk T, Kocourek V. Baby food production chain: pesticide residues in fresh apples and products. Food Addit Contam. 2005 déc;22(12):1231-1242.

27. De Jong FM, De Snoo GR. Pesticide residues in human food and wildlife in The Netherlands. Meded Rijksuniv Gent Fak Landbouwkd Toegep Biol Wet. 2001;66(2b):815-822.

28. Lu C, Barr DB, Pearson MA, Waller LA. Dietary intake and its contribution to longitudinal organophosphorus pesticide exposure in urban/suburban children. Environ. Health Perspect. 2008 avr;116(4):537-542.

29. PAN Europe. Cut back on pesticides for healthier lives [Internet]. Fevrier;Available from: http://pan-europe.info

30. Institut Français de l'Environnement. Les pesticides dans les eaux. Données 2003 et 2004. Les dossiers de l'IFEN numéro 5. [Internet]. 2006;Available from: http://www.stats.environnement.developpement-durable.gouv.fr/

31. Hamers T, van den Brink PJ, Mos L, van der Linden SC, Legler J, Koeman JH, et al. Estrogenic and esterase-inhibiting potency in rainwater in relation to pesticide concentrations, sampling season and location. Environmental Pollution. 2003 mai;123(1):47-65.

32. MDRGF Mouvement pour le Droit et le Respect des Générations Futures. Dossier Pesiticides [Internet]. Available from: http://www.mdrgf.org

33. AIRPARIF Surveillance de la Qualité de l'Air en Ile-de-France. Rapport. Evaluation des concentrations en pesticides dans l'air francilien : campagne exploratoire [Internet]. 2007 juin [cité 2010 nov 19];Available from: http://www.mdrgf.org/pdf/pesticides_rapport_airparif.pdf

34. Rudel RA, Perovich LJ. Endocrine disrupting chemicals in indoor and outdoor air. Atmospheric Environment. 2009;43(1):170-181.

35. Rudel RA, Camann DE, Spengler JD, Korn LR, Brody JG. Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. Environ. Sci. Technol. 2003 oct 15;37(20):4543-4553.

36. Uk Pesticide Action Network. UK survey of home and garden pesticide use [Internet]. 2001;Available from: http://www.pan-uk.org

37. Waliszewski SM, Aguirre AA, Infanzón RM, Siliceo J. Carry-over of persistent organochlorine pesticides through placenta to fetus. Salud Publica Mex. 2000 oct;42(5):384-390.

38. Przyrembel H, Heinrich-Hirsch B, Vieth B. Exposition to and health effects of residues in human milk. Adv. Exp. Med. Biol. 2000;478:307-325.

39. Wise A, O'Brien K, Woodruff T. Are Oral Contraceptives a Significant Contributor to the Estrogenicity of Drinking Water? (†). Environ Sci Technol [Internet]. 2010 oct 26 [cité 2010 nov 30];Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20977246

40. Falconer IR. Are endocrine disrupting compounds a health risk in drinking water? Int J Environ Res

Public Health. 2006 juin;3(2):180-184.

41. Vethaak AD, Lahr J, Schrap SM, Belfroid AC, Rijs GBJ, Gerritsen A, et al. An integrated assessment of estrogenic contamination and biological effects in the aquatic environment of The Netherlands. Chemosphere. 2005 avr;59(4):511-524.

42. UK Environment Agency. Proposed Predicted-No-Effect-Concentrations (PNECs) for Natural and Synthetic Steroid Oestrogens in surface Waters [Internet]. 2004 [cité 2010 déc 1];Available from: http://publications.environment-agency.gov.uk

43. Bennetts HW, Uuderwood EJ, Shier FL. A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in Western Australia. Australian Vet J. 1946;22(1):2-12.

44. Cornwell T, Cohick W, Raskin I. Dietary phytoestrogens and health. Phytochemistry. 2004 avr;65(8):995-1016.

45. Thompson LU, Boucher BA, Liu Z, Cotterchio M, Kreiger N. Phytoestrogen content of foods consumed in Canada, including isoflavones, lignans, and coumestan. Nutr Cancer. 2006;54(2):184-201.

46. Antignac J-P, Cariou R, Bizec BL, André F. New data regarding phytoestrogens content in bovine milk. Food Chemistry. 2004 sept;87(2):275-281.

47. Foster WG, Chan S, Platt L, Hughes CL. Detection of phytoestrogens in samples of second trimester human amniotic fluid. Toxicology Letters. 2002 mars 28;129(3):199-205.

48. Todaka E, Sakurai K, Fukata H, Miyagawa H, Uzuki M, Omori M, et al. Fetal exposure to phytoestrogens--The difference in phytoestrogen status between mother and fetus. Environmental Research. 2005 oct;99(2):195-203.

49. Inserm. Dioxines dans l'environnement. Quels risques pour la santé ? Expertise collective Inserm. Les éditions Inserm. 2000.

50. PNUE. Inventaires des Dioxines et des Furannes. Emissions Nationales et régionales des PCDD/PCDF. (Programme des Nations Unies pour l'environnement) [Internet]. 1999 mai;Available from: http://www.chem.unep.ch/Pops/pcdd_activities/inventories/Inventoire_fr.pdf

51. Kulkarni PS, Crespo JG, Afonso CAM. Dioxins sources and current remediation technologies -- A review. Environment International. 2008;34(1):139-153.

52. Narbonne J-F. La contamination des denrées alimentaires par les dioxines. Rapport du Conseil de l'Europe [Internet]. 2000 [cité 2010 déc 9];Available from: http://www.coe.fr/soc-sp

53. WHO Regional Office for Europe, Denmark. Air Quality Guidelines. Second Edition. Chapter 5.11. Polychlorinated dibenzodioxins and dibenzofurans. [Internet]. 2000;Available from: http://www.euro.who.int

54. Charnley G, Doull J. Human exposure to dioxins from food, 1999-2002. Food and Chemical Toxicology. 2005 mai;43(5):671-679.

55. INRS. Fiche INRS ED5010. Le point des connaissances sur les phtalates. [Internet]. 2006 [cité 2009];Available from: http://www.inrs.fr

56. European Commission. The safety of medical devices containing DEHP-plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibily at risk. SCENIHR. 2008 [cité 2009 nov 30];Available from: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/risk_en.htm

57. Sathyanarayana S. Phthalates and Children's Health. Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care. 2008 févr;38(2):34-49.

58. Schettler T. Human exposure to phthalates via consumer products. Int. J. Androl. 2006 févr;29(1):134-139; discussion 181-185.

59. Fromme H, Lahrz T, Piloty M, Gebhart H, Oddoy A, Rüden H. Occurrence of phthalates and musk fragrances in indoor air and dust from apartments and kindergartens in Berlin (Germany). Indoor Air. 2004 juin;14(3):188-195.

60. Duty SM, Ackerman RM, Calafat AM, Hauser R. Personal care product use predicts urinary concentrations of some phthalate monoesters. Environ. Health Perspect. 2005 nov;113(11):1530-1535.

61. Swan SH. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. Environ. Res. 2008 oct;108(2):177-184.

62. Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, Hungerbühler K. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? Risk Anal. 2006 juin;26(3):803-824.

63. Sathyanarayana S, Karr CJ, Lozano P, Brown E, Calafat AM, Liu F, et al. Baby care products: possible sources of infant phthalate exposure. Pediatrics. 2008 févr;121(2):e260-268.

64. Hauser R, Duty S, Godfrey-Bailey L, Calafat AM. Medications as a source of human exposure to phthalates. Environ. Health Perspect. 2004 mai;112(6):751-753.

65. Hernández-Díaz S, Mitchell AA, Kelley KE, Calafat AM, Hauser R. Medications as a potential source of exposure to phthalates in the U.S. population. Environ. Health Perspect. 2009 févr;117(2):185-189.

66. Maas RP, Patch SC, Pandolfo TJ. Inhalation and ingestion of phthalate compounds from use of synthetic modeling clays. Bull Environ Contam Toxicol. 2004 août;73(2):227-234.

67. Europa. Jouets et articles de puériculture en PVC souple contenant des phtalates [Internet]. [cité 15:34:23];Available from: http://europa.eu/legislation_summaries/consumers/consumer_safety/l32033_fr.htm

68. 60 Millions de consommateurs. Trop de toxiques sous le sapin [Internet]. 2009 nov 24 [cité 2010 avr 19];Available from: http://www.60millions-mag.com/actualites/archives/trop_de_toxiques_sous_le_sapin

69. Grob K, Pfenninger S, Pohl W, Laso M, Imhof D, Rieger K. European legal limits for migration from food packaging materials: 1. Food should prevail over simulants; 2. More realistic conversion from concentrations to limits per surface area. PVC cling films in contact with cheese as an example. Food Control. 2007 mars;18(3):201-210.

70. Latini G, De Felice C, Verrotti A. Plasticizers, infant nutrition and reproductive health. Reprod. Toxicol. 2004 nov;19(1):27-33.

71. Mortensen GK, Main KM, Andersson A-M, Leffers H, Skakkebaek NE. Determination of phthalate monoesters in human milk, consumer milk, and infant formula by tandem mass spectrometry (LC-MS-MS). Anal Bioanal Chem. 2005 juin;382(4):1084-1092.

72. Bisphénol A - Wikipédia [Internet]. [cité 2010 mars 5];Available from: http://fr.wikipedia.org/wiki/Bisph%C3%A9nol_A

73. Erler C, Novak J. Bisphenol A Exposure: Human Risk and Health Policy. Journal of Pediatric Nursing [Internet]. [cité 2010 avr 23];In Press, Corrected Proof. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/B6WKM-4WR0CW0-2/2/f9f6efca01879d7de16bd6d69435fa44

74. vom Saal FS, Hughes C. An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. Environ. Health Perspect. 2005 août;113(8):926-933.

75. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). Reproductive Toxicology. 24(2):139-177.

76. Kawagoshi Y, Fujita Y, Kishi I, Fukunaga I. Estrogenic chemicals and estrogenic activity in leachate from municipal waste landfill determined by yeast two-hybrid assay. J Environ Monit. 2003 avr;5(2):269-274.

77. Kuch HM, Ballschmiter K. Determination of endocrine-disrupting phenolic compounds and estrogens in surface and drinking water by HRGC-(NCI)-MS in the picogram per liter range. Environ. Sci. Technol. 2001 août 1;35(15):3201-3206.

78. Geens T, Roosens L, Neels H, Covaci A. Assessment of human exposure to Bisphenol-A, Triclosan and Tetrabromobisphenol-A through indoor dust intake in Belgium. Chemosphere. 2009 août;76(6):755-760.

79. Wilson NK, Chuang JC, Morgan MK, Lordo RA, Sheldon LS. An observational study of the potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol-A, and nonylphenol at home and daycare. Environmental Research. 2007;103(1):9-20.

80. Fabienne Maleysson. Que Choisir. Bisphénol A : un plastique pas fantastique. Test comparatif. 2010 avr; (N°481):28-31.

81. Kang J-H, Kondo F, Katayama Y. Human exposure to bisphenol A. Toxicology. 2006 sept 21;226(2-3):79-89.

82. Eurpean Commission. Ban of bisphenol A in baby bottles [Internet]. 2011 mars;Available from: http://europa.eu/

83. Robin M-M. Le Monde selon Monsanto. Arte Editions. 2008.

84. INRS. Fiche toxicologique n°FT194. PCB [Internet]. 2007 [cité 2010 févr 23];Available from: http://www.inrs.fr

85. ATSDR - Toxic Substances - Polychlorinated Biphenyls (PCBs) [Internet]. [cité 2010 avr 16];Available from: http://www.atsdr.cdc.gov/substances/toxsubstance.asp?toxid=26

86. Chris Carrol. High-Tech Trash - National Geographic Magazine [Internet]. 2008 [cité 2010 août 3];Available from: http://ngm.nationalgeographic.com/2008/01/high-tech-trash/carroll-text

87. Gouvernement du Canada SC. Page 2 - Synthèse des études sur l'évaluation quantitative et économique des risques pour la santé humaine liés à l'exposition à de faibles taux de PCB [Internet]. [cité 2010 avr 16];Available from: http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/pcb/intro-fra.php#a12

88. Harrad S, Hazrati S, Ibarra C. Concentrations of polychlorinated biphenyls in indoor air and polybrominated diphenyl ethers in indoor air and dust in Birmingham, United Kingdom: implications for human exposure. Environ. Sci. Technol. 2006 août 1;40(15):4633-4638.

89. Liebl B, Schettgen T, Kerscher G, Broding H-C, Otto A, Angerer J, et al. Evidence for increased internal exposure to lower chlorinated polychlorinated biphenyls (PCB) in pupils attending a contaminated school. Int J Hyg Environ Health. 2004 sept;207(4):315-324.

90. Fattore E, Fanelli R, Turrini A, di Domenico A. Current dietary exposure to polychlorodibenzo-p-dioxins, polychlorodibenzofurans, and dioxin-like polychlorobiphenyls in Italy. Mol Nutr Food Res. 2006 oct;50(10):915-921.

91. Loran S, Conchello P, Bayarri S, Herrera A. Evaluation of daily intake of PCDD/Fs and indicator PCBs in formula-fed Spanish children. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2009 oct;26(10):1421-1431.

