

Montreuil, le 26 Juin 2018

DOSSIER DE PRESSE

STRATEGIE NATIONALE PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

*UN OBJECTIF : Réduire l'exposition aux Perturbateurs
Endocriniens*

*IL Y A URGENCE ! L'exemple « Hormones thyroïdiennes,
Nitrates et Phtalates »*



SOMMAIRE

Table des matières

Le Réseau Environnement Santé (RES)	4
Intervention d'André CIOLELLA, Président du Réseau Environnement Santé	5
Intervention de Barbara DEMENEIX, Biologiste et Professeure au Muséum national d'histoire naturelle de Paris.....	5
« Perturbateurs Endocriniens : Une menace mondiale à laquelle il faut apporter une solution »	6
Contacts presse	9
Annexes	10
1. Qu'est-ce qu'une eau potable aujourd'hui ?.....	10
✧ Contexte :	10
✧ Qu'en est-il de la prise en compte de la perturbation endocrinienne dans nos eaux de consommation ?	10
✧ Pesticides et nitrates, quels changements proposés par la Commission Européenne ? Aucun. 12	
✧ Le conditionnement en bonbonnes des eaux de consommation ?	12
✧ Révision de la directive 98/83/CE et préconisation du RES :	13
2. Agir pour éliminer les PE à la source : l'exemple des phtalates.....	14
2.1 Identification des sources d'exposition aux phtalates.....	15
✧ L'alimentation.....	15
✧ Les cosmétiques	15
✧ Les jouets et articles de puériculture	16
✧ Les dispositifs médicaux DM	17
✧ Les médicaments et compléments alimentaires.....	18
✧ L'air intérieur, les poussières, les sols	19
2.2 Les effets des phtalates sur l'Humain	20
3. Les propositions du RES pour la SNPE	21
3.1 Recherche, surveillance, valorisation	21
3.2 Expertise des substances	22
3.3 Réglementation et substitution des perturbateurs endocriniens	22
3.4 Formation et information	23
3.5 Elaboration de lignes directrices pour définir des protocoles de détoxification avant tout traitement dont l'efficacité est diminuée par les PE.....	23

3.6 Définition d'une stratégie de remédiation	23
3.7 Définir un dispositif de financement pérenne de la SNPE.....	24
Documents de Référence : Sources d'exposition aux phtalates	25
1) Alimentation.....	25
2) Cosmétiques	26
3) Dispositifs médicaux :.....	27
4) Médicaments et Compléments Alimentaires.....	33
5) Air intérieur	34
Articles récents sur les effets des phtalates.....	36

Le Réseau Environnement Santé (RES)

Parce que « *notre environnement, c'est notre santé* », le RES créé en 2009, agit pour mettre la santé environnementale au cœur des politiques publiques.

UN CONSTAT, DES REPONSES

Face à l'épidémie de maladies chroniques (maladies cardiovasculaires, cancers, asthme, trouble de la reproduction, troubles du comportement...), agir sur les causes environnementales est aujourd'hui essentiel. **La santé environnementale est la réponse à la crise sanitaire actuelle.**

✧ Réseau d'associations

31 associations nationales et locales regroupant près de 7 000 personnes sont membres de notre réseau. Le RES est une association agréée au titre du Ministère de la Santé et siège à ce titre à France Asso Santé. Le RES se décline également en régions.

✧ Interdiction du Bisphénol A : une campagne victorieuse en France et en Europe

En 2010, la première campagne lancée par le RES a abouti à l'interdiction du Bisphénol A, dans les biberons, en France puis en Europe. Cette molécule est emblématique des Perturbateurs Endocriniens en induisant, principalement, suite à une exposition pendant la grossesse : cancers du sein et de la prostate, diabète, obésité, troubles de la reproduction et du comportement.

✧ Création de la Stratégie Nationale Perturbateurs Endocriniens

Le RES est à l'origine de la Stratégie Nationale Perturbateurs Endocriniens adoptée en 2014, dont le récent rapport de février 2018 des Inspections générales (Santé, Développement durable, Agriculture) a confirmé la pertinence de l'objectif : réduire l'exposition de la population aux PE. L'action du RES a contribué à faire des PE un thème de la dernière campagne présidentielle et à obtenir des engagements du Président de la République de « *faire de la Santé environnementale une priorité* » et « *d'interdire les PE* ».

✧ Campagne « *Villes et Territoires sans Perturbateurs Endocriniens* »

A la suite du 1^{er} colloque européen « *Villes et Territoires sans PE* » (Paris, octobre 2017), une charte est proposée aux collectivités locales pour développer des bonnes pratiques afin de réduire l'exposition aux PE. A la suite de Grande-Synthe et de la Communauté de communes de Cœur d'Ostrevent, de nouvelles villes l'ont signée (Paris, Strasbourg, Saint Jean...) ou vont la signer (Saint-Dié-des Vosges, Abbeville, Tulle, Toulouse, Biarritz, Fontenay-sous-Bois...).

Intervention d'André CIOLELLA, Président du Réseau Environnement Santé



André Ciolella, ancien conseiller scientifique à l'INERIS, enseignant à l'Ecole des Affaires Internationales à Sciences Po Paris, est le président du Réseau Environnement Santé (RES) depuis sa fondation en 2009. Il est l'auteur de *Toxique Planète* (2013), *Cancer du sein : en finir avec l'épidémie* (2016), *Les perturbateurs endocriniens en accusation. Cancer de la prostate et Reproduction masculine* (2018).

Intervention de Barbara DEMENEIX, Biologiste et Professeure au Muséum national d'histoire naturelle de Paris



Barbara Demeneix est une experte internationalement reconnue pour son travail sur le fonctionnement thyroïdien et la perturbation endocrinienne. Elle est l'auteur de plus de 180 publications scientifiques et *Le cerveau endommagé : comment la pollution altère notre intelligence et notre santé mentale* (2017). Ses travaux de recherche lui ont permis d'obtenir de nombreuses récompenses, dont le « Mentoring Award » décerné par la revue *Nature* en 2011 et la Médaille de l'Innovation du CNRS en 2014. Cette même année, elle est également promue Officier de la Légion d'Honneur.

« Perturbateurs Endocriniens : Une menace mondiale à laquelle il faut apporter une solution » ¹

L'exposition aux PE pendant la grossesse peut induire des impacts sanitaires graves chez l'enfant, le futur adulte et même chez ses descendants. Ces effets surviennent à des niveaux d'exposition qui sont ceux de la population aujourd'hui. C'est ce que démontrent plusieurs milliers d'études sur la souris et le rat, publiées au cours des 3 dernières décennies, mais aussi des centaines d'études chez l'humain publiées principalement au cours de la dernière décennie.

Chaque jour qui passe sans rien faire pour les éliminer est donc une journée perdue, un risque transféré aux générations futures !

La Stratégie Nationale Perturbateurs Endocriniens :

Le RES a été à l'origine des premières réglementations concernant les PE : interdiction des biberons au Bisphénol A en 2010 (interdiction étendue ensuite à l'ensemble de l'Union Européenne), interdiction du BPA dans les contenants alimentaires en 2011...mais le problème ne peut pas se résoudre substance par substance, produit par produit. Il y a aujourd'hui plus de 1000 substances considérées comme PE. C'est pourquoi le RES avait demandé et obtenu en 2014 une Stratégie Nationale Perturbateurs Endocriniens avec un objectif : « **REDUIRE L'EXPOSITION DE LA POPULATION** ».

Le président de la République s'est engagé, comme tous les autres candidats, pendant la campagne présidentielle à interdire les PE. Nous y sommes. La prochaine Stratégie Nationale Perturbateurs Endocriniens prévue pour la mi-juillet doit fournir la réponse à la hauteur de l'enjeu. Il faut définir des objectifs ainsi que des moyens réglementaires et financiers.

Le RES fait des propositions (cf Annexes) :

- Développer la recherche pour identifier d'autres PE et pour identifier les causes de la pollution diffuse
- Réexaminer les réglementations en fonction de la spécificité des PE, en tenant compte notamment de l'effet cocktail
- Développer la formation des professionnels de santé et de la petite enfance en priorité, mais plus largement sensibiliser le grand public
- Réduire l'exposition en éliminant à la source les PE, en organisant des collectes de récupération des objets en contenant, en détoxifiant les milieux (sols, sédiments, eau)
- Mettre à disposition des moyens de financements équivalents à ceux mis sur le plan cancer (1, 4 milliard d'euros en 4 ans).

¹ State of the science of endocrine disrupting chemicals – 2012 Organisation Mondiale de la Santé Programme des nations Unies pour l'Environnement WHO-UNEP

Un exemple de l'URGENCE à AGIR : l'impact des PE sur les hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle majeur dans le développement du cerveau au stade fœtal. Un certain nombre de substances chimiques agissent soit sur la synthèse de ces hormones soit en agissant sur leur équilibre. Il est urgent d'agir pour les éliminer :

1) Par la réglementation :

Les nitrates sont des perturbateurs des hormones thyroïdiennes en s'opposant à l'entrée de l'iode dans la thyroïde². La source principale est l'eau. Ils agissent en commun avec les perchlorates, autre polluant de l'eau et les thiocyanates, provenant de l'alimentation. Or la réforme de la directive Eau, actuellement en discussion, continue de reposer sur la base scientifique d'il y a 40 ans, avant la mise en évidence de la perturbation endocrinienne. La norme actuelle ne prend pas en compte cet effet PE et basée sur un effet qui a disparu (méthémoglobinémie du nourrisson).

2) Par l'élimination à la source : le cas des phtalates

En France, les phtalates contaminent 99,6% des femmes enceintes selon l'enquête ELFE. A ce niveau de contamination, ils induisent toutes les grandes maladies chroniques : obésité, cancer du sein, troubles de la reproduction chez la femme et chez l'homme, troubles du comportement comme l'hyperactivité. Récemment, de nombreuses études ont montré qu'ils diminuent les niveaux des hormones T3 ou T4, chez la femme enceinte, mais aussi chez le nourrisson. Pourtant, on les trouve encore dans les médicaments, des dispositifs médicaux, les parfums, l'alimentation infantile, les sols plastifiés, ce qui contamine l'environnement intérieur... autant de sources faciles à éliminer à condition de le vouloir ! La contamination zéro est théoriquement possible, car l'organisme humain les élimine tous les jours. 3 millions de personnes sont sous traitement ; il est nécessaire de se préoccuper des causes environnementales.

² Suh M et al. The effects of perchlorate, nitrate, and thiocyanate on free thyroxine for potentially sensitive subpopulations of the 2001-2002 and 2007-2008 National Health and Nutrition Examination Surveys. J Expo Sci Environ Epidemiol. (2014)

Les objectifs de la stratégie
Nationale sur les Perturbateurs
Endocriniens (SNPE) :
**la réduction de l'exposition
de la population aux
perturbateurs endocriniens**

**Sources d'exposition
& impacts des phtalates**



LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants

(OMS, 2002)

Ces molécules peuvent :

- Imiter
- Bloquer
- Modifier l'action de nos hormones



LES PHTALATES

Fabriquées à raison de 3 millions de tonnes par an dans le monde, ces molécules sont utilisées en tant que plastifiant des PVC pour leur flexibilité. On les retrouve donc dans de nombreux produits de consommations courantes.

Caractéristiques :

- Perturbateurs Endocriniens
- Plusieurs sont classées toxiques pour la reproduction (règlement CLP)
- Retrouvées chez 99,6% des femmes enceintes (cohorte ELFE)
- Pas d'accumulation / élimination rapide du corps
- Contamination quotidienne



IMPACTS SUR LA SANTÉ

Selon l'Endocrine Society l'exposition directe ou pendant la grossesse aux phtalates engendre des problèmes de :

- Prématurité / baisse du poids de naissance
- Problèmes de développement de l'appareil génital
- Reproduction féminine et masculine
- Obésité
- Troubles du comportement / baisse du QI



IMPACTS SUR LES ÉCOSYSTÈMES

Impacts entre autres sur :

- Reproduction des mammifères
- Fertilité des insectes
- Intersexualité des poissons

ELFE : Etude Longitudinale Française
Depuis l'Enfance

OMS : Organisation Mondiale de
la Santé

CLP : Classification, Labelling,
Packaging

Annexes

1. Qu'est-ce qu'une eau potable aujourd'hui ?

✧ Contexte :

Le 1er février 2018, la Commission Européenne (CE) a publié sa proposition de révision de la directive 98/83/CE relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (EDCH), reposant sur 3 principes fondamentaux³ :

- Garantir que la qualité de l'eau potable soit contrôlée selon des normes établies en fonction des preuves scientifiques les plus récentes ;
- Assurer une surveillance, une évaluation et une mise en œuvre efficaces et effectives de la qualité de l'eau ;
- Fournir en temps utile aux consommateurs des informations adéquates et appropriées

Selon la CE « la majorité de la population de l'Union bénéficie déjà d'un très bon accès à une eau potable de haute qualité [...], en partie grâce à la législation de l'UE relative à la qualité de l'eau potable, qui date de plus de 30 ans ». Ce raisonnement repose sur les concepts scientifiques des années 60.

✧ Qu'en est-il de la prise en compte de la perturbation endocrinienne dans nos eaux de consommation ?

La CE a décidé d'inclure dans la refonte de la Directive, sur la base du principe de précaution, trois perturbateurs endocriniens avec les exigences minimales relatives à la valeur paramétrique pour évaluer la qualité des EDCH proposées par l'OMS : le β -œstradiol (1ng/L), nonylphénol (300ng/L) et le bisphénol A (10ng/L).

C'est une avancée, mais l'évolution des connaissances scientifiques doit conduire à repenser plus largement les réglementations concernant l'ensemble des PE, notamment celles qui s'appliquent à l'eau :

- Le **rapport des Inspections Générales** (santé, développement durable et agriculture) sur la Stratégie Nationale Perturbateurs Endocriniens (SNPE) de février 2018, préconise de « *réviser les normes sanitaires élaborées sur la base du paradigme classique de la toxicologie afin de prendre en compte les spécificités d'action des PE* ». ⁴
- Le changement de Paradigme des perturbateurs endocriniens repose selon l'**Endocrine Society** ^{5,6} sur 5 points : effets plus importants pendant des périodes sensibles, effets plus forts aux faibles doses qu'aux fortes doses, effet cocktail, latence entre exposition et survenue de l'effet, effet transgénérationnel

³ « Commission Européenne - COMMUNIQUES DE PRESSE - Communiqué de presse - Une eau potable plus salubre pour tous les Européens », http://europa.eu/rapid/press-release_IP-18-429_fr.htm.

⁴ Patrick Lavarde, Fabienne Bartoli, Pierre Lesteven, Viviane Moquay et François Vedeau, « La stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE) - Rpport CGEDD n° 011609-01, IGAS n°2017-117 et CGAAER n°17103 », décembre 2017.

⁵ Diamanti-Kandarakis E et al., « Endocrine-Disrupting Chemicals An Endocrine Society Scientific Statement » (*Endocrine Reviews*, 2009).

⁶ A. C. Gore et al., « EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals », *Endocrine Reviews*, décembre 2015.

- **L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)** dans sa note du 30 mai 2018⁷ souligne que ces 3 molécules choisies par la CE, ne sont pas représentatives de tous les effets PE, mais uniquement des effets oestrogéniques. Or, d'autres types d'effet PE existent : androgènes, thyroïdiens... En conséquence, l'agence met en avant « *l'importance de la problématique relative à l'exposition aux PE et des fortes préoccupations exprimées sur l'impact sanitaire potentiel de ces composés* » et considère qu' « *il serait utile d'effectuer une détection quantitative des effets PE dans les ressources en eau d'origine superficielle ou souterraines [...] servant à la production d'EDCH, basée non pas sur la recherche des molécules spécifiques mais sur la mesure des effets* » et propose une solution de remplacement : « *Cette détection pourrait être réalisée à l'aide d'un ou plusieurs tests biologiques et/ou biochimiques utilisant une approche in vitro et/ou in vivo.* »
- Le **Haut Comité de Santé Publique (HCSP)** dans son avis du 26 mars 2018⁸ estime que cette proposition est insuffisante : « *l'introduction de ces trois paramètres 17 β œstradiol, nonylphénol et bisphénol A est qualifiée par « principe de précaution » et le choix des molécules est justifié en les considérant comme « éléments de référence car notoirement présentes dans les ressources d'eaux de surface affectées par le traitement des eaux usées et d'autres rejets* ». Le terme « *éléments de référence* » doit-il être interprété comme une notion « *d'indicateurs* » de la présence des dangers à effets PE ? Ce ne peut absolument pas être le cas car la diversité des molécules à effets PE est très vaste et ne cesse de croître et il n'existe pas de molécules indicatrices de cette diversité »
- Le colloque « **Perturbateurs Endocriniens, Eau et Santé : quelles normes pour demain ?** » du 20 mars 2018 organisé par le RES, s'inscrit dans le contexte de la révision de la directive. Il a rassemblé des chercheurs français travaillant actuellement sur le domaine des PE dans l'eau (CNRS, INSERM, DOHAD) des agences (ARS) et conclu par Brune Poirson, secrétaire auprès du ministre d'Etat, ministre de la Transition écologique et solidaire. Les actes⁹ de ce colloque rejoignent la proposition de l'ANSES, de détecter et de suivre les PE dans l'eau par l'utilisation de tests biologiques et/ou biochimiques
- Le **Joint Research Center (JRC)**, a préconisé en 2014 de refonder la réglementation en matière d'eau, en passant d'une approche substance par substance à une approche globale d'indicateurs biologiques. La conclusion du rapport est très claire : il y a « *un besoin urgent de réviser les outils et les paradigmes utilisés pour évaluer les substances chimiques dans l'environnement* »¹⁰. Le JRC a publié le 8 juin¹¹, une prise de position prendre en compte le fait que « *l'exposition combinée à de multiples produits chimiques peut entraîner des effets sur la santé et l'environnement, même si les substances contenues dans le mélanges ne dépassent pas les normes de sécurité [...]* »

⁷ Anses, « NOTE de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relative à une demande d'appui scientifique et technique relatif à la refonte de la Directive 98/83/CE modifiée relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine », 23 mars 2018.

⁸ HCSP, « Refonte de la Directive européenne 98/83 sur l'eau potable. » (Paris : Haut Conseil de la Santé Publique, 26 mars 2018).

⁹ Réseau Environnement Santé, « Actes du colloque "Perturbateurs Endocriniens, eau et santé : Quelles normes pour demain ?" », 20 mars 2018.

¹⁰ Raquel N. Carvalho et al., « Mixtures of Chemical Pollutants at European Legislation Safety Concentrations: How Safe Are They? », septembre 2014.

¹¹ Publications Office of the European Union, « Something from Nothing? : Ensuring the Safety of Chemical Mixtures. », Website, 8 juin 2018.

✧ *Pesticides et nitrates, quels changements proposés par la Commission Européenne ? Aucun*

Les normes sur l'eau concernant les nitrates et les pesticides resteraient inchangées dans le cadre de la révision de la directive 98/83/CE :

- Pour **les nitrates**, la valeur paramétrique reste à 50mg/L d'eau.
 - Cette norme repose sur un effet rare la méthémoglobinémie chez les nourrissons nourris au biberon et à l'eau de boisson ou de puits. Or il est aujourd'hui démontré que les nitrates sont principalement des perturbateurs des hormones thyroïdiennes qui agissent avec les perchlorates et les thiocyanates.¹² Une étude récente montre par exemple une réduction de l'indice de masse corporel et du tour de la taille liée à la contamination par ces 3 substances (étude menée sur 940 filles aux Etats-Unis).¹³
- Les valeurs paramétriques concernant **les pesticides** resteraient de 0,10 µg/L par pesticides et métabolites (sauf pour aldrin, dieldrin et heptachlor epoxide : 0,030 µg/L) et 0,50 µg/L pour la somme de l'ensemble des pesticides
 - Or l'ANSES rappelle que « la limite de qualité de 0,10 µg/L dans les EDCH n'est pas fondée sur une approche toxicologique et n'a pas de fondement sanitaire mais a été fixée dans un objectif de protection de la ressource ».
 - Les pesticides en mélange avec d'autres perturbateurs endocriniens altèrent la synthèse de testostérone lors du développement fœtal notamment.¹⁴

✧ *Le conditionnement en bonbonnes des eaux de consommation ?*

Le rapport du HCSP du 26 mars 2018¹⁵ précise que la CE n'évoque à aucun moment « *les eaux dites rendues potables par traitement et conditionnées et le conditionnement en bonbonnes ou en sachets* ». En effet selon le HCSP, « *sous l'argument de la libre circulation, il n'a pas été possible d'interdire la distribution de bonbonnes en polycarbonate, relarguant du BPA, ce qui est un des scénarios de « pire cas » pour une femme enceinte ne consommant à domicile que ce type d'eau comme souligné dans le rapport du comité européen Scenhir sur le risque lié au BPA* ». La France les a interdites. Par ailleurs la littérature montre qu'il y a une contamination possible par les résines polyépoxy utilisées pour protéger les canalisations d'eau. Ces résines sont interdites en Allemagne et non recommandées en Suède...¹⁶. En prenant en compte l'ensemble de l'approvisionnement de l'eau potable de la source, en passant par les tuyaux jusqu'au robinet ou à la mise en bouteille, le HCSP considère que « *le contrôle de la qualité des matériaux au contact avec l'eau est très problématique* ». ¹⁷

¹² B. Demeneix, « Losing our mind », 2014, Oxford University Press édition..1409309.

¹³ Nancy A. Mervish et al., « Thyroid Antagonists (Perchlorate, Thiocyanate, and Nitrate) and Childhood Growth in a Longitudinal Study of U.S. Girls », *Environmental Health Perspectives* 124, n° 4 (avril 2016): 542-49

¹⁴ Pierre Gaudriault et al., « Endocrine Disruption in Human Fetal Testis Explants by Individual and Combined Exposures to Selected Pharmaceuticals, Pesticides, and Environmental Pollutants », *Environmental Health Perspectives*, août 2017.

¹⁵ HCSP, « Refonte de la Directive européenne 98/83 sur l'eau potable. » (Paris : Haut Conseil de la Santé Publique, 26 mars 2018), <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=649>.

¹⁶ Johanna Rajasarkkå et al., « Drinking water contaminants from epoxy resin-coated pipes: A field study », juillet 2016, Water Research édition.

¹⁷ HCSP, « Refonte de la Directive européenne 98/83 sur l'eau potable. » (Paris : Haut Conseil de la Santé Publique, 26 mars 2018), <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=649>.

✧ Révision de la directive 98/83/CE et préconisation du RES :

L'objectif de la révision de la Directive est de « *Garantir que la qualité de l'eau potable soit établie en fonction des preuves scientifiques les plus récentes* ».

Les demandes du RES :

- Le contrôle de la qualité de l'eau doit évoluer vers des bio-essais et des capteurs passifs performants, capables de mesurer les effets de l'ensemble des substances actives sur le système endocrinien. Le compartiment de l'eau est central et sa pollution a un impact tant pour la santé humaine que pour celles des écosystèmes (application des recommandations du Joint Research Center)
- L'interdiction du BPA dans tous les contenants alimentaires comprenant aussi les bonbonnes d'eau en alignement avec la loi sur le BPA en France (n°2012-1442 du 24 décembre 2012) pour aboutir in fine à l'interdiction de tous les PE dans tous les contenants alimentaires, y compris les canalisations
- L'harmonisation des réglementations encadrant l'eau : la Directive Cadre sur l'Eau (2009/06/CE) et la Directive sur les eaux de consommation (98/83/CE)

2. Agir pour éliminer les PE à la source : l'exemple des phtalates

Molécules fabriquées à raison de 3 millions de tonnes par an dans le monde, les phtalates sont utilisés en tant que plastifiants des PVC pour leur flexibilité et retrouvés dans de nombreux produits de consommations courantes. Depuis février 2017, 4 phtalates (DEHP, DIBP, DBP et BBP) sont reconnus par la réglementation européenne REACH dans la liste des substances préoccupantes, au titre de PE pour l'humain¹⁸. Le DEHP et le DIBP sont par ailleurs classés comme toxiques pour la reproduction de catégorie 1B.¹⁹ Certains de ces phtalates sont soumis à autorisation avec une limite de concentration (jouets, cosmétiques, dispositifs médicaux, alimentation) mais ne sont pas forcément interdits. Les normes sont définies sur la base des données individuelles de chaque phtalate. Or les phtalates agissent selon un effet cocktail. Cela a été démontré :

- chez l'animal
- chez l'humain : la féminisation du jeune garçon (diminution de la distance anogénitale) a été observée après exposition en début de grossesse au mélange (DEP, DEHP, DBP, BBzP)

Les concentrations actives sont dans ce cadre beaucoup plus faibles que si le phtalate est testé seul. Le DEP n'est pas classé comme PE actuellement sur la base des essais individuels et autorisé en conséquence dans de multiples emplois comme médicaments et parfums, alors que dans la réalité il y a coexposition avec les autres phtalates et effets conjugués.

Le corps humain ne stocke pas les phtalates, mais ils sont retrouvés néanmoins chez 99,6% des femmes étudiées dans la cohorte ELFE²⁰, ce qui traduit une exposition quotidienne, provenant de sources d'exposition multiples. Un certain nombre de ces sources sont facilement évitables : cosmétiques, médicaments et dispositifs médicaux, plastiques (revêtements de sols, alimentations, jouets).

L'objectif « **Sans phtalate** » est souhaitable du point de vue de santé publique. Une diminution est facilement atteignable par un changement de comportement individuel (choix des cosmétiques, de l'alimentation, aération des lieux de vie) mais aussi par une modification de la réglementation. Par ailleurs, **des réglementations sont déjà en place mais personne ne s'est soucié de vérifier dans quelles mesures elles sont respectées**. Nous donnons en annexe la composition de parfums fabriqués en France qui ont été analysés en Arabie saoudite²¹. Le fait que les études de surveillance biologique montrent une contamination forte non seulement en France mais dans d'autres pays européens fait planer un doute sur la mise en œuvre de ces réglementations.

¹⁸ ECHA, « Liste des substances extrêmement préoccupantes candidates en vue d'une autorisation sous REACH ».

¹⁹ Rosa Lange et al., « Prioritised substance group: Phthalates & Hexamoll® DINCH® », *UBA HMB4EU*, 2017.

²⁰ RES, « COMMENTAIRE DU RESEAU ENVIRONNEMENT SANTE sur l'analyse par Santé Publique France de l'étude ELFE: «Imprégnation des femmes enceintes par les polluants de l'environnement en France en 2011» (Tome 1: polluants organiques) », mars 2017.

²¹ Al-Saleh I Elkhatab R Screening of phthalate esters in 47 branded perfumes. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016 Jan;23(1)

2.1 Identification des sources d'exposition aux phtalates

Malgré la réglementation en vigueur sur les phtalates, les résultats de la cohorte Elfe (99,6% des femmes étudiées étaient contaminées par au moins un phtalate) démontrent une contamination très importante et surtout régulière. Il est donc indispensable de connaître avec le plus de précision les sources d'exposition auxquelles nous sommes soumis tous les jours. La liste des sources suivantes se base sur une étude de la bibliographie mondiale non exhaustive.

✧ L'alimentation

Selon l'INSERM, la principale source de contamination par les phtalates est l'alimentation²² et ce, du fait de l'ingestion d'aliments contaminés par la migration des phtalates des emballages plastiques. Une revue datant de 2014 identifie les principaux aliments contenant des phtalates parmi 35 enquêtes publiées entre 1990 et 2013²³. Ainsi, d'après ces différentes enquêtes, trois types d'aliments ressortent plus que les autres : les volailles, les graisses (incluant les huiles, le beurre, la margarine et des corps gras comme le lard) et les produits laitiers (crème fraîche et fromage notamment). L'ANSES a publié plusieurs études de l'alimentation totale dans lesquelles un focus sur la contamination par les phtalates est réalisé. Des aliments comme le beurre ou le chocolat semblent présenter de fortes concentrations en phtalates (voir annexe 1)²⁴. De plus, il a été démontré que manger régulièrement dans des fast-foods augmente le taux de contamination.²⁵ Enfin, les eaux et les boissons comme le vin ne sont pas épargnées.^{26,27}

L'étude de l'alimentation totale infantile par l'ANSES met en évidence un point important. **Les concentrations en DEHP dans les pots pour enfants conditionnés dans des assiettes ou coupelles en plastique étaient près de 2 à 4 fois plus élevées par rapport à celles conditionnés en verre (9,7- 13,7 µg.kg⁻¹ contre 2,5-6,9 µg.kg⁻¹).** Des concentrations plus élevées sont également observées dans les céréales conditionnées dans des emballages individuels (dosettes) par rapport à celles conditionnées dans des emballages en carton, mais cette différence n'était pas statistiquement significative.²⁴

✧ Les cosmétiques

Les cosmétiques sont également une source d'exposition très connue aux phtalates. Ainsi l'utilisation de certains produits de soins corporels, de maquillages **et de fragrances** contribuent à la charge de l'organisme en phtalates. On en retrouve notamment dans toute sorte de produit de maquillages, dans les laques et gels pour les cheveux, dans les vernis à ongles, les parfums et composés utilisés pour parfumer les cosmétiques, les déodorants, les crèmes hydratantes et

²² « Inserm : Expositions de la population aux phtalates », consulté le 23 avril 2018, <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/?sequence=45>.

²³ Samantha E Serrano et al., « Phthalates and diet: a review of the food monitoring and epidemiology data », *Environmental Health* 13 (2 juin 2014).

²⁴ « Rapport de l'ANSES : Étude de l'alimentation totale infantile Tome 2 – Partie 3 Composés organiques 2016 », consulté le 14 mai 2018, <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2010SA0317Ra-Tome2-Part3.pdf>.

²⁵ Ami R. Zota et al., « Recent Fast Food Consumption and Bisphenol A and Phthalates Exposures among the U.S. Population in NHANES, 2003–2010 », *Environmental Health Perspectives* 124, n° 10 (13 avril 2016).

²⁶ Lu L, Gong X, Feng Y., « [Determination of 16 phthalate acid ester residues in health wine by gas chromatography-triple quadrupole mass spectrometry]. », *Chinese Journal Of Chromatography*, 2014.

²⁷ Giuseppe Montevecchi et al., « Study of the Repartition of Phthalate Esters during Distillation of Wine for Spirit Production », *Food Chemistry* 237 (décembre 2017): 46-52, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.05.074>.

crèmes solaires, les bains de bouche, dans les produits d'hygiène féminine et dans les lingettes.^{28,29,30,31,32}

Une étude effectuée en Arabie Saoudite a analysé 47 parfums provenant notamment de France, d'Espagne, d'Allemagne, des Etats-Unis ou encore de Chine ou de l'Inde.

L'étude a mis en évidence la présence des phtalates suivants :

- dans 47 parfums : DEP, DMP, BBP
- dans 46 parfums : DEHP
- dans 23 parfums :DBP

Ce constat démontre une très forte utilisation des phtalates dans les parfums, y compris pour des marques prestigieuses comme Dior, Chanel, Lacoste ou encore Gucci, ce qui montre que la réglementation européenne de 2009 n'était pas appliquée au moment de l'étude en 2014. Cela pose évidemment la question de l'application effective aujourd'hui encore de la réglementation.

Un problème récurrent est celui des fragrances. Ce terme revêt un mélange de substances dont la composition n'est pas connue en raison de secret de fabrication. L'analyse montre que les phtalates sont un élément important de ces fragrances.³³

✧ Les jouets et articles de puériculture

Le DEHP, DBP, BBP sont interdits dans les préparations à des concentrations supérieures à 0,1% en masse de matière plastifiée, dans les jouets et articles de puériculture. Le DINP et DIDP sont interdits dans les préparations à des concentrations supérieures à 0,1% en masse de matière plastifiée, dans les jouets et les articles de puériculture qui peuvent être mis en bouche par les enfants. Cette source de contamination peut être prédominante pour les jeunes enfants qui découvrent leur environnement en portant à la bouche tous les objets qu'ils rencontrent.

Aucune campagne grand public visant à récupérer les articles aujourd'hui interdits n'ayant été menée, il est vraisemblable que ces objets continuent d'intoxiquer les jeunes enfants dans les familles les moins au fait des risques chimiques.

²⁸ Kimberly P. Berger et al., « Personal Care Product Use as a Predictor of Urinary Concentrations of Certain Phthalates, Parabens, and Phenols in the HERMOSA Study », *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 9 janvier 2018, <https://doi.org/10.1038/s41370-017-0003-z>.

²⁹ Wei Wang et al., « Phthalates Contamination in China: Status, Trends and Human Exposure-with an Emphasis on Oral Intake », *Environmental Pollution* 238 (juillet 2018): 771-82, <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.02.088>.

³⁰ « Personal care product use among adults in NHANES: associations between urinary phthalate metabolites and phenols and use of mouthwash and sunscreen. », consulté le 18 avril 2018, <http://dacemirror.sci-hub.tw/journal-article/fdb59fc8b403c3c62cc743e3c2cb7ab/ferguson2016.pdf>.

³¹ « Alerte sur les tampons et protections féminines Mensuel - N° 513 - mars 2016 », 2016.

³² Francesca Branch et al., « Vaginal Douching and Racial/Ethnic Disparities in Phthalates Exposures among Reproductive-Aged Women: National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004 », *Environmental Health* 14, n° 1 (décembre 2015), <https://doi.org/10.1186/s12940-015-0043-6>.

³³ Patel S Fragrance compounds: The wolves in sheep's clothings. Med Hypotheses. 2017.

◆ Les dispositifs médicaux DM

Les dispositifs médicaux (DM) représentent une part importante de la contamination humaine aux phtalates notamment chez les hémodialysés, donneurs et receveurs de plaquettes, chez les personnes dialysées et les prématurés et nouveau-né en réanimation^{34,35 36}. D'après l'ANSM lorsque le DEHP est utilisé comme plastifiant dans les dispositifs en PVC, sa concentration dans le PVC plastifié est souvent de l'ordre de 30 à 40%.

Une étude de la littérature fournit une liste d'exemple de dispositifs médicaux ou situation médicale pouvant induire une exposition aux phtalates :

- Transfusions sanguines, don de sang et plaquettes, set de perfusion, hémodialyse
- Matériels pour intra-veineuse : poche de sang, poche de nutrition parentérale, bypass, gaz respiratoire, ECMO → Tubes en PVC ³⁷
- Matériels dentaires ¹⁹
- Tubulures pour ventilation ³⁸
- Canules de trachéotomie ³⁹
- Cathéters ²⁰
- Gants d'examen ²⁰
- Gel pour échographie ⁴⁰

En annexe, une liste de 2009 indique dans quels produits nous pouvions retrouver des phtalates. En 2016, l'ANSM publie ses résultats issus d'un contrôle du marché des dispositifs médicaux en PVC annoncés sans DEHP.⁴¹ Il a été recherché la présence de 8 phtalates classés toxiques pour la reproduction de catégorie 1B (le BBP, le DBP, le DEHP, le DIBP, le DIPP, le DnPP et le DPP). 33 fabricants ont été analysés et 61 dispositifs médicaux (DM) contrôlés.

Voici les résultats de l'étude :

18 DM : pas de phtalate reprotoxique 1B mis en évidence

43 DM : présence de DEHP observée avec

- 32 DM : 100 ppm < teneur observée < 1000 ppm
- 11 DM : teneur observée > 1000 ppm

De plus, 60 dispositifs sont non étiquetés comme contenant des phtalates mais **surtout 46 sont étiquetés comme sans phtalates/sans DEHP alors que certains en contenaient.**

³⁴ A. M. Calafat et al., « Exposure to Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate Among Premature Neonates in a Neonatal Intensive Care Unit », *PEDIATRICS* 113, n° 5 2004.

³⁵ Holger M. Koch et al., « Intravenous Exposure to Di(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP): Metabolites of DEHP in Urine after a Voluntary Platelet Donation », *Archives of Toxicology* 79, n° 12 (décembre 2005).

³⁶ E B Mallow et M A Fox, « Phthalates and Critically Ill Neonates: Device-Related Exposures and Non-Endocrine Toxic Risks », *Journal of Perinatology* 34, n° 12 (décembre 2014).

³⁷ Ted Schettler, « Human Exposure to Phthalates via Consumer Products », *International Journal of Andrology* 29, n° 1 (février 2006).

³⁸ Pierre Gabriel PINTA, « Thèse : étude de biocompatibilité des plastifiants au DEHP et aux métabolites primaires », 2016, www.sudoc.fr/19711282X.

³⁹ W. J. Morton,1 C. T. Muller,2 N. Goodwin,3 A. R. Wilkes4 and J. E. Hall5, « Investigation of phthalate release from tracheal tubes », *Anaesthesia* 2013.

⁴⁰ Carmen Messerliana,* et al., « Ultrasound gel as an unrecognized source of exposure to phthalates and phenols among pregnant women undergoing routine scan », *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2017.

⁴¹ « Contrôle du marché des dispositifs médicaux en PVC annoncés sans DEHP 2016 », consulté le 18 avril 2018, http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c1c4d64cce8eaf2c5495f2073ae713c8.pdf.

Les fabricants ont fait part à l'ANSM de leurs actions correctives pour limiter la présence résiduelle de DEHP dans leurs dispositifs comme par exemple :

- la mise en place d'une ligne d'extrusion dédiée à l'extrusion de PVC plastifié sans DEHP afin d'éviter une contamination possible après passage sur une même ligne d'extrusion de tubes avec DEHP,
- la réalisation de contrôles par les fournisseurs de PVC pour vérifier le taux de DEHP dans leur PVC annoncés sans DEHP et la nécessité de disposer, à réception pour les fabricants de DM, des résultats des tests de contrôle de DEHP des granulés de PVC ou d'un certificat de teneur en DEHP inférieur à 0,1%,
- un changement de plastifiant

Pour certains dispositifs présentant une teneur en DEHP supérieure à 1000 ppm (0,1%) dans au moins l'une des parties analysées du dispositif, les distributeurs ont déclaré avoir arrêté la distribution de ces produits.

Enfin l'ANSM a rappelé que tout dispositif médical doit présenter les caractéristiques annoncées. C'est-à-dire qu'un taux résiduel en phtalate, quelle que soit sa concentration n'est pas compatible avec la revendication « sans phtalate »

L'ANSM avait conclu que d'autres contrôles pourraient être mis en place pour vérifier la conformité des phtalates dans les dispositifs médicaux vendus sur le marché français. **En effet, au vu de ces résultats, il est légitime de se demander actuellement si du DEHP est encore présent dans certains dispositifs médicaux aux dessus des normes autorisées.**

✧ Les médicaments et compléments alimentaires

En 2013, l'ANSM a identifié cinq phtalates entrant dans la composition d'environ 150 spécialités pharmaceutiques : le phtalate de dibutyle (DBP), le phtalate de diéthyle (DEP), l'acétate phtalate de polyvinyle (PVAP), le phtalate d'hypermellose (HPMCP) et l'acétate phtalate de cellulose (CAP). Selon les données disponibles et d'après le compte rendu de l'ANSM sur le sujet, actuellement le DBP, le DEP et le PVAP sont considérés comme potentiellement toxiques pour l'espèce humaine. Dans les médicaments autorisés en France, les phtalates sont utilisés comme excipients principalement dans l'enrobage gastro-résistant des comprimés ou des gélules à libération modifiée.⁴²

En 2009, il a été montré que des personnes exposées à un médicament contenant des phtalates, en l'occurrence de la mésalamine, présentent des concentrations urinaires en MEP 50 fois plus élevées comparé à des personnes prenant une formulation sans phtalates (2,257 µg/L vs 46 µg/L).⁴³ La même étude a été réalisée en 2013 sur une sélection de femmes en âge de procréer. Au maximum entre les femmes prenant de la mésalamine avec phtalates et les femmes témoins, il a été observé un rapport de 200 (8176 g/L vs. 37.5 g/L).⁴⁴

⁴² « ANSM : Phtalate et Médicaments, Questions / Réponses 2013 », consulté le 23 avril 2018, http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/240848d0141d32b15cec4718ee328b65.pdf.

⁴³ Sonia Hernández-Díaz et al., « Medications as a Potential Source of Exposure to Phthalates in the U.S. Population », *Environmental Health Perspectives* 117, n° 2 2009.

⁴⁴ Sonia Hernández-Díaz et al., « Medications as a Potential Source of Exposure to Phthalates among Women of Childbearing Age », *Reproductive Toxicology* (Elmsford, N.Y.) 37 juin 2013.

Une étude danoise de 2018 publiée dans *Human Reproduction* démontre l'impact de l'exposition aux phtalates via les médicaments sur la santé et notamment sur la qualité du sperme⁴⁵. Certains hommes ont pris au quotidien des médicaments contenant des phtalates et d'autres des médicaments sans phtalates sur une durée allant de 90 à 365 jours (notamment des médicaments contre l'hypertension artérielle, des anti-inflammatoires, des antifongiques et des opiacés). Les résultats ont montré que **l'exposition à des médicaments contenant des ortho-phtalates et / ou des polymères de phtalates dans les 90 jours précédant l'échantillonnage du sperme était associée à un risque accru de 30 et 71% de mauvaise qualité du sperme**, ce qui joue sur la fertilité. Une autre étude publiée auparavant avait analysé l'effet de la mésalamine également sur la qualité du sperme.⁴⁶ **Les résultats indiquaient que l'effet du DBP est encore actif même après avoir supprimé pendant 4 mois l'exposition suggérant ainsi que le DBP agit à long terme sur la spermatogénèse (durée de la spermatogénèse 64j).**

Enfin, en 2017, des chercheurs ont étudié l'association entre l'exposition aux phtalates (CAP, DEP, HPMCP, PVAP, DBP) via les médicaments et le cancer du sein⁴⁷. Ils ont montré qu'une exposition annuelle en DBP à **plus de 10 000 mg était associée à une augmentation de 80% des cancers du sein. Aucun lien n'a été établi avec les autres phtalates.** Une étude est en cours pour étudier le potentiel lien avec les cancer gastrointestinaux.⁴⁸

En ce qui concerne les compléments alimentaires, une étude américaine de 2012 publiée dans *Environmental Health Perspectives* a mis en évidence l'utilisation de phtalates dans plus de 100 produits pharmaceutiques et diététiques dont 50 produits sur ordonnance, 40 produits en vente libre et 26 compléments alimentaires portant des étiquettes de DEP ou de DBP⁴⁹. On peut se demander ce qu'il en est en France et en Europe.

✧ L'air intérieur, les poussières, les sols

L'air intérieur est plus pollué que l'air extérieur notamment à cause des peintures, produits d'entretien ménagers, des bougies, encens⁵⁰, déodorants d'intérieur, répulsifs pour insectes, poussière¹⁹, tapis⁵¹ par exemple. Un dégagement par les revêtements de sols en PVC et les meubles revêtus de matière plastique est aussi à l'origine de la contamination de l'air intérieur.

Lorsque le DEHP, composé organique semi-volatile, est utilisé dans les revêtements de sol, il constitue 20 à 40% du poids. Comme il n'est pas lié chimiquement aux matériaux, il est lentement émis dans l'environnement intérieur. Une étude américaine a calculé que les expositions estimées suite à cette source varient de 5µg/kg/jour pour le 5^{ème} percentile à 180µg/kg/jour pour le 95^{ème} percentile avec une médiane à 38µg/kg/jour soit le double de la valeur toxique de référence de

⁴⁵ « A. Broe et al " Association between use of phthalate-containing medication and semen quality among men in couples referred for assisted reproduction " *Human Reproduction*, 2018 », consulté le 16 mai 2018.

⁴⁶ Nassan et al « A crossover-crossback prospective study of dibutyl-phthalate exposure from mesalamine medications and semen quality in men with inflammatory bowel disease » *Environment International* 2016

⁴⁷ TP Ahern et al « Abstract P6-08-14: Breast Cancer Risk in Chronic Users of Phthalate-Containing Medications: A Danish Nationwide Cohort Study », *ResearchGate*, consulté le 11 juin 2018.

⁴⁸ Zandra Nyman et Ennis, « Risk of gastrointestinal cancer in chronic users of phthalate containing drugs. », s. d.

⁴⁹ Katherine E. Kelley et al., « Identification of Phthalates in Medications and Dietary Supplement Formulations in the United States and Canada », *Environmental Health Perspectives* 120, n° 3 (15 décembre 2011).

⁵⁰ « Pollution intérieur », s. d., <http://www.ineris.fr/rapports-etude/risques-chroniques/limpact-pollutions-homme/air-interieur>.

⁵¹ Mohammad W. Kadi, Nadeem Ali, et Hussain Mohammed Salem Ali Albar, « Phthalates and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) in the Indoor Settled Carpet Dust of Mosques, Health Risk Assessment for Public », *Science of The Total Environment* 627 (juin 2018).

l'US EPA.⁵² De plus, les enfants qui sont plus sensibles aux perturbateurs endocriniens, sont 2 à 10 fois plus exposés que les adultes.

Une étude suédoise de 2015 a étudié la présence de phtalates dans les poussières de 30 écoles maternelles. Du DEHP, DEP, DnBP, DiNP, DiBP, DINCH ont été retrouvés.⁵³ Cette contamination pourrait se faire à partir de l'émanation des sols de PVC ou encore par la présence de jouets en plastique dans la pièce par exemple. Les concentrations maximales en phtalates suivantes ont été retrouvées :

- DiNP : 5605,2 µg/g de poussières
- DINCH : 3681,6 µg/g de poussières
- DEHP : 945,0 µg/g de poussières

Ces chiffres montrent clairement que l'environnement intérieur est une source de contamination non négligeable et qu'il faut donc absolument prendre en compte.

En France, une étude de l'EHESP (Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique) de Rennes a été effectuée dans 30 établissements scolaires. Les plus fortes concentrations étaient trouvées pour le DEHP, le DiNP, le DiBP et le DBP.⁵⁴

2.2 Les effets des phtalates sur l'Humain

Le rapport de la société savante de référence au niveau mondial, l'Endocrine Society, publié en 2015, met en cause les phtalates dans les 6 grands types d'effets liés aux Perturbateurs Endocriniens, soit après exposition directe, soit le plus souvent après exposition pendant la grossesse, les effets survenant pendant l'enfance et à l'âge adulte :

1) Effet sur la reproduction :

- *Chez l'homme* : Réduction du poids testiculaire, diminution de la distance anogénitale (féminisation des garçons), malformations génitales, réduction de la fertilité, de la production de sperme, diminution des niveaux de testostérone
- *Chez la femme* : puberté précoce, modification du cycle, fertilité, ménopause perturbée, pathologies (syndrome des ovaires polykystiques, endométriose, Fibromes), grossesse (prématurité, effets adverses)
- *Chez le nouveau-né* : diminution du poids de naissance

2) Effets thyroïdiens

3) Effets métaboliques : obésité, surpoids, diabète, hypertension

4) Effets neurodéveloppementaux des jeunes enfants (QI) et Troubles du comportement et de l'apprentissage (TDAH)

5) Effet cancérigène : cancer du sein

⁵² Ying Xu, « Predicting Residential Exposure to Phthalate Plasticizer Emitted from Vinyl Flooring: Sensitivity, Uncertainty, and Implications for Biomonitoring », *Environmental Health Perspectives*, 2010, <http://sci-hub.tw/10.1289/ehp.0900559>.

⁵³ « Phthalates in preschool dust the relation between phthalates and parameters in the preschool environment Marianne Balck Degree project in biology, Master of science (2 years), 2015 ».

⁵⁴ G. Raffy et al., « Semi-Volatile Organic Compounds in the Air and Dust of 30 French Schools: A Pilot Study », *Indoor Air* 27, n° 1 (2017).

La littérature scientifique récente permet de compléter les effets listés par l'Endocrine Society pour les effets suivants : **autisme, troubles du sommeil, allergies** (Asthme, Eczéma), **autres cancers** (cancer du col de l'utérus, cancer de la prostate, cancer des testicules, cancer du foie, tumeur de Wilm's, cancer des poumons, cancer du côlon). Les études chez l'humain de plus en plus nombreuses confirment les observations chez l'animal (hyperactivité, effets thyroïdiens).

3. Les propositions du RES pour la SNPE

3.1 Recherche, surveillance, valorisation

La prévention des effets des PE suppose d'identifier plus précisément les sources. La priorité est de **développer**

- 1) **La recherche expologique** en commençant par les sources d'exposition aux grandes familles de PE.

Il est proposé de retenir comme action prioritaire

- L'éradication du bisphénol A et des phtalates pour tester sur des substances ubiquitaires, dont les impacts sanitaires et écosystémiques sont bien évalués et qui sont de plus éliminées rapidement, la stratégie globale à mettre en œuvre pour véritablement diminuer l'exposition.
- L'élimination des PE dans les dispositifs médicaux. Les publications les plus récentes confirment que ceux-ci engendrent des doses de phtalates 100 à 1000 fois la dose des adultes en bonne santé.^{55 56}

Cette action pourra d'autant mieux être menée si une agence dédiée est créée, l'Institut de Veille Environnementale, sur la base de la transformation de l'INERIS qui dispose déjà en grande partie de cette compétence.

- 2) **La mise au point d'indicateurs globaux de la charge en PE**

Des travaux montrent la possibilité d'évaluer la charge endogène et exogène en xénooestrogènes et de mettre en évidence un lien entre cette charge totale et cancer du sein et sur l'effet cocktail⁵⁷. Les programmes de biosurveillance doivent pouvoir d'ores et déjà intégrer cette dimension. Les travaux de l'Inserm Montpellier qui ont mis en évidence la réalité de cet effet cocktail doivent conduire à définir un programme plus global pour évaluer cet effet.

⁵⁵ Huygh J et al Considerable exposure to the endocrine disrupting chemicals phthalates and bisphenol-A in intensive care unit (ICU) patients. Environ Int. 2015.

⁵⁶ Demirel A et al Hidden Toxicity in Neonatal Intensive Care Units: Phthalate Exposure in Very Low Birth Weight Infants. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2016.

⁵⁷ Pastor-Barriuso R et al Total Effective Xenoestrogen Burden in Serum Samples and Risk for Breast Cancer in a Population-Based Multicase-Control Study in Spain. Environ Health Perspect. 2016

3.2 Expertise des substances

Les PE ayant fait l'objet d'évaluation de la part de l'ANSES sont limités à quelques substances, soit un nombre très loin du millier de substances actuellement répertoriées par TEDX et Chemsec. Une liste prioritaire de PE sur la base des listes SINList de Chemsec et TEDX doit être élaborée par l'ANSES selon les 3 niveaux de critères défendus par la France auprès de la Commission européenne : avéré, présumé, suspecté. Ce classement aurait l'intérêt d'amener la Commission européenne à prendre concrètement en cause la proposition française.

3.3 Réglementation et substitution des perturbateurs endocriniens

1) Les réglementations doivent être repensées en fonction de l'enjeu PE.

Les normes en matière d'eau sont aujourd'hui largement obsolètes dans la mesure où celles-ci ont été élaborées sur la base de l'ancien paradigme. Le principe de l'interdiction de seuil de migration pour les PE doit en conséquence être acté. Le 1^{er} février 2018, la Commission Européenne (CE) a publié sa proposition de révision de la directive 98/83/CE relative à la qualité EDCH, dont un des 3 principes fondamentaux est « Garantir que la qualité de l'eau potable soit contrôlée selon des normes établies en fonction des preuves scientifiques les plus récentes ».

Le rapport des Inspections Générales sur la Stratégie Nationale Perturbateurs Endocriniens de février 2018 préconise de « *réviser les normes sanitaires élaborées sur la base du paradigme classique de la toxicologie afin de prendre en compte les spécificités d'action des PE* ». ⁵⁸

La priorité doit porter plus particulièrement sur :

- le groupe « nitrate, perchlorate et thiocyanate », sur la base d'un effet de perturbation des hormones thyroïdiennes
- les pesticides, dont la norme de 0,1µg/l repose sur le seuil de détection analytique des années 60 et non sur des critères de toxicité. Des propositions existent élaborées par le centre de recherche JRC de l'Union européenne qui devraient servir de base à cette évolution de la réglementation. L'élaboration d'une norme reposant sur l'équivalent oestradiol de la charge en PE doit faire l'objet d'une réflexion⁵⁹.

2) Le cadre législatif doit évoluer en conséquence avec l'adoption rapide de la loi Detox

3) Favoriser la substitution par la mise en œuvre de critères d'écoconditionnalité dans les achats publics.

⁵⁸ Patrick Lavarde, Fabienne Bartoli, Pierre Lesteven, Viviane Moquay et François Vedeau, « La stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens (SNPE) - Rpport CGEDD n° 011609-01, IGAS n°2017-117 et CGAAER n°17103 », décembre 2017.

⁵⁹ Wagner M, Oehlmann Endocrine disruptors in bottled mineral water: total estrogenic burden and migration from plastic bottles J Environ Sci Pollut Res Int. 2009 May;16(3):278-86.)

3.4 Formation et information

- La Formation des professionnels de santé doit conduire à l'inclusion de modules dans la formation initiale et la formation continue dispensée par les organismes de formation continue agréés dans le cadre du DPC (développement professionnel continu), en parallèle des DU (diplômes universitaires de santé environnementale) et organisée dans les CHU. L'Article L2111-1 alinéa 5 du code de la santé sera complété « Des actions de prévention et d'information sur les risques pour la santé liés à des facteurs environnementaux, sur la base du concept d'exposome. Dans ce cadre une consultation préconceptionnelle sera proposée afin d'informer le couple sur les risques environnementaux auxquels ils sont exposés, de faire le bilan de cette exposition et de proposer les conseils et actions pour limiter l'impact de ces expositions sur la santé des enfants à venir. »
- La Formation des professionnels de l'environnement (Ingénieurs, Architectes-urbanistes...) doit être incluse dans les cursus de formation initiale. Ces enseignements seront définis à la fois par le Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche (direction des programmes) et le ministère de la santé
- Des consultations de santé environnementale seront systématisées dans les CHU.

3.5 Elaboration de lignes directrices pour définir des protocoles de détoxification avant tout traitement dont l'efficacité est diminuée par les PE

La littérature montre que le BPA et certains phtalates diminuent l'efficacité des traitements (chimiothérapie du cancer du sein et du cancer de la prostate, fécondation in vitro). Un bilan des connaissances sera effectué.

La Haute Autorité de Santé devra se doter en conséquence d'un département santé environnement et élaborer des recommandations de bonne pratique.

3.6 Définition d'une stratégie de remédiation

La protection de la santé de l'écosystème passe par une décontamination des milieux. Depuis plus d'une dizaine d'années, on parle de phyto- rhizo- bioremédiation des milieux contaminés par des polluants organiques ou métalliques. Ces technologies allient dépollution et sauvegarde de l'environnement. Cette technologie ne connaît pas de véritable développement. Pourtant ces procédés présentent un avantage financier indéniable. Ils seraient pour les sols 50 à 100 fois moins coûteux que les techniques traditionnelles d'incinération ou de lessivage dont la mise en œuvre et les résidus posent divers problèmes pour la santé et le bien-être des populations environnantes⁶⁰.

Un rapport de l'ADEME datant de 2012 montre que seulement 0,1% des terres dépolluées l'ont été par phytoremédiation en 2010. Dans ce rapport le coût des techniques d'incinération sont estimées à 120-455 €/tonne alors que les techniques bio *in situ* coûteraient entre 5 et 20€/t. La durée de ces traitements sont certes plus longs (5 à 10 ans) mais ils présentent un autre avantage social puisqu'ils participent à l'aménagement paysager et évite les pollutions secondaires et les dégradations supplémentaires de l'environnement.

⁶⁰ Origo et al, Revue électronique en sciences de l'environnement 2012 vol12 n°2

Une équipe française a récemment testé des zones humides artificielles (mésocosmes) dans la région très industrialisée de Marignane (Bouches du Rhône) particulièrement contaminée par des polluants métalliques et organiques de type HAP, donc PE, avec des résultats très encourageants⁶¹. Une récente revue scientifique italienne résume les avantages (ou inconvénients comme la durée) des stratégies de dépollution faisant appel aux technologies de bio-restauration ou phytoremédiation pour détoxifier les sites contaminés par les PCB. Ils estiment que la dépollution par les racines des plantes (associant une dégradation aérobie et anaérobie à une extraction par les organes de la plante) serait particulièrement efficace⁶².

Les arguments valorisant la restauration raisonnée des milieux pollués par des substances industrielles anciennes et persistantes comme les PCB ou/et d'autres organochlorés dont le caractère PE n'est plus à démontrer, sont multiples et doivent être intégrés dans une stratégie générale.

3.7 Définir un dispositif de financement pérenne de la SNPE

L'ambition affichée par la France au travers de la 2ème phase de la SNPE doit se traduire par la mise à disposition de moyens dédiés de façon pérenne. Une réflexion doit être conduite pour transposer au domaine des PE la démarche utilisée avec succès pour conduire des programmes de recherche sur la pollution électromagnétique. Dans un 1^{er} temps, la SNPE doit pouvoir disposer de l'équivalent des moyens dédiés au plan cancer, soit 1,4 milliard sur 4 ans.

⁶¹ Guittonny-Philippe et al, 2015 Journal of Environmental Management 147

⁶² Passatore et al. 2014 Journal of hazardous materials

Documents de Référence : Sources d'exposition aux phtalates

1) Alimentation

ANSES : Etude de l'alimentation totale infantile Tome 2, Partie 3, Composés Organiques Exemple du DEHP : estimation de la contamination moyenne des aliments infantiles et courants par le DEHP ($\mu\text{g.kg}^{-1}$)

Type d'aliments	Catégorie	N	% détection	LB	UB
Infantile	Boissons lactées	8	0	0	4
Infantile	Céréales infantiles	21	9,5	60,4	64
Infantile	Desserts lactés infantiles	6	0	0	4
Infantile	Jus de fruits infantiles	4	50	2	7
Infantile	Laits de croissance	9	0	0	4
Infantile	Potages, purées	13	69,2	3,85	8,77
Infantile	Pots fruits	44	18,2	0,727	5,09
Infantile	Pots légumes	32	18,8	1,09	5,28
Infantile	Pots légumes viande ou légumes poisson	53	69,8	7,62	11,3
Infantile	Préparations 1er âge	12	0	0	4
Infantile	Préparations 2ème âge	22	0	0	4
Courant	Autres boissons chaudes	2	0	0	4
Courant	Beurre	3	100	275	275
Courant	Biscuits sucrés ou salés et barres	3	100	108	108
Courant	Boissons fraîches sans alcool	4	50	2	7
Courant	Charcuterie	3	100	24,3	26,3
Courant	Chocolat	1	100	177	177
Courant	Compotes et fruits cuits	4	25	1	5,5
Courant	Céréales pour petit-déjeuner	1	100	102	102
Courant	Eaux	13	7,7	0,205	0,389
Courant	Entremets, crèmes desserts et laits gélifiés	3	33,3	1,33	6
Courant	Fromages	4	50	20	70
Courant	Fruits	1	0	0	4
Courant	Lait	2	0	0	4
Courant	Légumes (hors pommes de terre)	7	14,3	0,571	4,86
Courant	Œufs et dérivés	1	0	0	4
Courant	Pain et panification sèche	2	50	19	21
Courant	Plats composés	2	100	38,5	38,5
Courant	Poissons	2	100	18	18
Courant	Pommes de terre et apparentés	3	33,3	6	8,67
Courant	Pâtes	2	0	0	4
Courant	Riz et blé dur ou concassé	4	50	11,8	13,8
Courant	Soupes et bouillons	1	100	13	13
Courant	Sucres et dérivés	2	100	41,5	41,5
Courant	Ultra-frais laitier	7	14,3	3,86	7,29
Courant	Viande	2	100	16	16
Courant	Viennoiserie	1	100	127	127
Courant	Volaille et gibier	3	100	6,67	10,7

2) Cosmétiques

Liste des parfums dans laquelle ont été retrouvé des phtalates ⁶³

Environ Sci Pollut Res

Table 1 General information on the selected 47 branded perfumes

ID #	Brand	Manufacturer	Country of origin	LOT # ^a
1	Buzz Men 75 ml	Freedom Fragrances	India	97
2	Black Costume 100 ml	Amany Perfumes	France	907
3	Shine So Bright Pour Femme	S.P. Industries	—	—
4	International Perfumes	—	Saudi Arabia	—
5	Twilight Woods	Bath and Body Works	USA	2290 cea2
6	Hugo Boss Man	P and G	UK	1332
7	One million Paco Rabanne	Puig France	France	2801
8	Dior Home Sport	—	France	1Y03
9	Sweet Women Pink	Parfums Gims	France	—
10	Respect	—	India	172
11	Yes Boss	Saudi Perfume & Cosmetics Company Limited	Saudi Arabia	—
12	Rich Girl	—	United Arab Emirates	p 656
13	Zaru 777	Alzaru professional for cosmetics	India	—
14	Juliette	Grace Universal	India	932
15	Flower by Guli	—	China	—
16	Blue Charlie	—	China	—
17	Find Me	—	China	—
18	lilac	—	Holland	—
19	The Body Shop Japanese Cherry Blossom	—	UK	—
20	Raspberry Refreshing Body	Nectar beauty	UK	BN32
21	Ananya Eau De Toilette The Body Shop	The Body Shop Int'l PLC	UK	—
22	Amber Oud Body mist Brume Corporelle	The Body Shop Int'l PLC	UK	—
23	Bsaaem Al Qassem perfume 666	Bsaaem Al Qassem	Switzerland	—
24	Bsaaem Al Qassem	Bsaaem Al Qassem	Switzerland	—
25	Bob Esponja Eau De Toilette	Air-Val International	Spain	2035E045
26	Disney Eau De Toilette	Air-Val international	Spain	0304E2661100
27	Colibri	Dralle GmbH	Germany	—
28	114 ice Cool	Pamas Factory	Saudi Arabia	109/12
29	Farmasi baby cologne (soft)	Tanalize cosmetics	Turkey	01
30	Layl (Oud Mix)	Abdul Samad Al Qurashi	Saudi Arabia	001100
31	Rouge Rouge	Go Perfumes	United Arab Emirates	52,425
32	Only Millionaire	Premier cos industries LLC	United Arab Emirates	—
33	Danial Fresh	Premier cos Industries LLC	United Arab Emirates	—
34	Always Sport	Premier cos Industries LLC	United Arab Emirates	—
35	Dunhill Fresh (Smart Collection)	Smart Collection	France	2514/1175
36	Fendi (Smart Collection)	Smart Collection	France	2514/1294
37	Cartier (Declaration)	Cartier	France	2ABB
38	Dolce & Gabbana (The One)	Dolce & Gabbana	UK	1342
39	Burberry (London)	Burberry	France	044B10
40	Jadore	Dior	France	1S10
41	Lacoste (Green)	Lacoste	UK	1017
42	Chanel No5	Chanel	France	6804
43	Eaudemoiselle de Givenchy	Givenchy	France	P040235
44	Coco mademoiselle	Chanel	France	5001
45	Gucci Guilty	Gucci	France	1297
46	Manifesto	Yves Saint Laurent	France	62J917
47	Burberry (Body)	Burberry	France	03B47B231

^a LOT # means any number written on the product from which the complete history of the manufacture, control, packaging, and distribution of a batch can be determined

⁶³ Iman Al-Saleh1 & Rola Elkhatib1, « Screening of phthalate esters in 47 branded perfumes », *Environ Sci Pollut Res*, 2015.

3) Dispositifs médicaux :

Classification CLADIMED « allégée » permettant de présenter les DM à risques (état des connaissances de 2009) ⁶⁴

Famille	Sous Famille	Gamme	Sous Gamme	Classe	Libellé classification CLADIMED	Peut Contenir des Phtalates (2009)	Classe à risque ?
A				A	TRACTUS DIGESTIF ET METABOLISME		
A	50			A50	TRACTUS DIGESTIF ALIMENTATION ENTERALE		
A	50	A		A50A	SERINGUE ORALE	NON	OUI
A	50	A	A	A50AA	SERINGUES A GAVAGE	NON	OUI
A	50	B		A50B	ALIMENTATION ENTERALE, SONDES	OUI	OUI
A	50	B	A	A50BA	SONDES D'ALIMENTATION ENTERALE	OUI	OUI
A	50	Z		A50Z	TRACTUS DIGESTIF ALIMENTATION ENTERALE AUTRES	OUI	OUI
A	51			A51	TRACTUS DIGESTIF HEMOSTASE		
A	51	A		A51A	TRACTUS DIGESTIF HEMOSTASE PAR COMPRESSION		
A	51	B		A51B	TRACTUS DIGESTIF HEMOSTASE PAR SCLEROSE		
A	52			A52	TRACTUS DIGESTIF ASPIRATION IRRIGATION		
A	52	A		A52A	SONDES, GASTRODUODENALES	OUI	OUI
A	52	A	A	A52AA	SONDES GASTRODUODENALES A SIMPLE COURANT	OUI	OUI
A	52	A	B	A52AB	SONDES GASTRODUODENALES A DOUBLE COURANT	OUI	OUI
A	52	A	C	A52AC	TUBE DE LAVAGE GASTRIQUE		
A	52	B	B	A52BB	SONDES RECTALES		
A	52	B	C	A52BC	NECESSAIRE COMPLET A LAVEMENT		
A	52	Z		A52Z	TRACTUS DIGESTIF ASPIRATION IRRIGATION AUTRES	OUI	OUI
A	53			A53	TRACTUS DIGESTIF DRAINAGE		
A	54			A54	TRACTUS DIGESTIF DILATATION		
A	55			A55	TRACTUS DIGESTIF DESOBSTRUCTION		
A	56			A56	TRACTUS DIGESTIF PROTHESES		
A	57			A57	TRACTUS DIGESTIF, APPAREILLAGES		
A	57	A		A57A	STOMIES DIGESTIVES	NON	OUI
A	57	B		A57B	TRACTUS DIGESTIF, SYSTEMES POUR IRRIGATION	NON	OUI
A	57	Z		A57Z	TRACTUS DIGESTIF APPAREILLAGES AUTRES		
A	59			A59	TRACTUS DIGESTIF BIOPSIE		
A	60			A60	TRACTUS DIGESTIF, METABOLISME		
A	62			A62	TRACTUS DIGESTIF GUIDE		
A	63			A63	TRACTUS DIGESTIF EXPLORATION		
A	64			A64	TRACTUS DIGESTIF EXTRACTEUR		
A	65			A65	TRACTUS DIGESTIF ABLATION		
A	66			A66	TRACTUS DIGESTIF TRAITEMENT DU REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN		

⁶⁴ « Guide Europharmat DEHP », consulté le 9 mai 2018, http://www.omedit.centre.fr/1_5B_HAS_web_1.1_web/res/Guide%20Europharmat%20DEHP.pdf.

A	70			A70	TRACTUS DIGESTIF OBESITE		
B				B	SANG CIRCULATION SANGUINE		
B	50			B50	TRAITEMENT DU SANG		
B	50	A		B50A	REDUCTION DE CAILLOTS		
B	50	B		B50B	DIALYSE		
B	50	B	A	B50BA	CATHETERS DE DIALYSE PERITONEALE	NON	OUI
B	50	B	B	B50BB	DIALYSE ACCESSOIRES		
B	50	C		B50C	HEMODIALYSE		
B	50	C	A	B50CA	CATHETERS D'HEMODIALYSE	NON	OUI
B	50	C	B	B50CB	AIGUILLES A FISTULE	OUI	OUI
B	50	C	C	B50CC	HEMODIALYSEURS	NON	OUI
B	50	C	D	B50CD	LIGNES D'HEMODIALYSE	OUI	OUI
B	50	C	E	B50CE	HEMODIALYSE, ACCESSOIRES		
B	50	C	F	B50CF	TROUSSES DE SOINS D'HEMODIALYSE		
B	50	C	G	B50CG	POCHES D'HEMODIALYSE	OUI	OUI
B	50	C	H	B50CH	SOLUTIONS HEMODIALYSE	OUI	OUI
B	50	C	Z	B50CZ	HEMODIALYSE, AUTRES		
B	50	D		B50D	TRANSFUSION		
B	50	D	A	B50DA	FILTRES	OUI	OUI
B	50	D	B	B50DB	POCHES DE TRANSFERT	OUI	OUI
B	50	D	C	B50DC	NECESSAIRES POUR TRANSFUSION	OUI	OUI
B	50	D	D	B50DD	SYSTEME D'AUTOTRANSFUSION	OUI	OUI
B	50	D	E	B50DE	SYSTEME DE TRANSFERT	OUI	OUI
B	50	D	F	B50DF	MANCHETTE A PRESSION		
B	50	E		B50E	HEMOFILTRATION		
B	50	E	A	B50EA	LIGNES POUR MACHINE HEMOFILTRATION	OUI	OUI
B	50	E	B	B50EB	FILTRES D'HEMOFILTRATION	OUI	OUI
B	50	E	C	B50EC	CATHETERS D'HEMOFILTRATION	NON	OUI
B	50	F		B50F	PLASMAPHERESE	OUI	OUI
B	50	G		B50G	CYTAPHERESE	OUI	OUI
B	50	Z		B50Z	TRAITEMENT DU SANG, AUTRES		
B	52			B52	SANG CIRCULATION SANGUINE, PREVENTION		
C				C	SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE		
C	50			C50	PROTHESE		
C	51			C51	DESOBSTRUCTION		
C	52			C52	EMBOLISATION VASCULAIRE		
C	53			C53	CIRCULATION EXTRACORPORELLE: C.E.C.		
C	53	A		C53A	TUBULURES DE C.E.C.	OUI	OUI
C	53	B		C53B	C.E.C., TETE CENTRIFUGE	NON	OUI
C	53	C		C53C	C.E.C., CORPS DE POMPE	NON	OUI
C	53	D		C53D	C.E.C., OXYGENATEURS	NON	OUI
C	53	D	B	C53DB	C.E.C., OXYGENATEURS A MEMBRANE	NON	OUI
C	53	E		C53E	C.E.C., RESERVOIRS	OUI	OUI
C	53	F		C53F	C.E.C., NECESSAIRES		
C	53	G		C53G	C.E.C., PIEGES A BULLES		
C	53	H		C53H	C.E.C., FILTRES	OUI	OUI

C	53	I		C53I	C.E.C : CANULES	OUI	OUI
C	54			C54	PERFUSION		
C	54	A		C54A	CHAMBRES A CATHETER IMPLANTABLES		
C	54	A	A	C54AA	CHAMBRES SIMPLES A CATHETER		
C	54	A	B	C54AB	CHAMBRES DOUBLES		
C	54	B		C54B	ACCESSOIRES POUR CHAMBRES A CATHETER		
C	54	B	A	C54BA	AIGUILLES	OUI	OUI
C	54	C		C54C	POMPES A PERFUSION IMPLANTABLES ACTIVES		
C	54	D		C54D	DIFFUSEURS PORTABLES	OUI	OUI
C	54	F		C54F	CATHETERS		
C	54	F	A	C54FA	CATHETERS PERIPHERIQUES	OUI	OUI
C	54	F	B	C54FB	CATHETERS CENTRAUX		
C	54	F	F	C54FF	CATHETERS DE MESURE		
C	54	G		C54G	FILTRES		
C	54	G	A	C54GA	FILTRES POUR PERFUSION	OUI	OUI
C	54	H		C54H	NECESSAIRES POUR PERFUSION	OUI	OUI
C	54	I		C54I	MICROPERFUSEURS	OUI	OUI
C	54	J		C54J	AIGUILLES		
C	54	J	A	C54JA	AIGUILLES A PRISE D'AIR		
C	54	K		C54K	ACCESSOIRES DE PERFUSION		
C	54	K	A	C54KA	OBTURATEURS		
C	54	K	B	C54KB	PROLONGATEURS DE PERFUSION	OUI	OUI
C	54	K	C	C54KC	RAMPES	OUI	OUI
C	54	K	D	C54KD	ROBINETS	OUI	OUI
C	54	K	E	C54KE	PANSEMENTS POUR FIXATION DE CATHETER		
C	54	K	F	C54KF	PROTECTEURS DE RAMPE		
C	54	K	G	C54KG	RACCORDS		
C	54	K	H	C54KH	PRISE D'AIR		
C	54	K	I	C54KI	REGULATEUR DE DEBIT	OUI	OUI
C	54	Z		C54Z	AUTRES		
C	55			C55	ASSISTANCE CARDIAQUE		
C	55	A		C55A	ASSISTANCE VENTRICULAIRE	NON	OUI
C	55	A	A	C55AA	ASSISTANCE VENTRICULAIRE, CŒUR ARTIFICIEL (anciennement PROTHESES)	NON	OUI
C	55	B		C55B	ASSISTANCE AORTIQUE	NON	OUI
C	55	B	A	C55BA	ASSISTANCE AORTIQUE, CONTRE PULSION	NON	OUI
E				E	HYGIENE - PROTECTION		
E	50			E50	HABILLAGE		
E	51			E51	DRAPAGES OPERATOIRES		
E	52			E52	DESINFECTION DECONTAMINATION - STERILISATION		
F				F	SOINS		
F	50			F50	DETERSION NETTOYAGE		
F	51			F51	CICATRISATION ET PROTECTION DES PLAIES		
F	52			F52	ABORD CHIRURGICAL		
F	53			F53	MECHAGE		
F	54			F54	DRAINAGE CHIRURGICAL		
F	55			F55	FIXATION ET MAINTIEN		

F	56			F56	PREVENTION		
F	57			F57	ACCESSOIRES GENERAUX		
G				G	SYSTEME UROGENITAL		
G	50			G50	RECUEIL DES URINES		
G	51			G51	SYSTEME UROGENITAL, DRAINAGE IRRIGATION		
G	52			G52	SYSTEME UROGENITAL, DILATATION		
G	53			G53	PROTHESES UROGENITALES		
G	54			G54	SYSTEME UROGENITAL, PROTECTION		
G	60			G60	INSEMINATION ARTIFICIELLE		
G	61			G61	IVG		
G	62			G62	OBSTETRIQUE OU NEONATALE		
G	62	A		G62A	CLAMP DE BAR		
G	62	B		G62B	CATHETERS OMBILICAUX	NON	OUI
G	62	C		G62C	ELECTRODES FOETALES		
G	62	D		G62D	POCHES DE RECUEIL PLACENTAIRE		
G	62	Z		G62Z	AUTRES		
G	63			G63	SYSTEME UROGENITAL, PREVENTION		
K				K	PRELEVEMENT INJECTION-EXPLORATION		
K	50			K50	EXPLORATION GENERALE		
K	51			K51	EXPLORATION DES FONCTIONS ANATOMIQUES		
K	52			K52	BIOPSIE		
K	53			K53	PRELEVEMENT ET ANALYSES DES LIQUIDES BIOLOGIQUES		
K	54			K54	PRELEVEMENT-INJECTION NON SPECIALISE		
K	54	A		K54A	AIGUILLES		
K	54	A	A	K54AA	AIGUILLES REUTILISABLES		
K	54	A	B	K54AB	AIGUILLES HYPODERMIQUES A USAGE UNIQUE		
K	54	B		K54B	SERINGUES		
K	54	B	A	K54BA	SERINGUES VERRE		
K	54	B	B	K54BB	SERINGUES A USAGE UNIQUE	NON	OUI
K	54	C		K54C	MICROPERFUSEURS	OUI	OUI
M				M	SYSTEME MUSCULAIRE ET SQUELETTE		
N				N	SYSTEME NERVEUX		
N	50			N50	ANESTHESIE LOCOREGIONALE		
N	50	A		N50A	ANESTHESIE LOCOREGIONALE		
N	50	A	A	N50AA	CATHETERS D'ANESTHESIE LOCOREGIONALE		
N	50	A	B	N50AB	FILTRES		
N	50	A	C	N50AC	AIGUILLES ANESTHESIE LOCO-REGIONALE		
N	50	A	D	N50AD	SERINGUES FAIBLE RESISTANCE		
N	50	A	E	N50AE	NECESSAIRES		
N	50	B		N50B	RACHIANESTHESIE		
N	50	B	A	N50BA	CATHETERS POUR RACHIANESTHESIE		
N	50	B	B	N50BB	AIGUILLES		
N	50	B	C	N50BC	NECESSAIRES		
N	50	C		N50C	GENERATEUR D'IMPULSION		
N	50	C	A	N50CA	NEUROSTIMULATEUR		

N	50	D		N50D	ANESTHESIE LOCALE		
N	50	D	A	N50DA	GARROT		
N	50	Z		N50Z	AUTRES		
N	51			N51	ANESTHESIE GENERALE		
N	52			N52	STIMULATION		
N	53			N53	SYSTEME NERVEUX CANULE		
N	54			N54	SYSTEME NERVEUX PROTHESES ET IMPLANTS		
N	54	A		N54A	IMPLANT CENTRAL	NON	OUI
N	54	A	A	N54AA	VALVE D'HYDROCEPHALIE	NON	OUI
N	54	A	B	N54AB	CATHETER VENTRICULAIRE	NON	OUI
N	54	B		N54B	IMPLANT PERIPHERIQUE		
N	54	C		N54C	TREILLIS, PLAQUE INTERNE DE RENFORT SYSTEME NERVEUX		
N	54	Z		N54Z	AUTRES		
N	55			N55	DIVERS, SYSTEME NERVEUX		
R				R	SYSTEME RESPIRATOIRE		
S				S	ORGANES SENSORIELS		
V				V	DIVERS		

Liste des industriels concernés (fabricants, distributeurs) par le contrôle de l'ANSM des dispositifs médicaux en PVC de 2016⁴² :

Liste des industriels auxquels ont été demandés les dispositifs : distributeurs ou fabricants	Liste des fabricants
ASEPT INMED, France	ASEPT INMED s.a., France LEVENTON, Espagne
BARD, France	BARD ACCESS SYSTEMS, Inc, USA
BAXTER, France	BAXTER, suisse MEDICA S.p.A, Italie
B.BRAUN, France	B.BRAUN AG, Allemagne
BECTON DICKINSON, France	BECTON DICKINSON Infusion therapy AB, Suède
BEXEN	OIARSO MK CO., RPC OIARSO S.COOP, Espagne
CAIR LGL France	CAIR LGL France
CODAN, France	CODAN GmbH & Co, Allemagne
COVIDIEN, France	KENDALL, division du groupe TycoHealthcare Group LP, USA TycoHealthcare, Irlande SENDAL S.A., Espagne
DORAN INTERNATIONAL, France	DORAN INTERNATIONAL, France
EUROMEDIS, France	EUROMEDIS, France
FRESENIUS KABI FRANCE, France	FRESENIUS KABI AG, Allemagne
FRESENIUS MEDICAL CARE, France	FRESENIUS MEDICAL CARE AG & Co.KGaA, Allemagne
FRESENIUS VIAL, France	FRESENIUS KABI AG, Allemagne
GAMBRO, France	GAMBRO DASCO S.p.A Italie
GROUPE DIDACTIC, France	GROUPE DIDACTIC, France
HOSPAL, France	GAMBRO DASCO S.p.A Italie
HOSPIRA, France	HOSPIRA, Inc, USA
MACOPHARMA, France	MACOPHARMA, France
MEDWIN, France	MEDWIN, France
3M France, France	3 M Health Care, U.S.A.
NUTRICIA, France	NUTRICIA Medical Devices B.V., Pays Bas
SEGAP, France	PENTAFERTE S.p.A, Italie
SMITHS MEDICAL France	SMITHS MEDICAL, U.S.A. S.O.F.A.P., Tunisie (Mandataire : société OBELIS S.A., Belgique)
SENDAL, France*	SENDAL, Espagne WELL LEAD MEDICAL Co.Ltd, RPC SHANDONG QIAOPAI GROUP Co., Ltd, Chine NANTON EXCEED MEDICAL APPLIANCES Co., Ltd, Chine
VYGON France	VYGON France
WYM France	WOO YOUNG MEDICAL Co, Ltd

*Cette société n'existe plus. Le groupe Sendal a été racheté par le groupe CareFusion

4) Médicaments et Compléments Alimentaires

Voici une liste non exhaustive de médicaments commercialisés en France contenant du Diéthyle Phtalate (source : Vidal, ouvrage médical français rassemblant des résumés des caractéristiques du produit de médicaments)

DEP :

- Carbosymag (absorbant intestinal)
- Carbosylane, Carbosylane enfant (absorbant intestinal)
- Eupressyl 60 mg (phtalate de diéthyle+ hypermellose phtalate) (antihypertenseur)
- Mediatensyl 30, 60mg (+hypermellose phtalate) (antihypertenseur)
- Reminyl LP 8mg, 16mg, 24mg (traitement de la maladie d'Alzheimer)
- Profenid LP 200 cp (anti-inflammatoire non stéroïdiens)
- Ketoprofene ranbaxy LP 200 cp (Anti-inflammatoire non stéroïdiens)
- Nati-K 500 mg (traitement de l'hypokaliémie)
- Esomeprazole Ranbaxy 40 mg (antisécrétoire gastrique)
- Diclofenac cristers 50 mg (anti-inflammatoire non stéroïdiens)

Remarques :

- Il est essentiel de noter que la formulation d'un médicament varie d'un laboratoire à un autre et notamment entre un princeps et son générique. Par exemple, le médicament Réminyl contient du DEP alors que les génériques produit par exemple par Biogaran ou Sandoz n'en contiennent pas. Il est aussi étonnant que la forme du médicament peut impacter sur la présence ou non de phtalates dans la formulation du médicament. Prenons l'exemple du Profenid 200 LP sous forme de comprimé qui contient du DEP, alors que sous forme de gélule non.
- Plus important encore, ces mêmes médicaments peuvent être pris par des enfants et le carbosylane par la femme enceinte. Or nous savons que ces deux types de populations sont plus sensibles aux phtalates.
- Au vu de la valeur toxique de référence du DBP (0,01 mg/kg/jour), il est peu probable d'en retrouver dans les médicaments. Cependant avant cette réglementation le DBP pouvait être couramment utiliser comme excipient et comme nous l'avons vu les effets nocifs sont conséquents et nombreux. Ainsi une partie de la population a pu y être exposée de façon chronique et est susceptible d'être touchée par les effets sanitaires démontrés. De même l'accès à des médicaments achetés hors Union Européenne ou via internet est susceptible d'exposer à ce risque. La question se pose pour les compléments alimentaires, comme le montre une publication faisant état de l'utilisation de phtalates aux USA et au Canada entre 1995 et 2011.

Liste des compléments alimentaires contenant des phtalates aux Etats-Unis et Canada⁶⁵

Table 3. Dietary supplements marketed in the United States and Canada listing ortho-phthalates as inactive ingredients in product labeling, 1995–2011.

Generic name	Trade name	Manufacturer/distributor	Phthalate	Supplement type
Fish oil	Omega 3+ Enteric Coated Fish Oil	Health Thru Nutrition/Epic4Health	DEP, HMP	Nutritional
	Phyto-Therapy Omega 3 MLC Fish Oil, Enteric coated	Phytotherapy USA	DEP, HMP	
Garlic	Walgreens Finest Natural Garlic, tablets	Walgreens	DEP	Herbal
	Wholehealth GarlicHealth, Odorless Garlic	Wholehealth	CAP, DEP	
	Nikken Garlic (Bio-Directed Nutri-Technology)	Nikken	CAP, DEP	
	Planetary Herbals GarliChol	Planetary Herbals	CAP, DEP	
	Top Care Garlic Tablet	Perrigo	DEP	
	Ail Garlic (Canada)	Lyo-San Inc. (Lachute, Quebec, Canada)	CAP, DEP	
Magnesium	Slow-Mag Magnesium Chloride with Calcium	Purdue Products LP	DEP	Mineral
Vitamin B	Tri-Phos-B	Monttiff Inc.	CAP, DEP	Vitamin
Vitamin C	Viva Vitamin C 500 mg tablets (Canada)	Viva Pharmaceutical Inc. (Canada)	DEP	Vitamin
	Viva Vitamin C 1,000 mg tablets (Canada)	Viva Pharmaceutical Inc. (Canada)	DEP	
Probiotics	Advanced Naturals Ultimate FloraMAX (Canada)	Renew Life Canada Inc.	CAP, DEP	Probiotic
	Acidophilus Complex with FOS (Canada)	WN Pharmaceuticals Ltd. (Canada)	CAP, DEP	
	Dophilus Select Plus (Canada)	Les Importations Biochala Inc. (Canada)	CAP, DEP	
	Swiss Natural 5 Strain Dophilus Capsules (Canada)	Swiss Herbal Remedies Ltd./TheraPro (Canada)	CAP, DEP	
	Primadophilus Reuteri (Canada)	Nature's Way of Canada Ltd.	CAP, DEP	
	Bifidus (Canada)	Lyo-San Inc. (Canada)	CAP, DEP	
	Probiolifer (Canada)	Lyo-San Inc. (Canada)	CAP, DEP	
	Lacto-B (Canada)	Lyo-San Inc. (Canada)	CAP, DEP	
	Probiolomgum (Canada)	Lyo-San Inc. (Canada)	CAP, DEP	
	Protec (Canada)	Natural Factors Nutritional Products Limited (Canada)	CAP, DEP	
Enzymes	Wobenzym N	Mucos Pharma	DBP	Enzyme
Misc combinations	Venastat Leg Vein Health (until 2005)	Pharmaton/Boehringer Ingelheim	DBP	Natural product
	Bio ATP	Bio Active Nutritional	CAP, DEP	Vitamin/Herbal
	Shenyang Hongyao Film Coated tablet (Canada)	Wing Quon Enterprises Ltd.	DEP, HMP	Herbal

Misc, miscellaneous.

5) Air intérieur

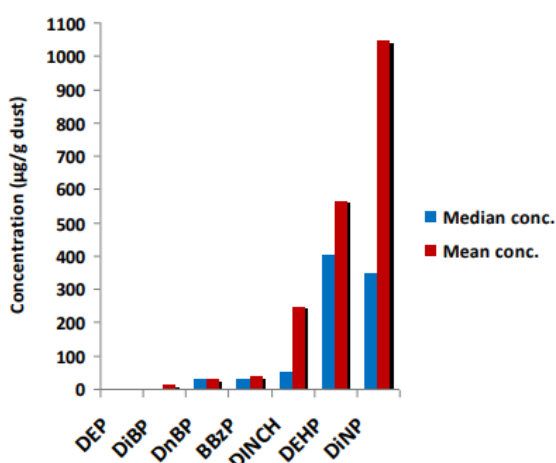
Résultats de l'étude des phtalates dans les poussières dans les écoles maternelles suédoises.

66

Table 2. Descriptive statistics of the minimum (min), maximum (max), mean and standard deviation (SD) of the concentrations (µg/g dust) in dust from the 30 preschools.

Chemical	n*	Min.	Max.	Mean	SD
DEHP	29	52.4	945.0	425.1	268.1
DEP	30	0.30	1.6	0.7	0.25
DnBP	30	1.3	92.7	26.8	23.2
DiNP	30	57.8	5605.2	1045.3	1362.0
BBzP	30	1.0	220.3	38.2	52.0
DiBP	30	1.0	71.7	11.1	15.1
DINCH	30	9.6	3681.6	244.9	699.3

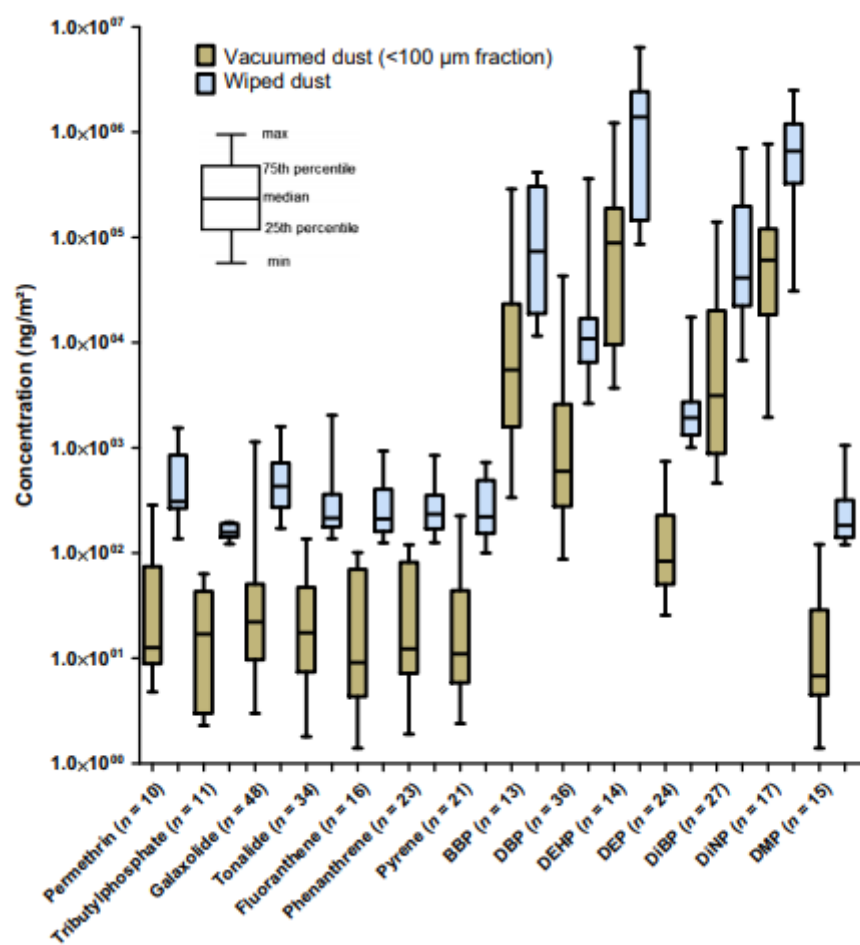
* Number of preschools



⁶⁵ Katherine E. Kelley et al., « Identification of Phthalates in Medications and Dietary Supplement Formulations in the United States and Canada », *Environmental Health Perspectives* 120, n° 3 (15 décembre 2011).

⁶⁶ « Phthalates in preschool dust the relation between phthalates and parameters in the preschool environment Marianne Balck Degree project in biology, Master of science (2 years), 2015.

Résultats de l'étude française dans les établissements scolaire : ⁶⁷



⁶⁷ G. Raffy et al., « Semi-Volatile Organic Compounds in the Air and Dust of 30 French Schools: A Pilot Study », *Indoor Air* 27, n° 1 (2017): 114-27, <https://doi.org/10.1111/ina.12288>.

Articles récents sur les effets des phtalates

◆ Effet sur la reproduction

■ Chez l'homme :

- 1) « A. Broe et al " Association between use of phthalatecontaining medication and semen quality among men in couples referred for assisted reproduction" », *Human Reproduction*, 2018.
- 2) Yi-Xin Wang et al., « Thyroid Function, Phthalate Exposure and Semen Quality: Exploring Associations and Mediation Effects in Reproductive-Aged Men », *Environment International* 116 (25 avril 2018).
- 3) Lopez D. et al « Association of Urinary Phthalate Metabolites With Erectile Dysfunction in Racial and Ethnic Groups in the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004 » *American Journal of Men's Health* 2017
- 4) H. Wu et al « Parental contributions to early embryo development: influences of urinary phthalate and phthalate alternatives among couples undergoing IVF treatment » *Human Reproduction* 2016
- 5) Kaiming Yuan et al., « Effects of Phthalates on 3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase and 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase 3 Activities in Human and Rat Testes », *Chemico-Biological Interactions* 195, n° 3 (février 2012).
- 6) Liangpo Liu et al., « Phthalates Exposure of Chinese Reproductive Age Couples and Its Effect on Male Semen Quality, a Primary Study », *Environment International* 42 (juillet 2012).
- 7) C. Desdoits-Lethimonier et al., « Human Testis Steroidogenesis Is Inhibited by Phthalates », *Human Reproduction* 27, n° 5 (1 mai 2012).
- 8) « Li-Ping Huang et al " The association between semen quality in workers and the concentration of di(2-ethylhexyl) phthalate in polyvinyl chloride pellet plant air " *ENVIRONMENT AND EPIDEMIOLOGY* 2011 ».
- 9) John D. Meeker, Sheela Sathyanarayana, et Shanna H. Swan, « Phthalates and other additives in plastics: human exposure and associated health outcomes », *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 364, n° 1526 (27 juillet 2009).
- 10) Kevin Marsee et al., « Estimated Daily Phthalate Exposures in a Population of Mothers of Male Infants Exhibiting Reduced Anogenital Distance », *Environmental Health Perspectives* 114, n° 6 (juin 2006).
- 11) Makoto Ema, « Decreased anogenital distance and increased incidence of undescended testes in fetuses of rats given monobenzyl phthalate, a major metabolite of butyl benzyl phthalate », *Reproductive Toxicology*, 2003.

■ Chez la femme :

- 12) Ronit Machtinger et al., « Urinary concentrations of biomarkers of phthalates and phthalate alternatives and IVF outcomes », *Environment International* 111 (1 février 2018).
- 13) Zhu Y. et al « Prenatal phthalate exposure and placental size and shape at birth: A birth cohort study » *Environmental Research* 2018
- 14) Zhao R. et al « The risk of missed abortion associated with the levels of tobacco, heavy metals and phthalate in hair of pregnant woman: A case control study in Chinese women » *Medicine* 2017
- 15) Bellavia A. et al « Urinary phthalate metabolite concentrations and maternal weight during early pregnancy » *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2017
- 16) Huijing Shi et al « Association Between Urinary Phthalates and Pubertal Timing in Chinese Adolescents » *J Epidemiol* 2015

- 17) Sung Hoon K « Possible Role of Phthalate in the Pathogenesis of Endometriosis: In Vitro, Animal, and Human Data » The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2015
- 18) H. Frederiksen et al « High urinary phthalate concentration associated with delayed pubarche in girls » International Journal of Andrology 2012

■ *Chez le nouveau-né :*

- 19) Messerlian C. « Paternal and maternal urinary phthalate metabolite concentrations and birth weight of singletons conceived by subfertile couples » Environment International 2017

✧ **Effet thyroïdien**

- 20) Przybyla J et al « A cross sectional study of urinary phthalates, phenols and perchlorate on thyroid hormones in US adults using structural equation models (NHANES 2007–2008) » Environmental Research 2018
- 21) Megan E. Romano et al « Maternal urinary phthalate metabolites during pregnancy and thyroid hormone concentrations in maternal and cord sera : The HOME Study » International Journal of Hygiene and Environmental Health 2018
- 22) Engel S et al « Prenatal Phthalates, Maternal Thyroid Function, and Risk of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in the Norwegian Mother and Child Cohort » Environmental Health Perspectives 2018
- 23) Huang H. et al « Longitudinal assessment of prenatal phthalate exposure on serum and cord thyroid hormones homeostasis during pregnancy - Tainan birth cohort study (TBCS) » The Science of the Total Environment 2018
- 24) Huang H et al « Prenatal and Childhood Exposure to Phthalate Diesters and Thyroid Function in a 9-Year Follow-up Birth Cohort Study: Taiwan Maternal and Infant Cohort Study » Epidemiology 2018
- 25) Gao H et al « Effects of Prenatal Phthalate Exposure on Thyroid Hormone Concentrations Beginning at The Embryonic Stage » Scientific Reports 2017
- 26) Morgenstern R. et al « Phthalates and thyroid function in preschool age children: Sex specific associations » Environment International 2017

✧ **Effets métaboliques**

⇒ **Obésité :**

- 27) Luísa Correia-Sá et al « Obesity or diet? Levels and determinants of phthalate body burden – A case study on Portuguese children Author links open overlay panel » International Journal of Hygiene and Environmental Health 2018
- 28) Amin H. et al « Association of urinary phthalate metabolites concentrations with body mass index and waist circumference » Environmental Science and Pollution Research 2018
- 29) Harley K. « Association of prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and childhood BMI and obesity » Pediatric Research 2017
- 30) Bellavia H. et al « Urinary phthalate metabolite concentrations and maternal weight during early pregnancy » International Journal of Hygiene and Environmental Health 2017

⇒ **Diabète :**

- 31) Ruiz D. et al « Disparities in Environmental Exposures to Endocrine-Disrupting Chemicals and Diabetes Risk in Vulnerable Populations » Diabetes Care 2018
- 32) Fisher B. et al « Serum Phthalate and Triclosan Levels Have Opposing Associations With Risk Factors for Gestational Diabetes Mellitus » Frontiers in Endocrinology 2018

- 33) Castro-Correia C. et al « Phthalates and type 1 diabetes: is there any link? » Environmental Science and Pollution Research 2018

⇒ Hypertension

- 34) Lu X. et al « Phthalate exposure as a risk factor for hypertension » Environmental Science and Pollution Research International 2018
- 35) Piecha R. et al « Urine Levels of Phthalate Metabolites and Bisphenol A in Relation to Main Metabolic Syndrome Components: Dyslipidemia, Hypertension and Type 2 Diabetes. A Pilot Study » Central European Journal of Public Health 2016
- 36) Lee K. et al « Maternal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate exposure deregulates blood pressure, adiposity, cholesterol metabolism and social interaction in mouse offspring » Archives of Toxicology 2016
- 37) Trasande L. et al « Association of exposure to di-2-ethylhexylphthalate replacements with increased blood pressure in children and adolescents » Hypertension 2015
- 38) Shiue I. et al « Higher urinary heavy metal, phthalate and arsenic concentrations accounted for 3-19% of the population attributable risk for high blood pressure: US NHANES, 2009-2012 » Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension 2014

◇ Effet sur neurodéveloppement des jeunes enfants, Autisme, Troubles du comportement et de l'apprentissage, Troubles du sommeil

⇒ Effet sur le neurodéveloppement, sur le QI

- 39) Sunmi K. et al « Association between maternal exposure to major phthalates, heavy metals, and persistent organic pollutants, and the neurodevelopmental performances of their children at 1 to 2 years of age- CHECK cohort study » The Science of the Total Environment 2018
- 40) Nakiwala D. et al « In-utero exposure to phenols and phthalates and the intelligence quotient of boys at 5 years » Environmental Health: A Global Access Science Source 2018
- 41) Kim J. et al « The effects of maternal and children phthalate exposure on the neurocognitive function of 6-year-old children » Environmental Research 2017
- 42) Huang P. et al « Intellectual evaluation of children exposed to phthalate-tainted products after the 2011 Taiwan phthalate episode » Environmental Research 2017
- 43) Huang H. et al « Fetal and Childhood Exposure to Phthalate Diesters and Cognitive Function in Children Up to 12 Years of Age: Taiwanese Maternal and Infant Cohort Study » PloS One 2015
- 44) Ejaredar M. et al « Phthalate exposure and children neurodevelopment: A systematic review » Environmental Research 2015
- 45) Factor-Litvak P. « Persistent Associations between Maternal Prenatal Exposure to Phthalates on Child IQ at Age 7 Years » PloS One 2014
- 46) Yeni K. et al « Prenatal Exposure to Phthalates and Infant Development at 6 Months: Prospective Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) Study » Environmental Health Perspectives 2011
- 47) Cho S. et al « Relationship between environmental phthalate exposure and the intelligence of school-age children » Environmental Health Perspectives 2010

⇒ Autisme

- 48) Rahbar M. et al « Environmental Exposure to Dioxins, Dibenzofurans, Bisphenol A, and Phthalates in Children with and without Autism Spectrum Disorder Living near the Gulf of Mexico » International Journal of Environmental Research and Public Health 2017

- 49) Ye Bi Su et al « The association of environmental toxicants and autism spectrum disorders in children » Environmental Pollution 2017
- 50) Jeddi M. et al « The role of phthalate esters in autism development: A systematic review » Environmental Research 2016
- 51) Kondolot M. et al « Plasma phthalate and bisphenol a levels and oxidant-antioxidant status in autistic children » Environ Toxicol Pharmacol. 2016
- 52) Kardas F. et al « Increased Serum Phthalates (MEHP, DEHP) and Bisphenol A Concentrations in Children With Autism Spectrum Disorder: The Role of Endocrine Disruptors in Autism Etiopathogenesis » Journal of Child Neurology 2016
- 53) Philippat C. et al « Phthalate concentrations in house dust in relation to autism spectrum disorder and developmental delay in the Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment (CHARGE) study » Environmental Health: A Global Access Science Source 2015

⇒ Troubles du comportement et troubles de l'apprentissage

- 54) Dan Hu et al « Associations of phthalates exposure with attention deficits hyperactivity disorder: A case-control study among Chinese children » Environmental Pollution 2018
- 55) Sunmi K. et al « Prenatal phthalate exposures and child temperament at 12 and 24 months ». Neurotoxicology. 2017
- 56) Arbuckle et al « Processed data for CHMS 2007-2009: Bisphenol A, phthalates and lead and learning and behavioral problems in Canadian children 6-19 years of age » Data in Brief 2016
- 57) Minatoya M. et al « Effects of prenatal phthalate exposure on thyroid hormone levels, mental and psychomotor development of infants: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health » The Science of the Total Environment 2016
- 58) Ponsonby A. et al « