



Paris, le 19 Septembre 2011

Monsieur Dominique Maraninchi
Directeur Général
AFSSAPS
143/147, bd Anatole France
F-93285 Saint-Denis cedex

Objet : Les perturbateurs endocriniens (PE) dans les cosmétiques telles que les crèmes solaires représentent un risque pour l'adulte, mais aussi pour l'enfant.

Monsieur le Directeur Général,

Nous saluons les deux décisions récentes de l'AFSSAPS : l'interdiction du camphre de 3-benzylidène du 24 août 2011, et l'avis défavorable du 8 juillet 2011 émis sur l'utilisation du benzophénone-3 (BP3) en tant que filtre UV dans les produits cosmétiques chez les enfants jusqu'à l'âge de dix ans, ce dernier faisant suite à la saisine de la Ministre de la Santé sur la part du risque attribuable aux substances cosmétiques reprotoxiques et/ou perturbateurs endocriniens.

Cependant, il nous semble que, concernant le BP3, l'AFSSAPS aurait du prononcer une mesure d'interdiction et de retrait, à l'instar du camphre de 3-benzylidène, pour les produits cosmétiques enfants, sans attendre une décision à l'échelle européenne, plutôt qu'une simple recommandation aux opérateurs économiques. Dans une logique de précaution, cette recommandation devrait plutôt couvrir les autres usages du BP3 chez l'adulte pour inciter le marché à identifier des substituts plus sûrs et renforcer l'objectif de prévention de l'exposition infantile qui peut découler d'une exposition in-utero ou environnementale.

Dans ce cadre, nous nous permettons de vous apporter les faits présentés dans la note ci-jointe afin d'envisager l'élargissement de l'interdiction aux autres perturbateurs endocriniens présents dans les crèmes solaires ainsi que dans l'ensemble des cosmétiques, comme les parabènes en commençant par les cosmétiques bébés. La liste SIN dressée par les ONG européennes de protection de la santé et de l'environnement identifie ainsi plusieurs autres PE courants en cosmétologie sur lesquels nous demandons à l'AFSSAPS d'agir.

Nous vous prions d'agréer Monsieur le Directeur, l'expression de nos sentiments dévoués à la cause de la santé environnementale.

André Cicolella
Porte-parole du Réseau Environnement Santé

Ci-joint :

- Synthèse du Réseau Environnement Santé datée du 5 septembre 2011 : *Les perturbateurs endocriniens (PE) dans les crèmes solaires représentent un risque pour l'adulte, mais aussi pour l'enfant.*
- Liste SIN des substances chimiques dangereuses prioritaires pour les ONG européennes.

Synthèse

Les perturbateurs endocriniens (PE) dans les crèmes solaires représentent un risque pour l'adulte, mais aussi pour l'enfant.

L'attention a commencé à être attirée sur les risques liés aux PE dans les filtres anti UV à la suite de la publication en 2001 d'un article de chercheurs de l'Institut de Pharmacologie et de Toxicologie de l'Université de Zürich (Schlumpf, 2001).

Cette étude montrait que 5 substances sur les 6 testées induisaient une réponse positive sur le test classique de détection de l'activité oestrogénique (sur cellules humaines de cancer du sein MCF-7) à des concentrations relativement faibles (de l'ordre du μM ou micromolaire). Ces substances, dont l'utilisation est très fréquente non seulement dans les crèmes solaires, mais aussi dans les produits anti-âge, les baumes à lèvres ou les crèmes hydratantes, étaient les suivantes : benzophénone-3 (BP3) appelée aussi oxybenzone, homosalate (HMS), 4-méthyl-benzylidène camphre (4-MBC), octyl-méthoxycinnamate (OMC), and octyl-diméthyl-PABA (OD-PABA). La 6^{ème} le butyl-méthoxydibenzoylméthane (B-MDM) était inactive.

Le 2nd test classique, dit utéro-trophique (il mesure la croissance du poids de l'utérus chez le rongeur après intoxication par voie orale) était positif : nettement pour 2 de ces substances (4-MBC et OMC), plus faiblement pour BP3 et négatif pour les 3 autres. Le même phénomène était observé après application de 4-MBC sur la peau des rats.

Ces résultats ont été complétés par la même équipe, notamment en regardant les conséquences de l'exposition parentale sur la descendance (Schlumpf, 2004, 2008) :

- Effets oestrogéniques (Cellules MCF-7) pour 8 substances sur 9 : benzophénone 1, 2 et 3 (BP1, BP2, BP3), 3-BC, 4-MBC, HMS, OD-PABA, OMC. Aucun effet avec B-MDM.
- Effets anti-androgéniques pour 2/9 (Cellules MDA) : BP3 et HMS
- Augmentation du poids de l'utérus pour 6 substances sur 9 : BP1, BP2, BP3, 3-BC, 4-MBC, OMC.
- 4-MBC et 3-BC retardent l'âge de la puberté chez les mâles et affectent le poids des organes de la reproduction dans la descendance mâle et femelle.

D'autres équipes ont confirmé ces résultats notamment en montrant des effets additifs (Henneweer, 2005), dont au moins une équipe travaillant pour l'industrie chimique (pour le 4-MBC, Tinwell, 2002).

La toute dernière étude de l'équipe suisse (Faass, 2009) est particulièrement intéressante. 2 substances (4-MBC et 3-BC) ont été testées. La première a été détectée dans le lait de la femme, ce qui conduit évidemment à s'interroger sur les risques pour l'enfant, consécutifs à cette exposition maternelle. Le protocole était le suivant : les 2 substances étaient administrées à des rats dans la nourriture des parents avant accouplement, pendant la gestation et pendant la lactation, ainsi qu'à leurs descendants jusqu'à l'âge adulte. Le comportement sexuel des rats femelles a été ensuite observé. Les 2 substances diminuent les comportements de préparation à l'accouplement et augmente le rejet des mâles. Le cycle menstruel n'était pas affecté par 4-MBC, mais par 3-BC. Des modifications de l'expression des gènes impliqués dans le comportement sexuel des femelles ont pu être mises en évidence. Ces effets surviennent à des concentrations proches de celles mesurées dans le lait maternel humain.

Deux études américaines récentes menées par un laboratoire des CDC (Centers for Disease Control) auprès de 2517 personnes âgées de plus de 6 ans montrent une imprégnation de quasiment toute la population américaine à une de ces substances, le BP3 : 96,8 % des échantillons d'urine contenaient en effet du BP3 (Calafat 2008). Les femmes étaient environ 2 fois plus exposées que les hommes. Plus curieusement, les Blancs (non Hispaniques) étaient 2 fois plus imprégnés que les Mexicains et 3 fois plus que les Noirs.

La même équipe a mis en évidence une imprégnation des prématurés (Calafat, 2009). Le taux était plus faible que celui des enfants mesurés par ailleurs, mais BP3 était cependant trouvé dans presque tous les échantillons. Cette étude montre par ailleurs une imprégnation plus élevée que la moyenne chez cette population pour d'autres perturbateurs endocriniens connus comme le BPA ou les phtalates.

La question se pose en effet de savoir quel est l'impact non seulement spécifiquement de ces substances présentes dans les crèmes solaires, mais du cocktail de perturbateurs endocriniens qui imprègnent aujourd'hui l'espèce humaine sur toute la planète. Autre question montante qui en découle : ces substances sont retrouvées dans l'environnement, notamment dans l'eau, mais aussi dans les poissons. Avec quelles conséquences ?

Il n'y a pour l'instant pas de preuve épidémiologique chez l'homme, mais cette preuve semble difficile, si ce n'est impossible, à obtenir. D'une part, quasiment toute la population est imprégnée (nous disposons des données américaines, mais il serait souhaitable d'avoir des données françaises), d'autre part, cela supposerait d'attendre plusieurs décennies pour pouvoir évaluer les effets, comme par exemple le cancer du sein, ce que suggèrent les effets oestrogéniques de ces substances. C'est éthiquement inacceptable. Le principe de précaution a justement été élaboré pour gérer ce type de situation en cas de « risques graves et irréversibles ». Des risques de cancers, des atteintes de la reproduction, des atteintes transgénérationnelles, la quasi-totalité de la population concernée...on est bien dans le cas de « risques graves et irréversibles ».

Il est donc préférable d'éviter d'exposer toute la population à ce type de substances. Les essais faits par l'ONG américaine Environmental Working Group montrent que des produits de substitution existent qui répondent à la fois aux exigences de protection contre les UV et d'absence d'impact sanitaire.

Résumés des articles cités :

Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W. In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. Environ Health Perspect. 2001 Mar;109(3):239-44. Erratum in: Environ Health Perspect. 2001 Nov;109(11):A517. Comment in: Environ Health Perspect. 2001 Nov;109(11):A517.

Institute of Pharmacology and Toxicology, University of Zurich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zurich, Switzerland. schlumpm@pharma.unizh.ch

Ultraviolet (UV) screens are increasingly used as a result of growing concern about UV radiation and skin cancer; they are also added to cosmetics and other products for light stability. Recent data on bioaccumulation in wildlife and humans point to a need for in-depth analyses of systemic toxicology, in particular with respect to reproduction and ontogeny. We examined six frequently used UVA and UVB screens for estrogenicity in vitro and in vivo. In MCF-7 breast cancer cells, five out of six chemicals, that is, benzophenone-3 (BP3), homosalate (HMS), 4-methyl-benzylidene camphor (4-MBC), octyl-methoxycinnamate (OMC), and octyl-dimethyl-PABA (OD-PABA), increased cell proliferation with median effective concentrations (EC(50)) values between 1.56 and 3.73 microM, whereas butyl-methoxydibenzoylmethane (B-MDM) was inactive. Further evidence for estrogenic activity was the induction of pS2 protein in MCF-7 cells and the blockade of the proliferative effect of 4-MBC by the estrogen antagonist ICI 162,780. In the uterotrophic assay using immature Long-Evans rats that received the chemicals for 4 days in powdered feed, uterine weight was dose-dependently increased by 4-MBC (ED(50) 309 mg/kg/day), OMC (ED(50) 935 mg/kg/day), and weakly by BP3 (active at 1,525 mg/kg/day). Three compounds were inactive by the oral route in the doses tested. Dermal application of 4-MBC to immature hairless (hr/hr) rats also increased uterine weight at concentrations of 5 and 7.5% in olive oil. Our findings indicate that UV screens should be tested for endocrine activity, in view of possible long-term effects in humans and wildlife.

Schlumpf M, Schmid P, Durrer S, Conscience M, Maerkel K, Henseler M, Gruetter M, Herzog I, Reolon S, Ceccatelli R, Faass O, Stutz E, Jarry H, Wuttke W, Lichtensteiger W. Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters--an update. Toxicology. 2004 Dec 1;205(1-2):113-22.

Institute of Pharmacology and Toxicology, University of Zurich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zurich, Switzerland. schlumpm@pharam.unizh.ch

UV filters represent a new class of endocrine active chemicals. In vitro, 8/9 chemicals showed estrogenic (MCF-7 cells), and 2/9 antiandrogenic activity (MDA-kb2 cells). Six/nine filters (benzophenone (Bp)-1, BP2, BP3, 3-benzylidene camphor (3-BC), 4-methylbenzylidene camphor (4-MBC), octyl-methoxycinnamate (OMC)) increased uterine weight in immature rats. 3-Benzylidene camphor and 4-MBC displaced 16alpha125I-estradiol from human estrogen receptor (ER)beta, not ERalpha. Developmental toxicity of 4-MBC (0.7-47 mg/kg body weight/day) and 3-BC (0.24-7 mg/kg), administered in chow was investigated in Long Evans (LE) rats. Weight gain of pregnant rats was reduced only by 3-BC, early postnatal survival rate and thymus weight by both compounds at higher doses. 4-Methylbenzylidene camphor and 3-BC delayed male puberty, and dose-dependently affected reproductive organ weights of adult male and female F1 offspring, with partly different effect patterns. Thyroid weight was increased by higher 4-MBC doses. Tissue-specific changes in mRNA levels of estrogen-regulated genes in prostate, uterus and brain regions, determined by real-time PCR, and in their response to acute estradiol challenge in adult gonadectomized offspring were observed. Lowest effective doses were 0.24 mg/kg/day for 3-BC and 7 mg/kg/day for 4-MBC. Fat tissue levels at 7 mg/kg 4-MBC (GC-MS) approached the range of UV filters in fish (Nagtegaal et al., 1997; Balmer et al., 2004).

Tinwell H, Lefevre PA, Moffat GJ, Burns A, Odum J, Spurway TD, Orphanides G, Ashby J. Confirmation of uterotrophic activity of 3-(4-methylbenzylidene)camphor in the immature rat. Environ Health Perspect. 2002 May;110(5):533-6.

Syngenta Central Toxicology Laboratory, Cheshire, United Kingdom.

In this study we found that the ultraviolet sunscreen component 3-(4-methylbenzylidene)camphor (4MBC) is uterotrophic in immature rats when administered by either subcutaneous injection or oral gavage. These data confirm earlier reports of uterotrophic activity for this agent when administered to immature rats in the diet or by whole-body immersion; however, they are in contrast to negative unpublished immature rat uterotrophic assay results. Data also indicate that 4MBC binds to isolated rat uterine estrogen receptors and shows activity in a human estrogen receptor yeast transactivation assay; however, we considered both of these effects equivocal. In this study, we confirmed the original observation that 4MBC was active as a mitogen to MCF-7 breast cancer cells. We evaluated and discounted the possibility that the estrogenic activity of 4MBC is related to its bulky camphor group, which is of similar molecular dimensions to that of the weak estrogen kepone. Uncertainty remains regarding the mechanism of the uterotrophic activity of 4MBC.

Schlumpf M, Durrer S, Faass O, Ehnes C, Fuetsch M, Gaille C, Henseler M, Hofkamp L, Maerkel K, Reolon S, Timms B, Tresguerres JA, Lichtensteiger W. Developmental toxicity of UV filters and environmental exposure: a review. Int J Androl. 2008 Apr;31(2):144-51.

*GREEN Tox and Institute of Anatomy, University of Zurich, Zurich, Switzerland.
margret.schlumpf@access.uzh.ch*

Several ultraviolet (UV) filters exhibit estrogenic, some also anti-androgenic activity. They are present in waste water treatment plants, surface waters and biosphere including human milk, suggesting potential exposure during development. Developmental toxicity was studied in rats for the UV filters 4-methylbenzylidene camphor (4-MBC, 0.7, 7, 24, 47 mg/kg/day) and 3-benzylidene camphor (3-BC, 0.07, 0.24, 0.7, 2.4, 7 mg/kg/day) administered in chow to the parent generation before mating, during pregnancy and lactation, and to the offspring until adulthood. Neonates exhibited enhanced prostate growth after 4-MBC and altered uterine gene expression after both chemicals. 4-MBC and 3-BC delayed male puberty and affected reproductive organ weights of adult offspring. Effects on the thyroid axis were also noted. Expression and oestrogen sensitivity of oestrogen-regulated genes and nuclear receptor coregulator levels were altered at mRNA and protein levels in adult uterus, prostate and brain regions involved in gonadal control and sexual behaviour. Female sexual behaviour was impaired by both filters; 3-benzylidene camphor caused irregular cycles. Classical endpoints exhibited lowest observed adverse effect levels (LOAELs) and no observed adverse effect levels (NOAELs) of 7/0.7 mg/kg for 4-MBC and 0.24/0.07 mg/kg for 3-BC. Molecular endpoints were affected by the lowest doses studied. Our data indicate that the potential risk posed by endocrine active UV filters warrants further investigations.

Heneweer M, Muusse M, van den Berg M, Sanderson JT. Additive estrogenic effects of mixtures of frequently used UV filters on pS2-gene transcription in MCF-7 cells. Toxicol Appl Pharmacol. 2005 Oct 15;208(2):170-7.

Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University, PO Box 80176, 3508 TD Utrecht, The Netherlands. M.Heneweer@iras.uu.nl

In order to protect consumers from ultraviolet (UV) radiation and enhance light stability of the product, three to eight UV filters are usually added to consumer sunscreen products. High lipophilicity of the UV filters has been shown to cause bioaccumulation in fish and humans, leading to environmental levels of UV filters that are similar to those of PCBs and DDT. In this paper, estrogen-regulated pS2 gene transcription in the human mammary tumor cell line MCF-7 was used as a

measure of estrogenicity of four individual UV filters. Since humans are exposed to more than one UV filter at a time, an equipotent binary mixture of 2-hydroxy-4-methoxy-benzophenone (BP3) and its metabolite 2,4-dihydroxy benzophenone (BP1), as well as an equipotent multi-component mixture of BP1, BP3, octyl methoxy cinnamate (OMC) and 3-(4-methylbenzylidene) camphor (4-MBC), were also evaluated for their ability to induce pS2 gene transcription in order to examine additivity. An estrogen receptor-mediated mechanism of action was expected for all UV filters. Therefore, our null-hypothesis was that combined estrogenic responses, measured as increased pS2 gene transcription in MCF-7 cells after exposure to mixtures of UV filters, are additive, according to a concentration-addition model. Not all UV filters produced a full concentration-response curve within the concentration range tested (100 nM-1 microM). Therefore, instead of using EC50 values for comparison, the concentration at which each compound caused a 50% increase of basal pS2 gene transcription was defined as the C50 value for that compound and used to calculate relative potencies. For comparison, the EC50 value of a compound is the concentration at which the compound elicits an effect that is 50% of its maximal effect. Individual UV filters increased pS2 gene transcription concentration-dependently with C50 values of 0.12 microM, 0.5 microM, 1.9 microM, and 1.0 microM for BP1, BP3, 4-MBC and OMC, respectively. Estradiol (E2) had a C50 value of 4.8 pM. Experiments with equipotent mixtures all supported our null hypothesis that mixtures of UV filters act additively to activate the estrogen receptor (ER). In view of our results and observed plasma levels it cannot be excluded that daily exposure to sunscreen formulations may have estrogenic effects in humans.

Schlumpf M, Durrer S, Faass O, Ehnes C, Fuetsch M, Gaille C, Henseler M, Hofkamp L, Maerkel K, Reolon S, Timms B, Tresguerres JA, Lichtensteiger W. Developmental toxicity of UV filters and environmental exposure: a review. *Int J Androl.* 2008 Apr;31(2):144-51.

*GREEN Tox and Institute of Anatomy, University of Zurich, Zurich, Switzerland.
margret.schlumpf@access.uzh.ch*

Several ultraviolet (UV) filters exhibit estrogenic, some also anti-androgenic activity. They are present in waste water treatment plants, surface waters and biosphere including human milk, suggesting potential exposure during development. Developmental toxicity was studied in rats for the UV filters 4-methylbenzylidene camphor (4-MBC, 0.7, 7, 24, 47 mg/kg/day) and 3-benzylidene camphor (3-BC, 0.07, 0.24, 0.7, 2.4, 7 mg/kg/day) administered in chow to the parent generation before mating, during pregnancy and lactation, and to the offspring until adulthood. Neonates exhibited enhanced prostate growth after 4-MBC and altered uterine gene expression after both chemicals. 4-MBC and 3-BC delayed male puberty and affected reproductive organ weights of adult offspring. Effects on the thyroid axis were also noted. Expression and oestrogen sensitivity of oestrogen-regulated genes and nuclear receptor coregulator levels were altered at mRNA and protein levels in adult uterus, prostate and brain regions involved in gonadal control and sexual behaviour. Female sexual behaviour was impaired by both filters; 3-benzylidene camphor caused irregular cycles. Classical endpoints exhibited lowest observed adverse effect levels (LOAELs) and no observed adverse effect levels (NOAELs) of 7/0.7 mg/kg for 4-MBC and 0.24/0.07 mg/kg for 3-BC. Molecular endpoints were affected by the lowest doses studied. Our data indicate that the potential risk posed by endocrine active UV filters warrants further investigations.

Faass O, Schlumpf M, Reolon S, Henseler M, Maerkel K, Durrer S, Lichtensteiger W. Female sexual behavior, estrous cycle and gene expression in sexually dimorphic brain regions after pre- and postnatal exposure to endocrine active UV filters. *Neurotoxicology.* 2009 Mar;30(2):249-60.

GREEN Tox and Institute of Anatomy, University of Zurich, Zurich, Switzerland.

The developing female brain represents a potential target for estrogenic environmental chemicals because it depends on estrogen but is exposed to low endogenous estrogen levels, thus facilitating competition by exogenous estrogen receptor (ER) agonists. We investigated effects of two estrogenic

UV filters, 4-methylbenzylidene camphor (4-MBC) and 3-benzylidene camphor (3-BC). 4-MBC has been detected in human milk, indicating potential exposure of fetus and infant. The two chemicals were administered in chow to rats of the parent generation before mating, during pregnancy and lactation, and to their offspring until adulthood. Female sexual behavior was recorded on videotape in adult female offspring on proestrus evening at the beginning of the dark phase. 4-MBC (7 and 24mg/kg bw/day) and 3-BC (2.4 and 7mg/kg bw/day) reduced proceptive behavior (jump and ear wiggling) and receptive behavior (lordosis quotient), and increased rejection behavior towards the male. Estrous cycles were not affected by 4-MBC but disturbed by 3-BC. mRNAs encoding for genes involved in female sexual behavior, ERalpha, ERbeta, progesterone receptor (PR) and steroid receptor coactivator-1 (SRC-1), were measured by real-time RT-PCR in ventromedial hypothalamic nucleus (VMH) and medial preoptic area of adult male and female offspring (studied in diestrus) after pre- and postnatal exposure to 3-BC (0.24, 0.7, 2.4 and 7mg/kg bw/day). Gene expression was affected in a sex- and region-specific manner. PR mRNA in female VMH was reduced to male levels at dose levels of 2.4 and 7mg/kg bw/day 3-BC. Our data demonstrate that female sexual behavior represents a sensitive target of endocrine disrupters and point to an involvement of PR in VMH.

Calafat AM, Wong LY, Ye X, Reidy JA, Needham LL. Concentrations of the sunscreen agent benzophenone-3 in residents of the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003--2004. Environ Health Perspect. 2008 Jul;116(7):893-7.

Division of Laboratory Sciences, National Center for Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia 30341, USA. Acalafat@cdc.gov

BACKGROUND: The capability of benzophenone-3 (BP3) to absorb and dissipate ultraviolet radiation facilitates its use as a sunscreen agent. BP3 has other uses in many consumer products (e.g., as fragrance and flavor enhancer, photoinitiator, ultraviolet curing agent, polymerization inhibitor). **OBJECTIVES:** Our goal was to assess exposure to BP3 in a representative sample of the U.S. general population > or = 6 years of age. **METHODS:** Using automated solid-phase extraction coupled to high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, we analyzed 2,517 urine samples collected as part of the 2003--2004 National Health and Nutrition Examination Survey. **RESULTS:** We detected BP3 in 96.8% of the samples. The geometric mean and 95th percentile concentrations were 22.9 microg/L (22.2 microg/g creatinine) and 1,040 microg/L (1,070 microg/g creatinine), respectively. Least-square geometric mean (LSGM) concentrations were significantly higher ($p < \text{or} = 0.04$) for females than for males, regardless of age. LSGM concentrations were significantly higher for non-Hispanic whites than for non-Hispanic blacks ($p < \text{or} = 0.01$), regardless of age. Females were more likely than males [adjusted odds ratio (OR) = 3.5; 95% confidence interval (95% CI), 1.9-6.5], and non-Hispanic whites were more likely than non-Hispanic blacks (adjusted OR = 6.8; 95% CI, 2.9-16.2) to have concentrations above the 95th percentile. **CONCLUSIONS:** Exposure to BP3 was prevalent in the general U.S. population during 2003--2004. Differences by sex and race/ethnicity probably reflect differences in use of personal care products containing BP3.

Calafat AM, Weuve J, Ye X, Jia LT, Hu H, Ringer S, Huttner K, Hauser R. Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. Environ Health Perspect. 2009 Apr;117(4):639-44.

Comment in: Environ Health Perspect. 2009 Apr;117(4):A163.

Division of Laboratory Sciences, National Center for Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia 30341, USA. acalafat@cdc.gov

OBJECTIVE: We previously demonstrated that exposure to polyvinyl chloride plastic medical devices containing di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) was associated with higher urinary concentrations of several DEHP metabolites in 54 premature infants in two neonatal intensive care units than in the general population. For 42 of these infants, we evaluated urinary concentrations of several phenols,

including bisphenol A (BPA), in association with the use of the same medical devices. MEASUREMENTS: We measured the urinary concentrations of free and total (free plus conjugated) species of BPA, triclosan, benzophenone-3, methyl paraben, and propyl paraben. RESULTS: The percentage of BPA present as its conjugated species was > 90% in more than three-quarters of the premature infants. Intensity of use of products containing DEHP was strongly associated with BPA total concentrations but not with any other phenol. Adjusting for institution and sex, BPA total concentrations among infants in the group of high use of DEHP-containing products were 8.75 times as high as among infants in the low use group ($p < 0.0001$). Similarly, after adjusting for sex and DEHP-containing product use category, BPA total concentrations among infants in Institution A were 16.6 times as high as those among infants in Institution B ($p < 0.0001$). CONCLUSION: BPA geometric mean urinary concentration (30.3 microg/L) among premature infants undergoing intensive therapeutic medical interventions was one order of magnitude higher than that among the general population. Conjugated species were the primary urinary metabolites of BPA, suggesting that premature infants have some capacity to metabolize BPA. The differences in exposure to BPA by intensity of use of DEHP-containing medical products highlight the need for further studies to determine the specific source(s) of exposure to BPA.

Les 22 Perturbateurs Endocriniens versés à la liste SIN 2.0

Benzophénone-3, CAS 131-57-7

La benzophénone-3 est couramment utilisée comme filtre UV, ce qui se traduit par la présence de la substance dans l'urine, le lait maternel, les eaux de surface et les poissons.

La benzophénone-3 est un perturbateur endocrinien qui affecte plusieurs systèmes. Elle a un effet oestrogénique ainsi qu'anti-androgénique et anti-progestéronique. Elle affecte le système immunitaire et les hormones thyroïdiennes, les glandes surrénales et l'hypophyse. Certains des effets surviennent à des doses très faibles. Chez l'homme, on a pu établir des corrélations entre des concentrations urinaires élevées de benzophénone-3 pendant la grossesse et une diminution du poids de naissance chez les filles ainsi qu'une augmentation du poids de naissance chez les garçons.

La benzophénone-3 est adsorbée par l'organisme lorsqu'elle est appliquée sur la peau.

Synonymes : BP-3, oxybenzone, 2-Hydroxy-4-méthoxybenzophénone

Benzophénone-1, CAS 131-56-6

La benzophénone-1 est un filtre UV qui peut fonctionner comme un oestrogène faible, alors que son action anti-androgénique est plus importante. Elle a été détectée dans la poussière domestique et les stations d'épuration des eaux usées.

Synonymes : 2,4-dihydroxybenzophénone, resbenzophénone

Benzophénone-2, CAS 131-55-5

La benzophénone-2 est un filtre UV et un perturbateur endocrinien ayant des effets sur plusieurs fonctions endocrines. Elle a un effet oestrogénique ainsi qu'anti-androgénique et affecte les fonctions thyroïdiennes. Elle affecte la fonction immunitaire et le métabolisme. Il a été établi une corrélation entre l'exposition à la benzophénone-2 et une malformation congénitale (hypospadias) dans laquelle l'ouverture de l'urètre se situe sur la face inférieure plutôt qu'au bout de la verge.

Synonymes : BP-2, 2,2', 4,4'-tétrahydroxybenzophénone

4,4'-dihydroxybenzophénone, CAS 611-99-4

La 4,4'-dihydroxybenzophénone est un filtre UV qui a un effet oestrogénique mais agit aussi comme un anti-androgène de manière plus prononcée. Il provoque l'aneuploïdie, une anomalie chromosomique et affecte ainsi la reproduction.

Camphre de 3-benzylidène, CAS 15087-24-8

Le camphre de 3-benzylidène est un filtre UV considéré comme un xénoestrogène puissant. Il a aussi des effets sur le système immunitaire et la fonction cérébrale. Des rats exposés à la substance avant la naissance présentaient un retard de l'apparition de la puberté chez les mâles, un cycle œstral irrégulier et une diminution du poids corporel entre autres effets.

Camphre de 4-méthylbenzylidène, CAS 36861-47-9

Ce composé est considéré comme l'un des filtres UV ayant l'action oestrogénique la plus puissante. C'est également un anti-androgène et il affecte les hormones progestérone et thyroïdienne. Chez le rat, il affecte le comportement reproductif chez les femelles et le développement des testicules chez les descendants mâles des mères exposées. Le camphre de 4- méthylbenzylidène a été retrouvé dans le lait maternel et dans les eaux naturelles, ainsi que chez les poissons sauvages. L'Agence de l'environnement danoise conseille une utilisation restreinte de cette substance pour les enfants de moins de 12 ans.

Synonymes : Camphre de 3-(4-méthyl benzylidène), 4-MBC

Méthoxycinnamate d'éthylhexyle, CAS 5466-77-3

Cette substance a un impact sur plusieurs fonctions endocrines, incluant les oestrogènes, la progestérone et la thyroïde. On a observé chez la descendance de rates exposées au méthoxycinnamate d'octyle pendant la gestation et l'allaitement, une variété de déficits hormonaux et neurologiques, y compris une diminution du nombre de spermatozoïdes et des troubles du comportement et de l'apprentissage. Le méthoxycinnamate d'octyle a été retrouvé dans le lait maternel, dans les eaux naturelles et il s'accumule dans les organismes aquatiques.

Synonymes : Méthoxycinnamate d'octyle 2-éthyle-hexyle-4méthoxycinnamate, Octinoxate, EHMC

Propylparabène, CAS 94-13-3

Le propylparabène est un conservateur utilisé dans les produits de soins personnels. Le propylparabène a des propriétés oestrogéniques et anti-androgéniques et il diminue la production de spermatozoïdes chez les rats mâles. Selon un récent rapport de l'Institut National de l'Alimentation danois, la marge de sécurité est très faible entre le scénario d'exposition maximale au propylparabène et les niveaux déclenchant des effets chez le rat et la souris.

Le propylparabène est très couramment utilisé. Cela se reflète dans les échantillons prélevés chez l'homme et dans l'environnement, la substance étant retrouvée dans 96% des échantillons urinaires chez l'homme. Elle a également été retrouvée dans le lait maternel et dans les cours d'eau.

Synonymes : 4-hydroxybenzoate de propyle, E216

Butylparabène, CAS 94-26-8

Le butylparabène est un conservateur utilisé dans les produits de soins personnels. C'est un des parabènes ayant la plus forte activité oestrogénique et il a aussi des effets sur les hormones thyroïdiennes. On a trouvé des traces de butylparabène dans des échantillons d'urine humaine et de poussière domestique.

Le butylparabène affecte la motilité des spermatozoïdes et leur nombre ainsi que le métabolisme des graisses. On a observé chez des rates gestantes exposées au butylparabène, des concentrations plus élevées de cette substance dans le liquide amniotique et chez le fœtus plutôt que dans le plasma sanguin de la mère, indiquant une bioaccumulation chez le fœtus.

Synonymes : 4-hydroxybenzoate de butyle

Tert-butylhydroxyanisole, BHA, CAS 25013-16-5

Le BHA est principalement utilisé comme antioxydant et conservateur dans les aliments, les emballages alimentaires, les aliments pour animaux, les cosmétiques, le caoutchouc et les produits pétroliers. Le BHA est également couramment utilisé dans les médicaments.

Il a été signalé que le BHA a des effets oestrogéniques ainsi que des effets anti-oestrogéniques. On a observé chez des rats nourris avec du BHA une baisse des niveaux d'hormones testostérone et thyroïdienne et des malformations des spermatozoïdes. Leurs descendants étaient de plus petite taille et avaient un retard de maturation sexuelle et des organes reproducteurs plus petits que la normale. Des effets similaires ont été observés chez le cochon.

Synonymes : Hydroxanisole butylé, E320

Résorcinol, CAS 108-46-3

Le résorcinol est une substance aux nombreuses utilisations. Il est utilisé dans le caoutchouc, les résines et les produits cosmétiques ainsi que dans les produits pharmaceutiques et les colorations pour cheveux. Le résorcinol affecte la glande thyroïde et les hormones thyroïdiennes et a aussi des effets sur le métabolisme du glucose.

Synonymes : résorcine, 1,3-benzènediol

Phtalate de diéthyle (DEP), numéro de CAS 84-66-2

Le phtalate de diéthyle est une substance chimique largement utilisée. Il est utilisé dans les produits en plastique et en cosmétologie comme fixateur de fragrance par exemple. Le phtalate de diéthyle est facilement absorbé par la peau. Il agit comme un œstrogène, et affecte les hormones thyroïdiennes, la formation du squelette et le métabolisme.

Des études montrent que les niveaux de phtalate de diéthyle chez l'homme sont très variables entre les individus et que le parfum est une voie importante d'exposition. La substance a également été retrouvée dans des échantillons d'eau prélevés dans l'environnement. On a pu établir une corrélation entre les niveaux de métabolites de phtalate de diéthyle dans des échantillons d'urine d'origine humaine et la résistance à l'insuline, l'obésité, le développement prématuré des seins ainsi que le cancer du sein.

Phtalate de dihexyle (DHP), numéro de CAS 84-75-3

Le phtalate de dihexyle est utilisé comme plastifiant et peut être présent dans de nombreux produits, tels que les manches d'outils et les revêtements de sol en PVC. Le phtalate de dihexyle affecte les fonctions thyroïdienne et oestrogénique. Il affecte également le système nerveux et la formation osseuse. On a observé chez la descendance mâle de rates ayant été exposées au phtalate de dihexyle pendant la gestation des malformations graves des organes reproducteurs.

Synonymes : Phthalate de di-n-hexyle (DnHP)

Phtalate de dicyclohexyle, (DCHP), numéro de CAS 84-61-7

Le phtalate de dicyclohexyle est un plastifiant aux nombreuses utilisations. On le trouve dans les produits en cellulose et en PVC, les peintures, les encres et les emballages alimentaires. Il a maintes fois été détecté dans la poussière domestique. Le DCHP est un des phtalates ayant les effets oestrogéniques les plus puissants. Il a aussi des effets sur les substances des neurotransmetteurs du cerveau et les hormones thyroïdiennes. Il affecte le métabolisme à de très faibles concentrations. Des rates exposées au DCHP ont donné naissance à des descendants mâles souffrant de graves troubles de la reproduction.

Thirame, CAS 137-26-8

Le thirame est utilisé dans l'industrie pour la fabrication de produits en caoutchouc par exemple. C'est également un biocide utilisé contre les maladies fongiques pour les cultures et comme répulsif pour les

animaux afin d'éviter aux arbres fruitiers d'être broutés par exemple. Le thirame induit un certain nombre d'effets qui perturbent le système endocrinien, en particulier au cours des premières étapes du développement. Il interfère avec la noradrénaline, qui, entre autres effets, affecte une hormone (LH) d'importance pour l'ovulation chez les femelles et retarde l'ovulation. Il affecte également le métabolisme des graisses.

Synonymes : disulfure de tétraméthylthiurame

Zineb, CAS 12122-67-7

Le zineb est utilisé dans les peintures et les traitements de différentes surfaces. Il est également utilisé comme pesticide. Le zineb est hautement toxique pour la reproduction, et il est conseillé aux femmes enceintes de ne pas manipuler cette substance. Il perturbe aussi la fonction thyroïdienne et le développement neurologique. L'exposition professionnelle au zineb est associée à la maladie de Parkinson et à l'irrégularité des cycles de l'oestrus entre autres troubles.

Synonymes : Zinc éthylènebis (dithiocarbamate)

Métam natrium, CAS 137-42-8

Le Métam natrium est utilisé dans les peintures et pour le tannage du cuir. Il est également utilisé comme conservateur et comme microbiocide à large spectre. L'exposition au métam natrium peut causer des troubles du développement et des malformations, il affecte la signalisation du cerveau, le système immunitaire et le comportement. En 1991, il y a eu un important déversement de métam natrium dans la rivière Sacramento aux Etats-Unis. Le déversement a anéanti tout l'écosystème aquatique et a induit des troubles respiratoires et des irritations de la peau chez les riverains.

Synonymes : Métam sodium, Vapam, méthylidithiocarbamate de sodium

Perchloroéthylène, CAS 127-18-4

La principale utilisation du perchloroéthylène est le nettoyage à sec. Les personnes travaillant dans le nettoyage à sec ou vivant à proximité d'un magasin de nettoyage à sec ont souvent des niveaux mesurables de perchloroéthylène dans le sang. Chez des souris gestantes exposées au perchloroéthylène, on a pu constater une diminution du poids de l'utérus et du fœtus, alors que les jeunes mâles exposés ont montré des modifications du comportement de la locomotion. Il a été démontré que le perchloroéthylène affecte le système de signalisation du cerveau avec des effets sur les niveaux d'acétylcholine et les canaux calciques. Des études épidémiologiques menées chez des travailleurs du nettoyage à sec ont trouvé des corrélations entre l'exposition au perchloroéthylène et des troubles neurologiques.

Synonymes : Perc, Tétrachloroéthylène

Ether de méthyle et de butyle tertiaire (MTBE), CAS 1634-04-4

Le MTBE est utilisé comme composant de carburant dans l'essence pour améliorer l'indice d'octane et comme solvant d'extraction. Aux Etats-Unis, les contaminations des eaux souterraines par le MTBE sont épisodiques. Le MTBE est très soluble dans l'eau et difficilement dégradable. Une voie d'exposition plus commune se fait par inhalation au moment du remplissage du réservoir à la station d'essence. La substance, qui a un goût caractéristique et désagréable, est aussi un perturbateur endocrinien. Chez le rat et la souris, il affecte à la fois le système reproducteur du mâle et de la femelle, et cause des troubles de l'apprentissage et de la mémoire.

Quadrosilane, CAS 33204-76-1

Le quadrosilane est utilisé comme graisse de roulement à billes et dans les implants mammaires. Des études animales menées chez plusieurs espèces montrent que c'est un perturbateur endocrinien puissant. Il a des effets anti-androgéniques, ce qui perturbe la formation des spermatozoïdes, et il induit également des effets oestrogéniques qui perturbent la fonction reproductive chez les femelles.

Synonymes : 2,6-cis-diphénylhexaméthylecyclotétrasiloxane

Pentachlorophénol, CAS 87-86-5

Le pentachlorophénol est utilisé principalement pour traiter le bois. C'est un produit biocide. Il est aussi présent dans les colles et les amidons (?) par exemple. Il a été très largement utilisé pendant de nombreuses années et on le retrouve à la fois dans des prélèvements réalisés chez l'homme et dans l'environnement. Dernièrement, son utilisation a diminué en raison des préoccupations liées à ses effets sur la santé et sur l'environnement. Il a été démontré que le pentachlorophénol perturbe la fonction thyroïdienne et interfère également avec les hormones sexuelles, le développement du cerveau et le métabolisme.

4-nitrophénol, CAS 100-02-7

Le 4-nitrophénol est utilisé dans les teintures et dans le traitement du cuir pour l'assombrir. C'est aussi un composant de base pour la fabrication de médicaments et de pesticides et il est émis par la combustion du diesel. Chez le rat, la substance est oestrogénique et anti-androgénique. Il altère les niveaux de plusieurs hormones sexuelles et affecte les organes de reproduction tant chez le mâle que chez la femelle.

Synonymes : p-nitrophénol