92. Polder A, Thomsen C, Lindström G, Løken KB, Skaare JU. Levels and temporal trends of chlorinated pesticides, polychlorinated biphenyls and brominated flame retardants in individual human breast milk samples from Northern and Southern Norway. Chemosphere. 2008 août;73(1):14-23.

93. Fromme H, Albrecht M, Boehmer S, Büchner K, Mayer R, Liebl B, et al. Intake and body burden of dioxin-like compounds in Germany: the INES study. Chemosphere. 2009 sept;76(11):1457-1463.

94. Rahman F, Langford KH, Scrimshaw MD, Lester JN. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants. Sci. Total Environ. 2001 juill 25;275(1-3):1-17.

95. Vonderheide AP, Mueller KE, Meija J, Welsh GL. Polybrominated diphenyl ethers: Causes for concern and knowledge gaps regarding environmental distribution, fate and toxicity. Science of The Total Environment. 2008 août 1;400(1-3):425-436.

96. Gouvernement du Canada SC. Page 2 - Rapport sur l'état des connaissances scientifiques sous-jacentes à une évaluation préalable des effets sur la santé : Polybromodiphényléthers (PBDE) [Internet]. [cité 2010 mars 5];Available from: http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/pbde/intro-fra.php#intro

97. Polybromodiphényléther - Wikipédia [Internet]. [cité 2010 mars 5];Available from: http://fr.wikipedia.org/wiki/PBDE

98. Harrad S, Wijesekera R, Hunter S, Halliwell C, Baker R. Preliminary assessment of U.K. human dietary

and inhalation exposure to polybrominated diphenyl ethers. Environ. Sci. Technol. 2004 avr 15;38(8):2345-2350.

99. Roosens L, Abdallah MA-E, Harrad S, Neels H, Covaci A. Exposure to hexabromocyclododecanes (HBCDs) via dust ingestion, but not diet, correlates with concentrations in human serum: preliminary results. Environ. Health Perspect. 2009 nov;117(11):1707-1712.

100. ATSDR - Toxic Substances - Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) [Internet]. [cité 2010 avr 10];Available from: http://www.atsdr.cdc.gov/substances/toxsubstance.asp?toxid=183

101. Schecter A, Colacino J, Patel K, Kannan K, Yun SH, Haffner D, et al. Polybrominated diphenyl ether levels in foodstuffs collected from three locations from the United States. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2010 mars 1;243(2):217-224.

102. Darnerud PO, Atuma S, Aune M, Bjerselius R, Glynn A, Grawé KP, et al. Dietary intake estimations of organohalogen contaminants (dioxins, PCB, PBDE and chlorinated pesticides, e.g. DDT) based on Swedish market basket data. Food Chem. Toxicol. 2006 sept;44(9):1597-1606.

103. Wu N, Herrmann T, Paepke O, Tickner J, Hale R, Harvey LE, et al. Human exposure to PBDEs: associations of PBDE body burdens with food consumption and house dust concentrations. Environ. Sci. Technol. 2007 mars 1;41(5):1584-1589.

104. Branchi I, Capone F, Alleva E, Costa LG. Polybrominated diphenyl ethers: neurobehavioral effects following developmental exposure. Neurotoxicology. 2003 juin;24(3):449-462.

105. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocr Rev. 2009 juin;30(4):293-342.

106. vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, Birnbaum LS, Crain DA, Eriksen M, et al. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. Reprod. Toxicol. 2007 sept;24(2):131-138.

107. Anway MD, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. Endocrinology. 2006 juin;147(6 Suppl):S43-49.

108. Sharpe RM. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinization. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2006 mars;20(1):91-110.

109. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum. Reprod. 2001 mai;16(5):972-978.

110. Palanza P, Gioiosa L, vom Saal FS, Parmigiani S. Effects of developmental exposure to bisphenol A on brain and behavior in mice. Environmental Research. 2008 oct;108(2):150-157.

111. Howdeshell KL. A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system. Environ. Health Perspect. 2002 juin;110 Suppl 3:337-348.

112. Barr DB, Wang RY, Needham LL. Biologic monitoring of exposure to environmental chemicals throughout the life stages: requirements and issues for consideration for the National Children's Study. Environ. Health Perspect. 2005 août;113(8):1083-1091.

113. Brucker-Davis F, Ducot B, Wagner-Mahler K, Tommasi C, Ferrari P, Pacini P, et al. [Environmental pollutants in maternal milk and cryptorchidism]. Gynecol Obstet Fertil. 2008 sept;36(9):840-847.

114. ASEF. Analyse de la qualité de l'air dans les crèches [Internet]. 2009 mars;Available from: http://www.asef-asso.fr

115. Frederiksen H, Skakkebaek NE, Andersson A-M. Metabolism of phthalates in humans. Mol Nutr Food Res. 2007 juill;51(7):899-911.

116. Latini G. Monitoring phthalate exposure in humans. Clinica Chimica Acta. 2005 nov;361(1-2):20-29.

117. INRS. Fiche toxicologique n°FT161. Phtalate de bis(2-ethylhexyle) [Internet]. 2004;Available from: http://www.inrs.fr

118. Foster PMD. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. Int. J. Androl. 2006 févr;29(1):140-147; discussion 181-185.

119. Fisher JS, Macpherson S, Marchetti N, Sharpe RM. Human « testicular dysgenesis syndrome »: a possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate. Hum. Reprod. 2003 juill;18(7):1383-1394.

120. Mylchreest E, Cattley RC, Foster PM. Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to Di(n-butyl) phthalate: an antiandrogenic mechanism? Toxicol. Sci. 1998 mai;43(1):47-60.

121. Lambrot R, Muczynski V, Lécureuil C, Angenard G, Coffigny H, Pairault C, et al. Phthalates impair germ cell development in the human fetal testis in vitro without change in testosterone production. Environ. Health Perspect. 2009;117(1):32-37.

122. Kang SC, Lee BM. DNA methylation of estrogen receptor alpha gene by phthalates. J. Toxicol. Environ. Health Part A. 2005 déc 10;68(23-24):1995-2003.

123. Hinton RH, Mitchell FE, Mann A, Chescoe D, Price SC, Nunn A, et al. Effects of phthalic acid esters on the liver and thyroid. Environ. Health Perspect. 1986 déc;70:195-210.

124. Teitelbaum SL, Britton JA, Calafat AM, Ye X, Silva MJ, Reidy JA, et al. Temporal variability in urinary concentrations of phthalate metabolites, phytoestrogens and phenols among minority children in the United States. Environmental Research. 2008 févr;106(2):257-269.

125. Wittassek M, Heger W, Koch HM, Becker K, Angerer J, Kolossa-Gehring M. Daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) by German children - A comparison of two estimation models based on urinary DEHP metabolite levels. International Journal of Hygiene and Environmental Health. 2007 févr 13;210(1):35-42.

126. Silva MJ, Barr DB, Reidy JA, Malek NA, Hodge CC, Caudill SP, et al. Urinary levels of seven phthalate metabolites in the U.S. population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000. Environ. Health Perspect. 2004 mars;112(3):331-338.

127. Koch HM, Drexler H, Angerer J. An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. International Journal of Hygiene and Environmental Health. 2003;206(2):77-83.

128. FDA UF and DA. Safety Assessment of Di(2-ethylhexyl)phtalate (DEHP) Released from PVC Medical Devices [Internet]. 2001;Available from: http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM080457.pdf

129. Calafat AM, Needham LL, Silva MJ, Lambert G. Exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate among premature neonates in a neonatal intensive care unit. Pediatrics. 2004 mai;113(5):e429-434.

130. 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. 2005 sept;113(9):1222-1225.

131. 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. 2006 sept;114(9):1424-1431.

132. Koch HM, Preuss R, Angerer J. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): human metabolism and internal exposure-- an update and latest results. Int. J. Androl. 2006 févr;29(1):155-165; discussion 181-185.

133. Wittassek M, Angerer J, Kolossa-Gehring M, Schäfer SD, Klockenbusch W, Dobler L, et al. Fetal exposure to phthalates--a pilot study. Int J Hyg Environ Health. 2009 sept;212(5):492-498.

134. Huang P-C, Kuo P-L, Chou Y-Y, Lin S-J, Lee C-C. Association between prenatal exposure to phthalates and the health of newborns. Environ Int. 2009;35(1):14-20.

135. Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. Endocrinology. 2006 juin;147(6

Suppl):S56-69.

136. Völkel W, Colnot T, Csanády GA, Filser JG, Dekant W. Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. Chem. Res. Toxicol. 2002 oct;15(10):1281-1287.

137. Nishikawa M, Iwano H, Yanagisawa R, Koike N, Inoue H, Yokota H. Placental Transfer of Conjugated Bisphenol A and Subsequent Reactivation in the Rat Fetus. Environ Health Perspect. 2010;118(9):1196-1203.

138. Ginsberg G, Rice DC. Does rapid metabolism ensure negligible risk from bisphenol A? Environ. Health Perspect. 2009 nov;117(11):1639-1643.

139. Kovacic P. How safe is bisphenol A? Fundamentals of toxicity: metabolism, electron transfer and oxidative stress. Med. Hypotheses. 2010 juill;75(1):1-4.

140. Bisphenol A : Student Website for PubH 6101: Environmental Health : University of Minneosta [Internet]. [cité 14:29:38];Available from: http://enhs.umn.edu/current/2008studentwebsites/pubh6101/bpa/home.html

141. Ben-Jonathan N, Steinmetz R. Xenoestrogens: the emerging story of bisphenol a. Trends Endocrinol. Metab. 1998 avr;9(3):124-128.

142. vom Saal FS, Welshons WV. Large effects from small exposures. II. The importance of positive controls in low-dose research on bisphenol A. Environmental Research. 2006;100(1):50-76.

143. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, et al. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. Reprod. Toxicol. 2007 sept;24(2):178-198.

144. Richter CA, Birnbaum LS, Farabollini F, Newbold RR, Rubin BS, Talsness CE, et al. In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. Reprod. Toxicol. 2007 sept;24(2):199-224.

145. vom Saal. Frederick vom Saal - Endocrine Disruptors Group University of Missouri-Columbia [Internet]. [cité 2010 août 27];Available from: http://endocrinedisruptors.missouri.edu/vomsaal/vomsaal.html

146. Beronius A, Rudén C, Håkansson H, Hanberg A. Risk to all or none?: A comparative analysis of controversies in the health risk assessment of Bisphenol A. Reproductive Toxicology. 2010 avr;29(2):132-146.

147. Routledge EJ, White R, Parker MG, Sumpter JP. Differential effects of xenoestrogens on coactivator recruitment by estrogen receptor (ER) alpha and ERbeta. J. Biol. Chem. 2000 nov 17;275(46):35986-35993.

148. Krishnan AV, Stathis P, Permuth SF, Tokes L, Feldman D. Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. Endocrinology. 1993 juin;132(6):2279-2286.

149. Matsushima A, Kakuta Y, Teramoto T, Koshiba T, Liu X, Okada H, et al. Structural Evidence for Endocrine Disruptor Bisphenol A Binding to Human Nuclear Receptor ERRγ. Journal of Biochemistry. 2007 oct 1;142(4):517 -524.

150. Takeda Y, Liu X, Sumiyoshi M, Matsushima A, Shimohigashi M, Shimohigashi Y. Placenta Expressing the Greatest Quantity of Bisphenol A Receptor ERRγ among the Human Reproductive Tissues: Predominant Expression of Type-1 ERRγ Isoform. Journal of Biochemistry. 2009 juill 1;146(1):113 -122.

151. Walsh DE, Dockery P, Doolan CM. Estrogen receptor independent rapid non-genomic effects of environmental estrogens on [Ca2+]i in human breast cancer cells. Mol. Cell. Endocrinol. 2005;230(1-2):23-30.

152. Lee HJ, Chattopadhyay S, Gong E-Y, Ahn RS, Lee K. Antiandrogenic effects of bisphenol A and nonylphenol on the function of androgen receptor. Toxicol. Sci. 2003 sept;75(1):40-46.

153. Maffini MV, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Endocrine disruptors and reproductive health: The case of bisphenol-A. Molecular and Cellular Endocrinology. 2006 juill 25;254-255:179-186.

154. Mørck TJ, Sorda G, Bechi N, Rasmussen BS, Nielsen JB, Ietta F, et al. Placental transport and in vitro effects of Bisphenol A. Reproductive Toxicology. 2010 août;30(1):131-137.

155. Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, et al. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002 nov;87(11):5185-5190.

156. Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM. Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. Reprod. Toxicol. 2007 mai;23(3):383-390.

157. Weng Y-I, Hsu P-Y, Liyanarachchi S, Liu J, Deatherage DE, Huang Y-W, et al. Epigenetic influences of low-dose bisphenol A in primary human breast epithelial cells. Toxicol Appl Pharmacol [Internet]. 2010 août 1 [cité 2010 août 28];Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20678512

158. Rubin BS, Soto AM. Bisphenol A: Perinatal exposure and body weight. Mol. Cell. Endocrinol. 2009 mai 25;304(1-2):55-62.

159. Braniste V, Houdeau E. Impact of oral Bisphenol A at reference doses on intestinal barrier function and sex differences after perinatal exposure in rats. [[PNAS]] [Internet]. 2009 [cité 2010 avr 23];106(50). Available from: http://www.pnas.org/content/early/2009/12/10/0907697107.abstract

160. Verner M-A, Magher T, Haddad S. High concentrations of commonly used drugs can inhibit the in vitro glucuronidation of bisphenol A and nonylphenol in rats. Xenobiotica. 2010;40(2):83-92.

161. Xing L, Xu Y, Xiao Y, Shang L, Liu R, Wei X, et al. Embryotoxic and Teratogenic Effects of the Combination of Bisphenol A and Genistein on In Vitro Cultured Postimplantation Rat Embryos. Toxicological Sciences. 2010 juin 1;115(2):577 -588.

162. Zalko D, Jacques C, Duplan H, Bruel S, Perdu E. Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol A. Chemosphere. 2011;82(3):424-430.

163. 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. 2009 avr;117(4):639-644.

164. Schönfelder G, Wittfoht W, Hopp H, Talsness CE, Paul M, Chahoud I. Parent bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit. Environ. Health Perspect. 2002 nov;110(11):A703-707.

165. Dekant W, Völkel W. Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: methods, results and assessment of environmental exposures. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2008 avr 1;228(1):114-134.

166. Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgartten FJR, Schoenfelder G. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. Environ. Health Perspect. 2010 août;118(8):1055-1070.

167. NTP-CERHR Center For The Evaluation of Risks to Human reproduction. NTP-CERHR Monograph on the potential Human Reproductive and developmental effects of bisphenol A [Internet]. 2008 sept;Available from: http://cerhr.niehs.nih.gov

168. Agence nationale de sécurité sanitaire. L'Afssa évalue l'exposition des consommateurs au bisphénol A en France. [Internet]. 2010 avr 27 [cité 2010 août 6];Available from: http://www.afssa.fr/index.htm

169. Selevan SG, Kimmel CA, Mendola P. Identifying critical windows of exposure for children's health. Environ. Health Perspect. 2000 juin;108 Suppl 3:451-455.

170. Pryor JL, Hughes C, Foster W, Hales BF, Robaire B. Critical windows of exposure for children's health: the reproductive system in animals and humans. Environ. Health Perspect. 2000 juin;108 Suppl 3:491-503.

171. Hughes IA, Martin H, Jääskeläinen J. Genetic mechanisms of fetal male undermasculinization: A background to the role of endocrine disruptors. Environmental Research. 2006;100(1):44-49.

172. Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. Environ. Health Perspect. 2005 août;113(8):1056-1061.

173. Mendiola J, Stahlhut RW, Jørgensen N, Liu F, Swan SH. Shorter Anogenital Distance Predicts Poorer Semen Quality in Young Men in Rochester, New York. Environ Health Perspect [Internet]. 2011 mars 1 [cité 2011 mars 24];Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21377950

174. Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, Chellakooty M, et al. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. Environ. Health Perspect. 2006 févr;114(2):270-276.

175. Latini G, De Felice C, Presta G, Del Vecchio A, Paris I, Ruggieri F, et al. In utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. Environ. Health Perspect. 2003 nov;111(14):1783-1785.

176. Duty SM, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, Chen Z, et al. Phthalate exposure and human semen parameters. Epidemiology. 2003 mai;14(3):269-277.

177. Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ, Calafat AM. Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. Epidemiology. 2006 nov;17(6):682-691.

178. Jönsson BAG, Richthoff J, Rylander L, Giwercman A, Hagmar L. Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. Epidemiology. 2005 juill;16(4):487-493.

179. Meeker JD, Sathyanarayana S, Swan SH. Phthalates and other additives in plastics: human exposure and associated health outcomes. Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci. 2009 juill 27;364(1526):2097-2113.

180. Hauser R, Meeker JD, Singh NP, Silva MJ, Ryan L, Duty S, et al. DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. Human Reproduction. 22(3):688 -695.

181. Duty SM, Calafat AM, Silva MJ, Ryan L, Hauser R. Phthalate exposure and reproductive hormones in adult men. Hum. Reprod. 2005 mars;20(3):604-610.

182. Meeker JD, Ehrlich S, Toth TL, Wright DL, Calafat AM, Trisini AT, et al. Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. Reprod. Toxicol. 2010 déc;30(4):532-539.

183. Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Urinary bisphenol A concentrations in relation to serum thyroid and reproductive hormone levels in men from an infertility clinic. Environ. Sci. Technol. 2010 févr 15;44(4):1458-1463.

184. Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. Environ. Health Perspect. 2007 juill;115(7):1029-1034.

185. Boas M, Frederiksen H, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hegedüs L, Hilsted L, et al. Childhood Exposure to Phthalates - Associations with Thyroid Function, Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) and Growth. Environ Health Perspect [Internet]. 2010 juill 9 [cité 2010 août 24];Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20621847

186. Stahlhut RW, van Wijngaarden E, Dye TD, Cook S, Swan SH. Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. Environ. Health Perspect. 2007 juin;115(6):876-882.

187. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB, et al. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. JAMA. 2008 sept 17;300(11):1303-1310.

188. Bornehag C-G, Sundell J, Weschler CJ, Sigsgaard T, Lundgren B, Hasselgren M, et al. The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested case-control study. Environ. Health Perspect. 2004 oct;112(14):1393-1397.

189. Jaakkola JJK, Knight TL. The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. Environ. Health Perspect. 2008 juill;116(7):845-853.

190. Swan SH, Liu F, Hines M, Kruse RL, Wang C, Redmon JB, et al. Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boys. Int. J. Androl [Internet]. 2009 nov 16 [cité 2010 avr 19];Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19919614

191. Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM, et al. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. Environ. Health Perspect. 2009 déc;117(12):1945-1952.

192. ATDSR, 2002. Toxicological profile for di (2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). [Internet]. 2002;Available from: http://www.atdsr.cdc.gov

193. FDA UF and DA. Assessment of DEHP released from PVC medical devices [Internet]. 2001. Available from: http://fda.gov/

194. NTP-CERHR Center For The Evaluation of Risks to Human reproduction. NTP CERHR Expert Panel Report on DEHP [Internet]. 2000 oct;Available from: http://cerhr.niehs.nih.gov/evals/phthalates/dehp/DEHP-final.pdf

195. NTP-CERHR Center For The Evaluation of Risks to Human reproduction. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of DEHP [Internet]. 2006 nov;Available from: http://cerhr.niehs.nih.gov/

196. Government of Canada HC. Canadian Environmental Protection Act: Priority Substances List Report: Bis (2-ethylhexyl) Pthalate [Internet]. 1994 [cité 2011 févr 15]. Available from: http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/bis_2_ethylhexyl/index-eng.php

197. Government of Canada HC. Health Canada Expert Advisory Panel on DEHP in Medical Devices: Final Report 2002 January 11 [Internet]. 2002 [cité 2011 févr 15]. Available from: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/md-im/activit/sci-consult/dehp/sapdehp_rep_gcsdehp_rap_2002-01-11-eng.php

198. EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and materials in Contact with Food on a requets from the Commission related to Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials. Question N° EFSA-Q-2003-191 [Internet]. 2005 juin;Available from: http://efsa.europa.eu/

199. European Chemicals Bureau. Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) Risk Assessment. CAS No: 117-81-7 [Internet]. Sweden: Final Report. Available from: http://ecb.jrc.ec.europa.eu/

200. European Chemicals Agency (ECHA). Member state committee. Support document for identification of Bis (2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) as a substance of very high concern [Internet]. 2008. Available from: http://echa.europa.eu

201. Site de l'Anses. CMR Substitution. http://substitution-cmr.fr.

202. Commission Européenne. Règlement UE N° 143/2011 de la Commission du 17 février 2011 modifiant l'annexe XIV du règlement CE N° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH) [Internet]. 2011. Available from: http://eur-lex.europa.eu

203. Plastic's Europe. Bisphenol A - Bisphénol A (BPA) et évaluation du risque [Internet]. Bisphénol A. [cité 2010 août 29];Available from: http://www.bisphenol-a-europe.org/index.php?page=risk-assessment-4

204. Afssa. Afssa - Saisine n°2010-SA-0040; Avis de l'Afssa ralatif à des pécisions suite à l'avis de l'Afssa du 29/01/2010 sur le bisphénol A [Internet]. 2010 mars 2 [cité 2010 août 26];Available from: http://www.afssa.fr

205. Afssa. Afssa - Saisine n°2010-SA-0041 - Avis de l'Afssa relatif à l'exposition de la population française au bisphénol A et aux teneurs maximales en bisphénol A dans les aliments. [Internet]. 2010 juin 7;Available from: http://www.anses.fr

206. Inserm. Bisphénol A. Effets sur la reproduction. rapport préliminaire [Internet]. 2010. Available from: http://inserm.fr

207. Europa. EUR-Lex EUROPA [Internet]. L'accés au droit de l'Union européenne. [cité 2011 mars 15];Available from: http://eur-lex.europa.eu/fr/index.htm

208. Europa. Europa. L'actualité de l'UE [Internet]. [cité 2011 mars 15];Available from: http://europa.eu/news/index_fr.htm

209. Europe Direct, centre de contact. Courriel. Communication personnelle avec la Commission Européenne.

2011 févr 28;

210. INERIS, Institut National de l'Environnement Industriel et des riSques. Rapport INERIS. Bisphénol A - mise à jour juin 2010 [Internet]. 2010. Available from: http://www.ineris.fr

211. Cabaton N, Dumont C, Severin I, Perdu E, Zalko D, Cherkaoui-Malki M, et al. Genotoxic and endocrine activities of bis(hydroxyphenyl)methane (bisphenol F) and its derivatives in the HepG2 cell line. Toxicology. 2009;255(1-2):15-24.

212. Breast Cancer Fund. Safer Alternatives to Bisphenol A (BPA) [Internet]. 2010 févr 17 [cité 2011 mars 15];Available from: http://www.breastcancerfund.org

213. Yang CZ, Yaniger SI, Jordan VC, Klein DJ, Bittner GD. Most Plastic Products Release Estrogenic Chemicals: A Potential Health Problem That Can Be Solved. Environ Health Perspect [Internet]. 2011 [cité 2011 mars 18];Available from: http://ehp03.niehs.nih.gov/article/info:doi%2F10.1289%2Fehp.1003220

214. Kortenkamp A, Pottinger T, Sharpe R, Skakkebaek N, Toppari J, Gerritsen A, et al. EDEN. Exploring novel endpoints, exposure, low-dose and mixture effects in humans, aquatic wildlife and laboratory animals. Final Report. [Internet]. 2007 sept [cité 2011 mars 18];Available from: http://nora.nerc.ac.uk/1034/

215. Hass U, Scholze M, Christiansen S, Dalgaard M, Vinggaard AM, Axelstad M, et al. Combined exposure to anti-androgens exacerbates disruption of sexual differentiation in the rat. Environ. Health Perspect. 2007 déc;115 Suppl 1:122-128.

216. Silva E, Scholze M, Kortenkamp A. Activity of xenoestrogens at nanomolar concentrations in the E-Screen assay. Environ. Health Perspect. 2007 déc;115 Suppl 1:91-97.

217. Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate are associated with decreased steroid hormone levels in adult men. J. Androl. 2009 juin;30(3):287-297.

LISTE DES SIGLES ET ABBRÉVIATIONS

♀	femme
♂	homme
m	milli 10^{-3}
µ	micro 10^{-6}
n	nano 10^{-9}
p	pico 10^{-12}
f	femto 10^{-15}
ADN	Acide désoxyribonucléique
Afssa	Agence française pour la sécurité sanitaire des aliments. http://www.afssa.fr/
AIRPARIF	Association agréée par le ministère chargé de l'environnement pour la surveillance de la qualité de l'air en Ile-de-France
AFSSET	Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AIST	*National Institute of Advanced Industrial Science and Technology*
AMH	Hormone anti-mullérienne
ANR	Agence Nationale de la Recherche
AR	Récepteur aux androgènes
ASEF	Association Santé Environnement France
ATDSR	*Agency for Toxic substances and Disease Registry, de l'US Department of Health and Services, Public Health Service*
BBP	Benzylbutyle phtalate
βhCG	Hormone gonadotrophine chorionique
BPA	Bisphénol A
CE	Communauté Européenne
CEE	Communauté Économique Européenne
CIRC	Centre international de recherche contre le cancer
CLP	*Classifiaction, Labelling, Packaging* (règlement relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et mélanges)
CMR	Concentration Maximale Admissible
CMR	Cancérigène Mutagène Reprotoxique
ComDeBDE	Deca-bromo-diphénylether commercial
ComOBDE	Octa-bromo-diphénylether commercial
ComPeBDE	Penta-bromo-diphénylether commercial
COV	Composé organique volatil
CPP	Comité de Prévention et de Précaution
DAG	Distance ano-génitale
DBP	Dibutyle phtalate
DDT	Dichlorodiphénylléthane, pesticide organochloré
DeBDE	Deca-bromo-diphénylether
DEHP	Di-2-éthylhexyle phtalate
DEP	Diéthyle phtalate
DES	Diéthylstilbestrol
DINP	Di-isononyl phtalate
DIBP	Di-isodécyle phtalate
DJA	Dose journalière admissible
DMP	Diméthyle phtalate
DNOP	Di-n-octyle phtalate
DOHaD	*Developmental origin of adult health and disease*

DVS	Dose virtuellement sûre
ECB	*European Chemicals Bureau*
ECHA	*European Chemicals Agency*
ED	*Endocrine disrupter*
EDEN	*Endocrine Disrupters exploring novel endpoints, exposure, low-dose and mixture-effects in humans, aquatic wildlife and laboratory animals*
ERR	*Estrogen-related receptor*
EFSA	*European Food Safety Authority*. http://efsa.europa.eu/
ELISA	*Enzyme-linked immunosorbent assay,* technique biochimique
ER	Récepteur aux œstrogènes
ERI	Excès de risque individuel
FDA	*Food and Drug Administration*. Agence américaine gouvernementale de protection de la santé, dépendante du *Department of Health and Human Services*
FSH	*Folliculo stimulating hormone*
FT4	Thyroxine libre circulante
g	Gramme
GnRH	*Gonodotrophin Releasing Hormone*
HDPE	*High density poluethylene*
Health Canada	Ministère de la Santé du Canada
HPLC	*High performance liquid chromatography*
IARC	*International Agency for research on cancer*
ICMESA	*Industrie Chimiche Meda Azionaria*
IGF1	*Insulin-like growth factor*
INERIS	Institut National de l'EnviRonnement Industriel et des riSques
INRA	Institut National de Recherche Agronomique
Inserm	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IPCS	International Program of Chemical Safety
I-TEQ	*International toxic equivalent quantities*
IV	Intraveineux
L	Litre
LH	*Luteinizing hormone*
LMR	Limite Maximale de Résidus
LMS	Limite de Migration spécifique
LOAEL	*Lowest observed adverse effect level*
LOD	*Limit of detection,* limite de détection
LOEL	*Lowest observed effect level*
LRAT	*Long Range Atmospheric Transport*
MBP	Mono-n-butyl phtalate
MbzP	Monobenzyl phtalate
MCMHP	Mono-2-carboxymethyl phtalate
MCPP	Mono-3-carboxypropyl phtalate
MECPP	Mono-2-ethyl-5-carboxypentyl phtalate
MEHHP	Mono-2-ethyl-5-hydroxyhexyl phtalate
MEHP	Mono-2-ethylhexyl phtalate
MEOHP	Mono-2-ethyl-5-oxohexyl phtalate
MEP	Monoethyl phtalate
MiBP	Mono-isobutyl phtalate
MiNP	Mono-iso-nonyl phtalate

MMP	Mono-methyl phtalate
NIEHS	*National Institute of Environmental Health and Sciences*
NOAEL	*No observed adverse effect level*
NOEC	*No observed effect concentration*
NOEL	*No observed effect level*
NTP-CERHR	*National Toxicology Program – Center for Evaluation of Risks to Human Reproduction*. Agence nationale américaine d'évaluation des risques des produits chimiques pour la reproduction.
OBDE	Octa-bromo-diphénylether
OQAI	Observatoire de la qualité de l'air intérieur
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONG	Organisation non gouvernementale
PBDE	Polybromodiphénylether
PC	Polycarbonate
PCB	Polychlorobiphényle
PE	Perturbateur endocrinien
PeBDE	Penta-bromodiphénylether
PCDD	Polychlorodibenzo-*para*-dioxines
PCDF	Polychlorodibenzo-furanes
PICA	Trouble du comportement alimentaire caractérisé par l'ingestion de substances non nutritives (terre, papier, peinture...)
PNRPE	Plan de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens
PNSE	Plan National Santé Environnement
PVC	Polychlorure de vinyle
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
REACH	*Regulation for Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*
RES	Réseau Environnement Santé
RfD	Dose de référence
SCALE	*Science Children Awareness Legislation Evaluation*
SCENIHR	*Scientific Committee of Emerging and Newly-Identified Health Risks*
SCF	*Scientific Committee of Food*. Comité européen d'experts indépendants travaillant sur des questions de santé publique en relation avec l'alimentation
SERM	*Selective Estrogen-Receptor Modulator*
SHBG	*Sex hormone-binding globulin*
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques
T3	Thyronine, hormone thyroïdienne
T4	Thyroxine, hormone thyroïdienne
TCDD	Tetrachlorodibenzo-dioxine
TeBDE	Tetra-bromo-diphénylether
TEQ	*Toxic equivalent quantities*
TDI	*Tolerable Daily Intake.* Dose journalière admissible
TR	Récepteur aux hormones thyroïdiennes
UE	Union Européenne
US EPA	*United States Environmental Protection Agency*
VTR	Valeur toxicologique de référence
WECF	*Women in Europe for a Common Future*

GLOSSAIRE

AMH = Hormone antimullérienne
Hormone glycoprotéique synthétisée par les cellules de Sertoli du testicule foetal. Ele est responsible de la régression des canaux de Muller (structure embryonnaire qui sont à l'origine de l'utérus et des trompes de Fallope).

ANTIFOULINGS
Un antifouling (ou peinture antifouling) est une peinture dite *"antisalissure"* destinée à empêcher les organismes marins de se fixer sur la coque des navires. L'objectif est de ralentir la croissance de ces organismes dont la présence freine la vitesse des navires.

COV = Composés organiques volatils
Ensemble de composés appartenant à différentes familles chimiques. Les COV sont largement utilisés dans la fabrication de nombreux produits, matériaux d'aménagement et de décoration et également émis par le tabagisme et par les activités d'entretien et de bricolage. Leur point commun est de s'évaporer plus ou moins rapidement à la température ambiante et de se retrouver ainsi dans l'air (*Environnement et Santé Publique,* Référence (16))

CRYPTORCHIDIE
Anomalie congénitale, détectée généralement à la naissance, qui survient quand le testicule ne descend pas dans le sac scrotal. Cette anomalie est généralement unilatérale mais peut être bilatérale

FDA
Food and Drug Administration : agence américaine gouvernementale de protection de la santé du *Department of Health and Human Services*

HYPOSPADIAS
Anomalie congénitale du développement du pénis dans lequel l'abouchement de l'urètre n'est pas situé à l'extrémité du gland mais à n'importe quel endroit le long de la hampe.

IGNIFUGE ou IGNIFUGEANT
Se dit d'une substance propre à ignifuger (ignifuger = traiter un matériau de telle sorte que son inflammabilité soit diminuée, retardée ou supprimée (Larousse)

IMPOSEX
Imposition des caractéristiques physiologiques sexuelles mâles sur les femelles d'une même espèce.

INCIDENCE
Nombre de nouveaux cas d'une maladie dans une population. Exprimée pour 100 000 habitants.

LIXIVIAT
Le lixiviat (ou percolat) est le liquide résiduel qui provient de la percolation de l'eau à travers un matériau. Ce terme désigne notamment tous les « jus » issus de décharges, de déchets, de composts, etc. Dans le cas de déchets, le lixiviat se charge de polluants organiques, minéraux et métalliques par extraction des composés solubles (lixiviation facilitée par la dégradation

biologique des déchets) et peut ainsi provoquer la pollution de la nappe phréatique. C'est le résultat du chemin de l'eau qui a infiltré, percolé et ruisselé à travers les déchets jusqu'à ce qu'elle se retrouve au fond de l'alvéole de stockage.

MATIERES PLASTIQUES
Les matières plastiques sont constituées d'une *résine* et de divers *adjuvants*. Les résines sont des polymères de poids moléculaire supérieur à 100 000, obtenus à partir de monomères.
Les adjuvants :

- plastifiants = ils modifient l'élasticité de la résine et augmentent sa flexibilité
- stabilisants et antioxydants = ils empêchent les décomposition de la résine
- ignifugeants = ils s'opposent au feu
- lubrifiants = ils évitent l'adhésion de la résine aux outils
- pigments de nature minérale ou organique

PESTICIDE
Anglissisme dérivé du terme anglais “pest” = nuisible

POLLUANTS ORGANIQUES PERSISTANTS
Les polluants organiques persistants (POP) sont des composés regroupant les pesticides et herbicides organochlorés, les PCB et les PBDE, les dioxines (PCDD) et les furannes (PCDF). Ces POP sont retrouvés dans tous les écosystèmes, sont bioamplifiés dans les chaînes alimentaires et se concentrent dans les graisses animales. Les femmes enceintes et leur bébé sont particulièrement exposés car ces composés traversent la barrière placentaire. D'autre part, ils sont excrétés dans le lait maternel et par ce biais sont susceptibles de contaminer les jeunes enfants. De plus, les populations consommant de grandes quantités de poissons sont plus exposés aux POP. Il est d'ailleurs admis que les concentrations en POP dans le lait maternel sont un bon indice d'exposition de la population.

PNRPE
Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens
Lancé en France en 2005 (ANR et AFSSET), suite aux recommandations du CPP

PREVALENCE
Pour une affection donnée, nombre de cas de la maladie présents à un moment donné dans une population, que la maladie ait été diagnostiquée récemment ou pas. C'est une proportion qui s'exprime en pourcentage. A ne pas confondre avec l'incidence. En effet, l'incidence ne tient compte que des nouveaux cas par an, alors que la prévalence s'appuie sur le nombre total de cas présents, c'est-à-dire ceux déjà présents plus ceux incidents. Ainsi la prévalence est toujours supérieure à l'incidence.

PRINCIPE DE PRÉCAUTION / PRÉVENTION
Le principe de précaution est définit par la Commission Européenne comme une approche de gestion des risques qui s'exerce dans une situation d'incertitude scientifique. Il se traduit par une exigence d'action face à un risque potentiellement grave, sans attendre les résultats d'une recherche scientifique. C'est une gestion de l'incertitude. Elle oblige à prendre en compte les risques peu ou mal connus. La prévention suppose la connaissance, elle est la gestion d'un risque identifié.

REACH
L'enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques - en Anglais : *Registration, evaluation and authorization of chemicals (REACh)*- est un règlement du Conseil de L'Union Européenne, adopté en 2006, qui modifie la législation européenne en matière de substances chimiques. Il met en place un système d'enregistrement, d'évaluation et d'autorisation des substances chimiques dans l'UE et a pour objectif d'améliorer la protection de la santé et la protection de l'environnement, en maintenant la compétitivité des entreprises et en incitant l'industrie chimique européenne à l'innovation.

RISQUE / DANGER
Le danger est le caractère intrinsèque d'une substance. Le risque évoque la probabilité de survenue d'une dommage causé par le potentiel dangereux d'une substance.

SEX-RATIO
Rapport numérique des sexes (en France, à la naissance, le sex-ration est d'environ 105 garçons pour 100 filles)

THÉLARCHE
Début du développement pubertaire des seins.

XÉNO-HORMONE
Substance hormonale étrangère à l'organisme

XÉNO-BIOTIQUE
Substance qui est étrangère à l'organisme vivant

ANNEXES

Annexe 1 : Proposition de fiches à l'usage des médecins et professionnels de l'enfance

FICHE : PHTALATES ET BISPHÉNOL A, DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS PRESENTS DANS NOTRE ENVIRONNEMENT. ONT-ILS UN IMPACT SUR LA SANTE ? QUE FAUT-IL SAVOIR ? COMMENT INFORMER ?

DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS. Faut-il s'inquiéter ? Pourquoi informer ?

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont un ensemble de **composés susceptibles d'affecter le fonctionnement du système endocrinien d'un organisme vivant**. Il en existe plusieurs centaines dans notre environnement (pesticides organochlorés, dioxines, PCB, phénols, phyto-œstrogènes, phtalates, bisphénol A, etc). Leur danger pour la santé de l'espèce humaine suscite des inquiétudes depuis plusieurs années, notamment pour les fœtus et les enfants, dont l'**organisme en développement** est plus sensible à la modification des signaux contrôlant le système hormonal par des substances chimiques. Une rupture de l'équilibre peut perturber le développement et avoir des **conséquences à long terme** sur les organes reproducteurs, la fertilité, le système immunitaire, le comportement,... De plus, l'organisme des enfants étant immature, ses mécanismes de défense et de détoxification le sont également. Un des problèmes des PE est le **temps de latence** avec lequel les conséquences d'une exposition peuvent survenir, ce qui rend les études épidémiologiques plus compliquées.
Les phtalates et le bisphénol A (BPA) sont des **plastifiants très répandus** dans notre environnement et dans celui de l'enfant, et les études récentes montrent qu'ils représentent un risque pour la santé. De plus, ces composés sont devenus emblématiques ces dernières années, les débats entre scientifiques et agences ont été largement relayés par la presse et les associations de consommateurs. Les patients sont donc demandeurs d'informations claires et fondées sur des preuves, mais il est difficile pour les patients et les parents de connaître l'état actuel des connaissances sur le sujet. Le devoir d'information s'impose donc.
L'information des patients et du public passe avant tout par la connaissance des sources et des voies d'exposition, des effets qui sont connus et démontrés chez les animaux, et de l'état des connaissances concernant l'espèce humaine.

LES PHTALATES

DEFINITION

Les phtalates sont des produits chimiques issus de l'industrie du plastique, utilisés comme plastifiants du PVC auquel ils confèrent son élasticité et sa flexibilité (1). Ils sont produits à 3 millions de tonnes par an dans le monde. Ils ne sont pas liés aux produits qu'ils composent de façon covalente, et ils peuvent ainsi être libérés facilement : ils peuvent migrer ou s'évaporer, et se répandre dans l'environnement. Plusieurs phtalates existent : DEHP, DEP, DIDP, BBP, DDP, DINP,... et leurs applications dépendent de leur poids moléculaire (2).

LES SOURCES : Où trouve-t-on les phtalates ?

On les trouve **dans pratiquement tous les produits en PVC**, dont les dispositifs médicaux (1) (poches de perfusion, tubulures et cathéters, gants), de nombreux objets d'usage courant en PVC (rideaux de douche, couches, chaussures, imperméables, jouets), des emballages alimentaires (récipients en plastique, film alimentaire, bouteilles), des matériaux de construction, d'ameublement et de décoration (revêtement de plancher en vinyle), des cosmétiques (2). Ces composés peuvent migrer depuis les produits fabriqués.
Les sources d'exposition aux phtalates sont :

- l'**air** et la **poussière** intérieurs des maisons (3)
- l'**alimentation**, source majoritaire d'exposition aux phtalates, par migration de ces composés depuis les emballages (4). On les trouve même dans le lait (maternel et infantile) et dans les laitages (5).

LES VOIES D'EXPOSITION : Comment peut-on être exposé aux phtalates ?

La voie d'exposition majoritaire est la **voie orale :** l'alimentation, mise en bouche d'objets contenant des

phtalates pour les enfants en bas âge.
D'autres voies existent :

- **voie cutanée :** application de cosmétiques et contact avec les poussières (voie importante chez les enfants, pour le DEP)
- voie respiratoire : inhalation d'air et de poussières contaminées
- **voie intraveineuse :** pour le DEHP, présent dans les dispositifs médicaux en PVC souple, qui expose les nouveaux-nés hospitalisés en soins intensifs de néonatologie surtout (6)
- voie transplacentaire / allaitement : le fœtus peut également être exposé aux phtalates dans le ventre de sa mère, et l'enfant allaité également ; l'exposition de la mère est donc responsable en partie de l'exposition de l'enfant (2).

EXPOSITION DE LA POPULATION : Est-on exposé ?
Les études de monitoring sur les populations ont démontré que **la contamination de la population est généralisée**, et que **les enfants sont plus exposés que les adultes**. Cependant cette exposition serait inférieure aux limites d'exposition fixées par l'Europe (inférieure au TDI ou *Tolerable Daily Intake* soit la dose journalière admissible) (4) (7).
Dans la population hospitalisée, chez les patients recevant des soins utilisant des dispositifs en PVC, l'exposition est plus importante, notamment chez les nouveaux-nés en Soins Intensifs de Néonatologie, jusqu'à des doses induisant une toxicité chez l'animal (1).
L'exposition fœtale est également significative (8).

LES DONNEES ANIMALES : Quelle est la toxicité des phtalates dans les études sur les animaux ?
La toxicité de certains phtalates dont le DEHP a été démontrée sur la **reproduction** (chez les rongeurs) : baisse de fertilité, malformations de l'appareil reproducteur dans les deux sexes, retard pubertaire. Une interaction avec le **système immunitaire** a également été démontrée (1).

LES DONNEES HUMAINES : Y a-t-il des preuves de toxicité dans l'espèce humaine ?
Oui, même si les données sont encore parcellaires : il semble exister

- des perturbations de la reproduction (6), de certaines hormones de la reproduction (9),
- une altération de la fonction thyroïdienne (10),
- un lien avec l'asthme et les allergies (11) (12).

EXPOSITION INFERIEURE AU TDI : Où est le problème ?
Si les études montrent une exposition de la population générale inférieure au TDI, cette exposition est néanmoins dans l'**ordre de grandeur du TDI**, voire le dépasse chez certains individus (1). Elle n'est donc pas négligeable.
Le problème principal est la **polyexposition** : nous ne sommes pas exposés seulement aux phtalates, mais à une multitude de perturbateurs endocriniens. On sait aujourd'hui qu'un mélange de plusieurs molécules est toxique, alors que chacun des composés pris individuellement aux mêmes doses, ne l'est pas forcément : c'est l'**effet cocktail (13)**.

PERIODES DE VULNERABILITE : Des périodes à risque ont-elles été identifiées ? Pourquoi ?
Les phtalates étant des perturbateurs endocriniens, les périodes de développement de l'organisme (notamment pour le système hormonal, l'appareil génital et le système nerveux) sont particulièrement sensibles à leur action. On sait aujourd'hui que le **moment de l'exposition** est très important pour déterminer la toxicité de ces molécules. **La période de développement fœtal (donc la grossesse), la période néonatale, la petite enfance et la puberté sont des périodes à risque** (1).
Il est donc primordial de privilégier l'information des femmes enceintes et des parents, afin qu'ils puissent agir sur l'exposition de leurs enfants.
De même, les services de pédiatrie et néonatologie, les crèches et garderies doivent tendre vers une réduction de l'exposition des enfants ou des patients aux phtalates et au BPA.

LE BISPHENOL A (BPA)

DEFINITION : Qu'est-ce que le bisphénol A ?
C'est un produit chimique issu de l'industrie du plastique, produit à 7 millions de tonnes par an, et utilisé

surtout dans la fabrication de plastiques de type polycarbonate (plastiques durs et résistants) et de résines époxy (revêtement de boîtes de conserve et canettes). Il peut être utilisé comme additif dans le PVC également. Ces plastiques peuvent être repérés par le chiffre 3 (PVC), 7 (other) ou PC (polycarbonate) placés en-dessous du symbole de recyclage sur les emballages (14).

LES SOURCES : Où le trouve-t-on ?

On trouve le BPA dans les **canettes et boîtes de conserve** (sodas, conserves, boîtes de lait infantile), **emballages alimentaires**, **plats pour micro-ondes**, **biberons**, vaisselle en PC, boîtiers de téléphone portable, disques compacts, montures optiques,... et dans certaines applications médicales (14). Le BPA est capable de migrer dans l'environnement, et de contaminer ainsi l'eau, l'air et les poussières (15).
Les sources d'exposition au BPA sont :

- l'**eau** (16) (17),
- l'**air** et la **poussière intérieurs** (16),
- et l'**alimentation** : c'est la source majoritaire (les aliments sont contaminés par migration depuis les emballages, migration favorisée par le chauffage) (18).

LES VOIES D'EXPOSITION : Comment est-on exposé au BPA ?

La voie d'exposition majoritaire est la **voie orale**, par l'alimentation contaminée. D'autres voies existent : voie **cutanée**, voie **respiratoire** par inhalation d'air et de poussières contaminées, qui sont moins étudiées (18).

EXPOSITION DE LA POPULATION : Est-on exposé ?

Les études ont démontré que l'exposition de la population au BPA est **généralisée**, qu'elle est **plus importante chez les enfants**, mais qu'elle est inférieure aux valeurs du TDI admis par l'Europe. Plus de 95% des échantillons analysés retrouvent du BPA dans les tissus des adultes, des enfants et des fœtus (16).

LES DONNEES ANIMALES : Quelle est la toxicité des phtalates dans les études sur les animaux ?

Les études animales ont démontré la toxicité du BPA sur la **reproduction** à des **doses faibles (19)**, des perturbations de la thyroïde (20), du système immunitaire (21), une augmentation du risque de certains cancers (22) et de l'obésité (23), des effets sur le cerveau et des troubles du comportement (24).

LES DONNEES HUMAINES : Y a-t-il des preuves de toxicité dans l'espèce humaine ?

Oui. Les données encore insuffisantes pour permettre des conclusions définitives mais il semble exister un lien entre exposition au BPA et :

- anomalies de l'appareil reproducteur de la femme (16),
- des perturbations des hormones thyroïdiennes (25),
- un risque cardiovasculaire augmenté (26),
- des perturbations du comportement de l'enfant (27).

Le risque de cancer n'est pas retrouvé dans l'espèce humaine.

EXPOSITION INFERIEURE AU TDI : Où est le problème ?

L'exposition de la population est inférieure au TDI. Or de nombreuses études montrent des effets du BPA à des doses bien plus faibles que les estimations de doses journalières absorbées. C'est la **question des « faibles doses »**. En effet, certains toxiques peuvent avoir des effets à petites doses, effets qui ne sont pas forcément retrouvés à des doses plus élevées (28).
Comme pour les phtalates, la **polyexposition** de la population et l'**effet cocktail** augmentent les risques de toxicité du BPA (13).

PERIODES DE VULNERABILITE : Des périodes à risque ont-elles été identifiées, et pourquoi ?

Le bisphénol A est un perturbateur endocrinien, et les périodes les plus à sensibles aux dérèglements hormonaux sont les fenêtres critiques de développement de l'enfant (développement de l'appareil génital, du système nerveux,...) : **la grossesse (pour le fœtus), la période néonatale, la petite enfance, la puberté.**

CONSEILS PRATIQUES POUR DIMINUER L'EXPOSITION AUX PLASTIFIANTS

Puisque de fortes présomptions de toxicité sur le système endocrinien pèsent sur ces plastifiants, notamment chez les enfants, il est logique de vouloir diminuer autant que possible la contamination de notre environnement et de celui de l'enfant aux phtalates et au BPA. Le médecin doit pouvoir répondre aus demandes de ses patients, conseiller ses patients sur les gestes pouvant diminuer l'exposition, informer des sources et des voies de cette exposition, afin d'apprendre à les réduire au maximum, et cibler cette prévention sur les femmes enceintes et les jeunes enfants. Cependant, les phtalates et le BPA ne sont pas les seules perturbateurs endocriniens présents dans notre environnement, et il n'est pas possible de les éviter complètement. Aussi, il est important de ne pas être dogmatique avec les patients, et de prévenir sur les incertitudes qui existent en matière d'alternatives.

Comment faire pour limiter cette exposition ? Recommandations.

- Supprimer l'utilisation de certains objets ou matériaux de construction et de décoration contenant des phtalates et du BPA, pour réduire la contamination de l'air et des poussières intérieurs.
- Passer l'aspirateur régulièrement pour diminuer la présence de poussières chargées en composés toxiques (aspirateur avec filtre uniquement, qui ne dissémine pas les particules dans la pièce – si aspirateur sans filtre, il faut veiller à aérer en même temps pour permettre la sortie des particules vers l'extérieur).
- Réduire le risque de contamination de nos aliments au contact d'objets en plastique, comme les récipients, en réduisant l'utilisation de ces objets.
- Choisir les emballages avec attention, en évitant le plastique, puisque l'alimentation est susceptible d'être contaminée par les emballages eux-mêmes.
- Réduire ou supprimer l'usage de cosmétiques et produits ménagers contenant ces produits chimiques.

Alimentation. L'alimentation est la source d'exposition principale pour les phtalates et le BPA

- Éviter les emballages alimentaires en polycarbonate (PC), les conserves, la vaisselle en PC, chez les petits enfants surtout.
- Éviter de réchauffer les aliments dans des plats en PC ou en plastique
- Diminuer l'utilisation des films en plastique sur les aliments.
- Ne pas ré-utiliser des bouteilles en plastique (le plastique usé rejette davantage de plastifiants), privilégier l'eau du robinet ou l'eau en bouteilles en verre.

Biberons. Le biberon est un élément essentiel, car il sera en contact direct et prolongé avec l'enfant.

- Éviter les biberons en PC contenant du BPA, préférer ceux en verre.
- Privilégier l'achat de tétines en silicone sans phtalate ni BPA ou en latex naturel.
- Ne pas utiliser de biberons dont le plastique est abîmé.
- Ne pas les faire chauffer à forte température.

Note : la fabrication des biberons contenant du BPA est interdite en Europe depuis le 1er mars 2011, et leur importation le sera dès juin 2011

Jouets. Trop de jouets contiennent des substances chimiques. Attention aux poupées miniatures, aux cadeaux publicitaires ou objets de décoration, les limites fixées par la réglementation jouets n'y sont pas applicables.

- Poupées et peluches : Préférer les poupées en tissu ou coton bio, les peluches en fibres naturelles ou bio, ou labellisés par exemple Oeko.tex, (label qui garantit des textiles sans substances chimiques), et laver les produits avant utilisation.
- Jouets en bois : choisir des jouets en bois brut sans vernis de préférence, et sans peinture toxique.
- Jouets en plastique : préférer les produits labellisés sans phtalate ou sans PVC, et aérer les produits neufs en PVC avant utilisation.

Note : l'utilisation de certains phtalates est limitée par la réglementation. Depuis 2004, le DEHP, le BBP

et le DBP sont interdits dans la composition des jouets et articles de puériculture pour enfants de moins de 3 ans, et le DIBP, le DOP et le DINP sont interdits dans les articles susceptibles d'être mis en bouche. L'Union Européenne a récemment décidé d'interdire complètement le DEHP, le BBP et le DBP d'ici 2014-2015.

Cosmétiques. L'enfant est quotidiennement en contact avec les cosmétiques qui sont utilisés pour lui ou par son entourage. Un contact prolongé (comme par l'application de crèmes) augmente la pénétration cutanée des produits chimiques, d'autant plus que la barrière cutanée de l'enfant est plus perméable.

- Utiliser seulement les produits nécessaires (pas de parfum, pas de crème inutile) : moins c'est mieux ! (surtout pendant la grossesse, et chez le petit enfant).
- Préférer les produits labellisés sans phtalates. Les labels cosmétiques bio garantissent 95% de produits d'origine naturelle et interdisent un certain nombre de composés toxiques (voir **figure**). Mais certains cosmétiques bio peuvent néanmoins contenir des substances allergisantes.
- Préférer les produits les plus simples : savon d'Alep, pain surgras.
- Éviter les lingettes jetables, surtout si elles sont parfumées.



Figure : Labels européens garantissant des cosmétiques bio.

Produits ménagers. Les enfants sont particulièrement exposés aux produits d'entretien : ils rampent et jouent sur le sol, mettent les objets qui ont été nettoyés à la bouche, inhalent les vapeurs des produits.

- Préférer la simplicité : une multitude de produits n'est pas nécessaire, l'eau est souvent suffisante, ou les produits naturels comme la cire d'abeille, le vinaigre blanc, de jus de citron et de bicarbonate de soude.
- Préférer les produits sans parfum et sans colorant pour éviter les phtalates.

Vêtements. Ils sont en contact direct avec l'enfant, de jour comme de nuit.

- Laver et aérer les vêtements neufs.
- Éviter les couleurs vives ou foncées qui nécessitent plus de colorants chimiques, ainsi que les motifs décoratifs en plastique (contenant des phtalates).
- Bien lire les étiquettes. Certains labels garantissent des textiles sans produit chimique (Naturtextil, Oeko-tex).

Décoration. Le choix des matériaux qui composeront l'environnement direct de l'enfant est important.

- Éviter les revêtements plastifiés pour le sol et les murs.
- Préférer les matières naturelles pour le sol (liège, fibres végétales, vrai linoleum, parquet, carrelage).
- Privilégier les peintures naturelles, la chaux.

Bibliographie

1. European Commission. The safety of medical devices containing DEHP-plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibily at risk. SCENIHR [Internet]. 2008;[cité 2009 nov 30] Available from: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/risk_en.htm
2. Sathyanarayana S. Phthalates and Children's Health. Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care 2008 févr;38(2):34-49.[cité 2010 mars 12]
3. Rudel RA, Perovich LJ. Endocrine disrupting chemicals in indoor and outdoor air. Atmospheric Environment 2009;43(1):170-181.[cité 2010 mars 12]
4. Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, Hungerbühler K. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? Risk Anal 2006 juin;26(3):803-824.[cité 2010 avr 19]
5. Mortensen GK, Main KM, Andersson A-M, Leffers H, Skakkebaek NE. Determination of phthalate monoesters in human milk, consumer milk, and infant formula by tandem mass spectrometry (LC-MS-MS). Anal Bioanal Chem 2005 juin;382(4):1084-1092.[cité 2010 avr 23]
6. Swan SH. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. Environ. Res 2008 oct;108(2):177-184.[cité 2010 avr 19]
7. Wittassek M, Heger W, Koch HM, Becker K, Angerer J, Kolossa-Gehring M. Daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) by German children - A comparison of two estimation models based on urinary DEHP metabolite levels. International Journal of Hygiene and Environmental Health 2007 févr;210(1):35-42.[cité 2010 août 12]
8. Wittassek M, Angerer J, Kolossa-Gehring M, Schäfer SD, Klockenbusch W, Dobler L, Günsel AK, Müller A, Wiesmüller GA. Fetal exposure to phthalates--a pilot study. Int J Hyg Environ Health 2009 sept;212(5):492-498. [cité 2010 août 3]
9. Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, Chellakooty M, Schmidt IM, Suomi A-M, Virtanen HE, Petersen DVH, Andersson A-M, Toppari J, Skakkebaek NE. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. Environ. Health Perspect 2006 févr;114(2):270-276.[cité 2010 août 24]
10. Boas M, Frederiksen H, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hegedüs L, Hilsted L, Juul A, Main KM. Childhood Exposure to Phthalates - Associations with Thyroid Function, Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) and Growth [Internet]. Environ Health Perspect 2010 juill;[cité 2010 août 24] Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20621847
11. Bornehag C-G, Sundell J, Weschler CJ, Sigsgaard T, Lundgren B, Hasselgren M, Hägerhed-Engman L. The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested case-control study. Environ. Health Perspect 2004 oct;112(14):1393-1397.[cité 2010 août 24]
12. Jaakkola JJK, Knight TL. The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. Environ. Health Perspect 2008 juill;116(7):845-853. [cité 2010 août 24]
13. Kortenkamp A, Pottinger T, Sharpe R, Skakkebaek N, Toppari J, Gerritsen A, Sumpter J, Mayer I, Olea N, Vartiainen T, Eggen RIL, Vermeulen N, Hock B, Jegou B, Segner H, Hartung S, Salzbrunn A, Sempere MT, Bourguignon J-P, Scott A, Hass U, Larsen J-J, Norrgren L. EDEN. Exploring novel endpoints, exposure, low-dose and mixture effects in humans, aquatic wildlife and laboratory animals. Final Report. [Internet]. 2007;[cité 2011 mars 18] Available from: http://nora.nerc.ac.uk/1034/
14. Erler C, Novak J. Bisphenol A Exposure: Human Risk and Health Policy [Internet]. Journal of Pediatric Nursing [sans date];In Press, Corrected Proof[cité 2010 avr 23] Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/B6WKM-4WR0CW0-2/2/f9f6efca01879d7de16bd6d69435fa44
15. Kang J-H, Kondo F, Katayama Y. Human exposure to bisphenol A. Toxicology 2006 sept;226(2-3):79-89.[cité 2010 avr 23]
16. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). Reproductive Toxicology 24(2):139-177.[cité 2010 mai 26]
17. Kuch HM, Ballschmiter K. Determination of endocrine-disrupting phenolic compounds and estrogens in surface and drinking water by HRGC-(NCI)-MS in the picogram per liter range. Environ. Sci. Technol 2001 août;35(15):3201-3206.[cité 2010 mai 26]
18. Wilson NK, Chuang JC, Morgan MK, Lordo RA, Sheldon LS. An observational study of the potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol-A, and nonylphenol at home and daycare. Environmental Research 2007;103(1):9-20.[cité 2010 avr 23]

19. vom Saal FS, Hughes C. An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. Environ. Health Perspect 2005 août;113(8):926-933.[cité 2010 avr 26]

20. Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, Hataya Y, Shimatsu A, Kuzuya H, Nakao K. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. J. Clin. Endocrinol. Metab 2002 nov;87(11):5185-5190.[cité 2010 août 25]

21. Braniste V, Houdeau E. Impact of oral Bisphenol A at reference doses on intestinal barrier function and sex differences after perinatal exposure in rats [Internet]. [[PNAS]] 2009;106(50)[cité 2010 avr 23] Available from: http://www.pnas.org/content/early/2009/12/10/0907697107.abstract

22. Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM. Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. Reprod. Toxicol 2007 mai;23(3):383-390.[cité 2010 août 25]

23. Rubin BS, Soto AM. Bisphenol A: Perinatal exposure and body weight. Mol. Cell. Endocrinol 2009 mai;304(1-2):55-62.[cité 2010 août 25]

24. vom Saal FS, Welshons WV. Large effects from small exposures. II. The importance of positive controls in low-dose research on bisphenol A. Environmental Research 2006;100(1):50-76.[cité 2010 mai 26]

25. Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate are associated with decreased steroid hormone levels in adult men. J. Androl 2009 juin;30(3):287-297.[cité 2011 févr 21]

26. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB, Melzer D. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. JAMA 2008 sept;300(11):1303-1310.[cité 2010 août 25]

27. Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM, Lanphear BP. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. Environ. Health Perspect 2009 déc;117(12):1945-1952.[cité 2010 sept 8]

28. vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, Birnbaum LS, Crain DA, Eriksen M, Farabollini F, Guillette LJ, Hauser R, Heindel JJ, Ho S-M, Hunt PA, Iguchi T, Jobling S, Kanno J, Keri RA, Knudsen KE, Laufer H, LeBlanc GA, Marcus M, McLachlan JA, Myers JP, Nadal A, Newbold RR, Olea N, Prins GS, Richter CA, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM, Talsness CE, Vandenbergh JG, Vandenberg LN, Walser-Kuntz DR, Watson CS, Welshons WV, Wetherill Y, Zoeller RT. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. Reprod. Toxicol 2007 sept;24(2):131-138.[cité 2010 déc 17]

Annexe 2 : Proposition de fiche à l'usage des patients et des parents

FICHE : PHTALATES ET BISPHENOL A, DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DANS NOTRE ENVIRONNEMENT. QUE FAUT-IL SAVOIR ? COMMENT LES EVITER ?

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS. Faut-il s'inquiéter ?

Les perturbateurs endocriniens sont un ensemble de composés susceptibles d'affecter le fonctionnement du système hormonal d'un organisme vivant. Il en existe plusieurs centaines dans notre environnement (pesticides organochlorés, dioxines, PCB, phénols, phyto-œstrogènes, phtalates, bisphénol A, etc). Leur danger pour la santé humaine suscite des inquiétudes depuis plusieurs années, notamment pour les fœtus et les enfants, dont l'organisme en développement est plus sensible. Une perturbation de l'équilibre hormonal et du développement peut avoir des conséquences à long terme sur les organes reproducteurs et le comportement de l'enfant. Les phtalates et le bisphénol A sont des plastifiants très répandus dans notre environnement et celui de l'enfant, et les études récentes montrent qu'il existe un risque pour la santé humaine. Cette fiche a pour but d'informer les patients sur l'état actuel des recherches.
Les femmes enceintes et les parents sont concernés au premier chef : ce sont les fœtus et les enfants qui sont le plus à risque.

LES PHTALATES

DEFINITION : Que sont les phtalates ?
Ce sont des produits chimiques issus de l'industrie du plastique, utilisés comme plastifiants du PVC auquel ils confèrent son élasticité et sa flexibilité (2). Ils peuvent être libérés facilement des produits et se répandre dans l'environnement. Plusieurs phtalates existent : DEHP, DEP, DIDP, BBP, DDP, DINP...(1).

LES SOURCES : Où trouve-t-on les phtalates ? Comment peut-on être exposé aux phtalates ?
Les phtalates sont contenus **dans pratiquement tous les produits en PVC**, dont les dispositifs médicaux (2) (poches de perfusion, etc), de nombreux objets d'usage courant en PVC (rideaux de douche, couches, chaussures, imperméables, jouets), des emballages alimentaires (récipients en plastique, film alimentaire, bouteilles), des matériaux de construction, d'ameublement et de décoration (revêtement de plancher en vinyle), des cosmétiques (3).
On en retrouve dans **l'air et la poussière intérieurs** des maisons (4) mais aussi et surtout dans **l'alimentation** (migration de ces composés depuis les emballages) (5). On les trouve même dans le lait (maternel et infantile) et dans les laitages (6).

VOIES D'EXPOSITION : Par où pénètrent-ils dans notre organisme ?
L'exposition aux phtalates peut survenir :

- **par ingestion** d'une alimentation contaminée surtout, et par la mise en bouche de jouets contenant des phtalates pour les enfants en bas âge
- **par la peau** (cosmétiques et contact avec les poussières)
- **par la respiration** (inhalation d'air et de poussières contaminées)
- par les veines (pour le DEHP, présent dans les dispositifs médicaux en PVC souple, qui expose les nouveaux-nés hospitalisés en soins intensifs de néonatologie surtout) (5).

Le **fœtus** peut également être exposé aux phtalates dans le ventre de sa mère, et l'enfant allaité également ; l'exposition de la mère étant donc responsable en partie de l'exposition de l'enfant (4)

EXPOSITION DE LA POPULATION : Est-on exposé ?
Les études sur les populations ont démontré que **la contamination de la population est généralisée**, et que les enfants sont plus exposés que les adultes. Cependant cette exposition serait inférieure aux limites d'exposition fixées par l'Europe (inférieure au TDI ou *Tolerable Daily Intake* soit la dose journalière admissible) (7) (1).
Dans la population hospitalisée, chez les patients recevant des soins utilisant des dispositifs en PVC, l'exposition est plus importante, notamment chez les nouveaux-nés en Soins Intensifs de Néonatologie, jusqu'à des doses induisant une toxicité chez l'animal(8). L'exposition fœtale est également significative (1).

LES DONNEES ANIMALES : Quelle est la toxicité des phtalates dans les études sur les animaux ?
La toxicité de certains phtalates dont le DEHP a été démontrée sur la **reproduction** (chez les rongeurs) : baisse de fertilité, malformations de l'appareil reproducteur dans les deux sexes, retard pubertaire. Une interaction avec le système immunitaire a également été démontrée (1).

LES DONNEES HUMAINES : Y a-t-il des preuves de toxicité dans l'espèce humaine ?
Oui, même si les données sont encore parcellaires : il semble exister des perturbations de la reproduction (9), de certaines hormones (10) (11), un lien avec l'asthme et les allergies (12) (1).

EXPOSITION INFERIEURE AU TDI : Où est le problème ?
Si les études montrent une exposition de la population générale inférieure au TDI, cette exposition est néanmoins **dans l'ordre de grandeur du TDI**, voire le dépasse chez certains individus. Elle n'est donc pas négligeable (13).
Le problème principal est la **polyexposition** : nous ne sommes pas exposés seulement aux phtalates, mais à une multitude de perturbateurs endocriniens. On sait aujourd'hui qu'un mélange de plusieurs molécules est toxique alors que chacun des composés pris individuellement aux mêmes doses ne l'est pas forcément : c'est l'**effet cocktail** (1).

PERIODES DE VULNERABILITE : Des périodes à risque ont-elles été identifiées. Pourquoi ?
Les périodes de développement de l'organisme (notamment pour le système hormonal, l'appareil génital et le système nerveux) sont particulièrement sensibles à leur action. On sait aujourd'hui que le **moment de l'exposition** est très important pour déterminer la toxicité de ces molécules. La période de développement fœtal (donc la **grossesse**), la **période néonatale**, la **petite enfance** et la **puberté** sont donc des périodes à risque (14).

LE BISPHENOL A (BPA)

DEFINITION : Qu'est-ce que le bisphénol A ?
Produit chimique issu de l'industrie du plastique, utilisé surtout dans la fabrication de plastiques de type polycarbonate (plastiques durs et résistants) et de résines époxy (revêtement de boîtes de conserve et canettes). Il peut être utilisé comme additif dans le PVC également. Ces plastiques peuvent être repérés par le chiffre 3 (PVC), 7 (other) ou PC (polycarbonate) placés en-dessous du symbole de recyclage sur les emballages (14).

LES SOURCES : Où le trouve-t-on ?
On trouve le BPA dans **canettes et boîtes de conserve** (sodas, conserves, boîtes de lait infantile), **emballages alimentaires, plats pour micro-onde, biberons**, vaisselle en PC, boîtiers de téléphone portable, disques compacts, montures optiques,... et dans certaines applications médicales. Le BPA est capable de migrer dans l'environnement, et de contaminer ainsi l'eau, l'air et les poussières (16).
Les sources d'exposition au BPA sont l'**eau** (17),(16), **l'air et la poussière intérieurs (18)**, et **l'alimentation** qui est la source majoritaire (les aliments sont contaminés par migration depuis les emballages, migration favorisée par le chauffage) (18).

LES VOIES D'EXPOSITION : Comment est-on exposé au BPA ?
La voie d'exposition majoritaire est l'**ingestion** d'aliments contaminés. D'autres voies existent : par la **peau**, par la **respiration** (inhalation d'air et de poussières contaminées) (16).

EXPOSITION DE LA POPULATION : Est-on exposé ?
Les études ont démontré que l'exposition de la population au BPA est **généralisée**, qu'elle est plus importante chez les enfants, mais qu'elle est inférieure aux valeurs du TDI admis par l'Europe (19).

LES DONNEES ANIMALES : Quelle est la toxicité des phtalates dans les études sur les animaux ?
Les études animales ont démontré la toxicité du BPA sur la **reproduction** à des **doses faibles** (20), des perturbations de la thyroïde (21), du système immunitaire (22), une augmentation du risque de certains cancers (23), de l'obésité (24), des effets sur le cerveau et des troubles du comportement (16).

LES DONNEES HUMAINES : Y a-t-il des preuves de toxicité dans l'espèce humaine ?
Oui. Les données sont encore insuffisantes pour permettre des conclusions définitives mais il semble

exister un lien entre exposition au BPA et anomalies de l'appareil reproducteur de la femme (25), des perturbations des hormones thyroïdiennes (26), un risque cardiovasculaire augmenté (27), des perturbations du comportement de l'enfant (28). Le risque de cancer n'est pas retrouvé dans l'espèce humaine.

EXPOSITION INFERIEURE AU TDI : Où est le problème ?

L'exposition de la population est inférieure au TDI. Cela pourrait être rassurant si de nombreuses études ne montraient pas des effets du BPA à des doses bien plus faibles que les estimations de doses journalières absorbées. C'est la question des « **faibles doses** ». En effet, certains toxiques peuvent avoir des effets à petites doses, effets qui ne sont pas forcément retrouvés à des doses plus élevées (13).
Comme pour les phtalates, la **polyexposition** de la population et l'**effet cocktail** augmentent les risques de toxicité des perturbateurs endocriniens (13).

PERIODES DE VULNERABILITE : Des périodes à risque ont-elles été identifiées, et pourquoi ?

Les périodes les plus sensibles aux dérèglements hormonaux sont les fenêtres critiques de développement de l'enfant : **la grossesse (pour le fœtus), la période néonatale, la petite enfance, la puberté.**

CONSEILS PRATIQUES POUR DIMINUER L'EXPOSITION AUX PLASTIFIANTS

Puisque de fortes présomptions de toxicité sur le système hormonal pèsent sur ces plastifiants, notamment chez les enfants, il est logique de vouloir diminuer autant que possible la contamination de notre environnement et de celui de l'enfant aux phtalates et au bisphénol A. Pour cela, il peut être utile de réfléchir aux sources de cette exposition pour les réduire au maximum. Cependant, les phtalates et le bisphénol A ne sont pas les seules perturbateurs endocriniens présents dans notre environnement, et il n'est pas possible de les éviter complètement.

Comment faire pour limiter cette exposition ?

- Supprimer l'utilisation de certains objets ou matériaux de construction et de décoration contenant des phtalates et du bisphénol A, pour réduire la contamination de l'air et des poussières intérieurs puisque ces composés migrent depuis les objets jusque dans notre environnement direct.
- Passer l'aspirateur régulièrement pour diminuer la présence de poussières chargées en composés toxiques (aspirateur avec filtre uniquement, qui ne dissémine pas les particules dans la pièce – si aspirateur sans filtre, il faut veiller à aérer en même temps pour permettre la sortie des particules vers l'extéreiur).
- Réduire le risque de contamination de nos aliments par le contact avec des objets en plastique, en diminuant l'utilisation de ces objets
- Choisir les emballages avec attention, en évitant le plastique, puisque l'alimentation est susceptible d'être contaminée par les emballages eux-mêmes.
- Réduire ou supprimer l'usage de cosmétiques et produits ménagers contenant ces produits chimiques.

Alimentation. L'alimentation est la source d'exposition principale pour les phtalates et le BPA

- Éviter les emballages alimentaires en polycarbonate (PC), les conserves, la vaisselle en PC, chez les petits enfants surtout.
- Éviter de réchauffer les aliments dans des plats en PC ou en plastique.
- Diminuer l'utilisation des films en plastique sur les aliments.
- Ne pas réutiliser des bouteilles en plastique (car le plastique usé libère plus de plastifiants), privilégier l'eau du robinet ou l'eau en bouteilles en verre.
- Pour les jeunes mamans, même si ces composés passent dans le lait maternel, l'allaitement reste recommandé, et les qualités du lait maternel par rapport au lait artificiel demeurent supérieures.

Biberons. Le biberon est un élément essentiel, car il sera en contact direct et prolongé avec l'enfant.

- Éviter les biberons en PC contenant du BPA.
- Privilégier l'achat de tétines en silicone sans phtalate ni BPA ou en latex naturel.
- Ne pas utiliser de biberons en PC dont le plastique est abîmé.
- Ne pas les faire chauffer à forte température.

Note : la fabrication des biberons contenant du BPA est interdite en Europe depuis le 1er mars 2011, et leur importation le sera dès juin 2011.

Jouets. Trop de jouets contiennent des substances chimiques. Attention aux poupées miniatures, aux cadeaux publicitaires ou objets de décoration, les limites fixées par la réglementation jouets n'y sont pas applicables.

- Poupées et peluches : Préférer les poupées en tissu ou coton bio, les peluches en fibres naturelles ou bio, ou labellisés par exemple Oeko.tex, (label qui garantit des textiles sans substance chimique), et laver les produits avant utilisation.
- Jouets en bois : choisir des jouets en bois brut sans vernis de préférence, et sans peinture toxique.
- Jouets en plastique : préférer les produits labellisés sans phtalate ou sans PVC, et aérer les produits neufs en PVC avant utilisation.

Note : l'utilisation de certains phtalates est limitée par la réglementation. Depuis 2004, le DEHP, le BBP et le DBP sont interdits dans la composition des jouets et articles de puériculture pour enfants de moins de 3 ans, et le DIBP, le DOP et le DINP sont interdits dans les articles susceptibles d'être mis en bouche. L'Union Européenne a récemment décidé d'interdire complètement le DEHP, le BBP et le DBP d'ici 2014-2015.

Cosmétiques. L'enfant est quotidiennement en contact avec les cosmétiques qui sont utilisés pour lui ou par son entourage. Un contact prolongé (comme par l'application de crèmes) augmente la pénétration cutanée des produits chimiques, d'autant plus que la barrière cutanée de l'enfant est plus perméable.

- Utiliser seulement les produits nécessaires (pas de parfum, pas de crème inutile), surtout pendant la grossesse, et chez le petit enfant : moins c'est mieux !
- Préférer les produits labellisés sans phtalates. Les labels cosmétiques bio garantissent 95% de produits d'origine naturelle et interdisent un certain nombre de composés toxiques (voir **figure**). Mais certains cosmétiques bio peuvent néanmoins contenir des substances allergisantes.
- Préférer les produits les plus simples : savon d'Alep, pain surgras.
- Éviter les lingettes jetables, surtout si elles sont parfumées.



Figure : Labels européens garantissant des cosmétiques bio.

Produits ménagers. Les enfants sont particulièrement exposés aux produits d'entretien : ils rampent et jouent sur le sol, mettent les objets qui ont été nettoyés à la bouche, inhalent les vapeurs des produits. Préférez donc :

- La simplicité : une multitude de produits n'est pas nécessaire, l'eau est souvent suffisante pour le nettoyage.
- Les produits naturels comme la cire d'abeille, le vinaigre blanc, de jus de citron et de bicarbonate de soude.
- Les produits sans parfum et sans colorant pour éviter les phtalates.

Vêtements. Les enfants sont en contact permanent avec leurs vêtements.

- Laver et aérer les vêtements neufs.
- Éviter les couleurs vives ou foncées qui nécessitent plus de colorants chimiques, ainsi que les motifs décoratifs en plastique (contenant des phtalates).
- Bien lire les étiquettes. Certains labels garantissent des textiles sans produits chimiques (Naturtextil, Oeko-tex).

Décoration. Le choix des matériaux qui composeront l'environnement direct de l'enfant est important.

- Éviter les revêtements plastifiés pour le sol et les murs.
- Préférer les matières naturelles pour le sol (liège, fibres végétales, vrai linoléum, parquet, carrelage). Privilégier les peintures naturelles, la chaux.

Références

1. European Commission. The safety of medical devices containing DEHP-plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibily at risk. SCENIHR [Internet]. 2008;[cité 2009 nov 30] Available from: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/risk_en.htm
2. Sathyanarayana S. Phthalates and Children's Health. Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care 2008 févr;38(2):34-49.[cité 2010 mars 12]
3. Rudel RA, Perovich LJ. Endocrine disrupting chemicals in indoor and outdoor air. Atmospheric Environment 2009;43(1):170-181.[cité 2010 mars 12]
4. Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, Hungerbühler K. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? Risk Anal 2006 juin;26(3):803-824.[cité 2010 avr 19]
5. Mortensen GK, Main KM, Andersson A-M, Leffers H, Skakkebaek NE. Determination of phthalate monoesters in human milk, consumer milk, and infant formula by tandem mass spectrometry (LC-MS-MS). Anal Bioanal Chem 2005 juin;382(4):1084-1092.[cité 2010 avr 23]
6. Swan SH. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. Environ. Res 2008 oct;108(2):177-184.[cité 2010 avr 19]
7. Wittassek M, Heger W, Koch HM, Becker K, Angerer J, Kolossa-Gehring M. Daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) by German children - A comparison of two estimation models based on urinary DEHP metabolite levels. International Journal of Hygiene and Environmental Health 2007 févr;210(1):35-42.[cité 2010 août 12]
8. Wittassek M, Angerer J, Kolossa-Gehring M, Schäfer SD, Klockenbusch W, Dobler L, Günsel AK, Müller A, Wiesmüller GA. Fetal exposure to phthalates--a pilot study. Int J Hyg Environ Health 2009 sept;212(5):492-498. [cité 2010 août 3]
9. Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, Chellakooty M, Schmidt IM, Suomi A-M, Virtanen HE, Petersen DVH, Andersson A-M, Toppari J, Skakkebaek NE. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. Environ. Health Perspect 2006 févr;114(2):270-276.[cité 2010 août 24]
10. Boas M, Frederiksen H, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hegedüs L, Hilsted L, Juul A, Main KM. Childhood Exposure to Phthalates - Associations with Thyroid Function, Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) and Growth [Internet]. Environ Health Perspect 2010 juill;[cité 2010 août 24] Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20621847
11. Bornehag C-G, Sundell J, Weschler CJ, Sigsgaard T, Lundgren B, Hasselgren M, Hägerhed-Engman L. The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested case-control study. Environ. Health Perspect 2004 oct;112(14):1393-1397.[cité 2010 août 24]
12. Jaakkola JJK, Knight TL. The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. Environ. Health Perspect 2008 juill;116(7):845-853. [cité 2010 août 24]
13. Kortenkamp A, Pottinger T, Sharpe R, Skakkebaek N, Toppari J, Gerritsen A, Sumpter J, Mayer I, Olea N, Vartiainen T, Eggen RIL, Vermeulen N, Hock B, Jegou B, Segner H, Hartung S, Salzbrunn A, Sempere MT, Bourguignon J-P, Scott A, Hass U, Larsen J-J, Norrgren L. EDEN. Exploring novel endpoints, exposure, low-dose and mixture effects in humans, aquatic wildlife and laboratory animals. Final Report. [Internet]. 2007;[cité 2011 mars 18] Available from: http://nora.nerc.ac.uk/1034/
14. Erler C, Novak J. Bisphenol A Exposure: Human Risk and Health Policy [Internet]. Journal of Pediatric Nursing [sans date];In Press, Corrected Proof[cité 2010 avr 23] Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/B6WKM-4WR0CW0-2/2/f9f6efca01879d7de16bd6d69435fa44
15. Kang J-H, Kondo F, Katayama Y. Human exposure to bisphenol A. Toxicology 2006 sept;226(2-3):79-89.[cité 2010 avr 23]
16. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). Reproductive Toxicology 24(2):139-177.[cité 2010 mai 26]
17. Kuch HM, Ballschmiter K. Determination of endocrine-disrupting phenolic compounds and estrogens in surface and drinking water by HRGC-(NCI)-MS in the picogram per liter range. Environ. Sci. Technol 2001 août;35(15):3201-3206.[cité 2010 mai 26]

18. Wilson NK, Chuang JC, Morgan MK, Lordo RA, Sheldon LS. An observational study of the potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol-A, and nonylphenol at home and daycare. Environmental Research 2007;103(1):9-20.[cité 2010 avr 23]

19. vom Saal FS, Hughes C. An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. Environ. Health Perspect 2005 août;113(8):926-933.[cité 2010 avr 26]

20. Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, Hataya Y, Shimatsu A, Kuzuya H, Nakao K. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. J. Clin. Endocrinol. Metab 2002 nov;87(11):5185-5190.[cité 2010 août 25]

21. Braniste V, Houdeau E. Impact of oral Bisphenol A at reference doses on intestinal barrier function and sex differences after perinatal exposure in rats [Internet]. [[PNAS]] 2009;106(50)[cité 2010 avr 23] Available from: http://www.pnas.org/content/early/2009/12/10/0907697107.abstract

22. Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM. Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. Reprod. Toxicol 2007 mai;23(3):383-390.[cité 2010 août 25]

23. Rubin BS, Soto AM. Bisphenol A: Perinatal exposure and body weight. Mol. Cell. Endocrinol 2009 mai;304(1-2):55-62.[cité 2010 août 25]

24. vom Saal FS, Welshons WV. Large effects from small exposures. II. The importance of positive controls in low-dose research on bisphenol A. Environmental Research 2006;100(1):50-76.[cité 2010 mai 26]

25. Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate are associated with decreased steroid hormone levels in adult men. J. Androl 2009 juin;30(3):287-297.[cité 2011 févr 21]

26. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB, Melzer D. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. JAMA 2008 sept;300(11):1303-1310.[cité 2010 août 25]

27. Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM, Lanphear BP. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. Environ. Health Perspect 2009 déc;117(12):1945-1952.[cité 2010 sept 8]

28. vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, Birnbaum LS, Crain DA, Eriksen M, Farabollini F, Guillette LJ, Hauser R, Heindel JJ, Ho S-M, Hunt PA, Iguchi T, Jobling S, Kanno J, Keri RA, Knudsen KE, Laufer H, LeBlanc GA, Marcus M, McLachlan JA, Myers JP, Nadal A, Newbold RR, Olea N, Prins GS, Richter CA, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM, Talsness CE, Vandenbergh JG, Vandenberg LN, Walser-Kuntz DR, Watson CS, Welshons WV, Wetherill Y, Zoeller RT. Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. Reprod. Toxicol 2007 sept;24(2):131-138.[cité 2010 déc 17]

Annexe 3 : Proposition de fiches simplifiées à l'usage des patients, des parents, des femmes enceintes, concernant les phtalates.

Que sont les phtalates ?	Produits chimiques issus de l'**industrie du plastique**, utilisés surtout comme plastifiants du PVC, ils confèrent élasticité et flexibilité aux objets en PVC.
Faut-il s'inquiéter ?	Les phtalates sont des **perturbateurs endocriniens**, c'est-à-dire des composés capables de perturber le fonctionnement et la régulation du système hormonal qui peuvent avoir des conséquences néfastes sur la santé, notamment sur la fonction de reproduction.
Les sources : où les trouve-t-on ?	Pratiquement dans tous les **produits en PVC** dont des dispositifs médicaux, des objets d'usage courant (jouets, rideaux de douche, couches, chaussures, imperméables), des emballages alimentaires, des matériaux de construction (revêtements plastifiés), mais aussi des cosmétiques.
Données animales	Toxicité démontrée sur la reproduction de certains phtalates dont le DEHP (baisse de fertilité, malformations de l'appareil reproducteur dans les deux sexes, retard pubertaire), interaction avec le système immunitaire.
Données humaines	Données insuffisantes mais il semble exister des perturbations de la reproduction, de certaines hormones, un lien avec l'asthme et les allergies, et le risque cardiovasculaire.
Est-on exposé ?	Oui, les études de contamination démontrent que la contamination de la population est généralisée, et que les enfants sont plus exposés que les adultes.
Y a-t-il un risque pour la santé ?	Oui. Les niveaux d'exposition de la population approchent les niveaux recommandés et les doses induisant des effets dans les études chez les animaux ou sur les cellules humaines. La recherche se poursuit néanmoins pour confirmer ces données. De plus, nous sommes soumis à une **polyexposition** : nous ne sommes pas exposés à un seul perturbateur endocrinien, mais sans doute à plusieurs centaines (pesticides, PCB, phyto-œstrogènes...), qui agissent ensemble c'est l'**effet cocktail**.
Périodes à risque et périodes de précaution particulière	La sensibilité à ces toxiques est variable tout au long de la vie, mais elle est plus importante chez l'enfant, à tous les stades de son développement, jusqu'à la puberté. Il est donc important d'être plus vigilant au cours de la grossesse (pour protéger le fœtus), dans l'enfance, notamment chez les nourrissons, et à la puberté. *Groupe à risque particulier* : prématurés hospitalisés en néonatologie et recevant une multitude de soins à l'aide de dispositifs médicaux en PVC.
Comment diminuer l'exposition aux phtalates : conseils pratiques	Diminuer l'ingestion et l'inhalation : jouets sans phtalates (labels) mais attention aux alternatives (préférer les matières naturelles brutes plutôt que le PVC), aération des jouets en PVC pour augmenter théoriquement l'évaporation des phtalates, éviter les matériaux de construction en PVC, limiter les aliments conditionnés dans du plastique quand cela est possible, passer souvent l'aspirateur pour diminuer la présence de poussières contaminées. Diminuer la contamination par voie cutanée : limiter l'usage de cosmétiques superflus chez la femme enceinte et les parents en contact direct avec leur nourrisson, limiter l'usage pour l'enfant de cosmétiques parfumés (lingettes, parfums), utiliser des cosmétiques sans phtalates (labels).
Réglementation existante	L'utilisation de certains phtalates est limitée par la réglementation. Depuis 2004, le DEHP, le BBP et le DBP sont interdits dans la composition des jouets et articles de puériculture pour enfants de moins de 3 ans, et le DIBP, le DOP et le DINP sont interdits dans les articles susceptibles d'être mis en bouche. L'Union Européenne a récemment décidé d'interdire complètement le DEHP, le BBP et le DBP d'ici 2014-2015.

BBP : Benzylbutyle phtalate, **DBP** : dibutyle phtalate, **DEHP** : di-2-éthylhexyle phtalate, **DEP** : diéthyle phtalate, **DINP** : di-isononyl phtalate, **DIBP** : di-isodécyle phtalate, **DOP** : di-n-octyle phtalate, **PCB** : polychlorobiphényle, **PVC** : polychlorure de vinyle

Pour plus d'information :
http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/044000234/index.shtml
http:www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php
http://reseau-environnement-sante.fr/
http://www.projetnesting.fr/

Annexe 4 : Proposition de fiches simplifiées à l'usage des patients, des parents, des femmes enceintes, concernant le bisphénol A.

Qu'est-ce que le bisphénol A (BPA) ?	Produits chimiques issus de l'industrie du plastique, utilisés surtout dans la fabrication du **polycarbonate** (PC, plastiques durs et résistants) et des **résines époxy** (revêtement de boîtes de conserve et canettes).
Faut-il s'inquiéter ?	Le BPA est un **perturbateur endocrinien**, c'est-à-dire un composé capable de perturber le fonctionnement du système hormonal, qui peuvent avoir des conséquences néfastes sur la santé, notamment sur la fonction de reproduction. La sensibilité à ce toxique est variable au cours de la vie, elle est plus importante au cours du développement : chez le fœtus, chez le nourrisson et l'enfant, à la puberté.
Les sources : où les trouve-t-on ?	Canettes et boîtes de conserve, emballages alimentaires, plats pour micro-onde, biberons, vaisselle en PC.
Données animales	Toxicité démontrée sur la reproduction à des doses faibles, perturbations de la thyroïde, du système immunitaire, augmentation du risque de certains cancers, de l'obésité, effets sur le cerveau et les troubles du comportement.
Données humaines	Données insuffisantes mais il semble exister un lien entre exposition et anomalies de l'appareil reproducteur de la femme, des perturbations des hormones thyroïdiennes, un risque cardiovasculaire augmenté, des perturbations du comportement de l'enfant.
Est-on exposé ?	Oui, les études de contamination démontrent que la contamination de la population est généralisée, et que les enfants sont plus exposés que les adultes.
Y a-t-il un risque pour la santé ?	Oui. Les niveaux d'exposition de la population sont supérieures aux doses induisant des effets dans les études chez les animaux ou sur les cellules humaines (c'est ce qu'on appelle les effets à **faibles doses**). La recherche se poursuit néanmoins pour confirmer ces données. De plus, nous sommes soumis à une **polyexposition** : nous ne sommes pas exposés à un seul perturbateur endocrinien, mais sans doute à plusieurs centaines (pesticides, PCB, phyto-œstrogènes...), qui agissent ensemble, c'est l'**effet cocktail**.
Périodes à risque et périodes de précaution particulière	La sensibilité à ces toxiques est variable au cours de la vie, elle est plus importante au cours du développement : chez le **fœtus**, chez le **nourrisson** et **l'enfant**, à la **puberté**. Il est donc important d'être plus vigilant au cours de la grossesse et dans l'enfance, notamment chez les bébés, et chez l'adolescent.
Comment diminuer l'exposition au bisphénol A : conseils pratiques	Diminuer l'ingestion et l'inhalation : éviter les emballages alimentaires en PC, les conserves, la vaisselle et les biberons en PC (préférer les biberons en verre), chez les petits enfants surtout. Éviter de réchauffer les aliments dans des plats en PC, diminuer l'utilisation des films en plastique sur les aliments, passer l'aspirateur régulièrement pour diminuer les poussières.
Réglementation existante	La fabrication des biberons contenant du BPA est interdite en Europe depuis le 1er mars 2011, et leur importation le sera dès juin 2011. Pour l'instant, l'Afssa ne juge pas nécessaire d'agir davantage en matière de BPA.

BBP : Benzylbutyle phtalate, **DBP :** dibutyle phtalate, **DEHP :** di-2-éthylhexyle phtalate, **DEP** : diéthyle phtalate, **DINP :** di-isononyl phtalate, **DIBP** : di-isodécyle phtalate, **DOP** : di-n-octyle phtalate, **PC :** polycarbonate, **PCB :** polychlorobiphényle, **PVC :** polychlorure de vinyle

Pour plus d'information :
http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/044000234/index.shtml
http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/challenge-defi/batch-lot-2/bisphenol-a/index-fra.php
http://www.efsa.europa.eu/fr/ceftopics/topic/bisphenol.htm
http://reseau-environnement-sante.fr/
http://www.projetnesting.fr/

RESUMÉ DE LA THÈSE :

CONTEXTE : Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des composés susceptibles d'affecter le fonctionnement du système endocrinien d'un organisme. Leur présence généralisée dans l'environnement suscite l'inquiétude des scientifiques depuis plus de vingt ans.
OBJECTIF : L'objectif est de dresser un état des lieux des connaissances scientifiques sur les risques pour la santé que représentent les PE dans l'environnement de l'enfant et l'adolescent, dont le développement constitue une période sensible aux perturbations hormonales.
MÉTHODE : Une revue de la littérature scientifique a été réalisée. Les sources des grands groupes de PE ont été décrites, puis deux exemples développés : phtalates et bisphénol A (BPA), produits chimiques très répandus, devenus emblématiques. Le document présente leurs expositions environnementales, les effets connus chez les animaux, et les données qui existent pour l'espèce humaine. Les populations à risque ont été identifiées, et une évaluation du risque pour la santé a été réalisée. Enfin, la réglementation actuelle, les mesures de prévention existantes et les nouveaux défis de la recherche sont présentés.
RÉSULTATS : Les phtalates sont présents dans de nombreux produits en PVC, le BPA dans les boîtes de conserve et objets en polycarbonate. Ces composés se retrouvent principalement dans l'alimentation, l'air et la poussières intérieurs ; si toute la population est exposée, les enfants le sont davantage. Les études animales ont largement démontré leurs effets négatifs, notamment sur la reproduction ; les données humaines également indiquent une toxicité sur la reproduction ainsi que d'autres perturbations qui interviennent lors de fenêtres sensibles du développement, définissant ainsi des groupes à risque. Des fiches à l'usage des médecins sont proposées pour permettre la diffusion de l'information aux professionnels de santé, afin qu'ils puissent répondre aux interrogations de leurs patients et prévenir l'exposition à ces composés.

TITRE EN ANGLAIS :
ENDOCRINE DIRSUPTOR CHEMICALS IN THE ENVIRONMENT OF YOUNG PEOPLE, AND THE RISKS TO HUMAN HEALTH.
The Phthalates and Bisphenol A example.

THESE : MÉDECINE GÉNÉRALE – 2011

MOTS CLEFS : Perturbateurs endocriniens, Système endocrine, Acides phtaliques, Phtalate de diéthylhexyle, Bisphénol A.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :
UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY-1
Faculté de médecine de Nancy
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex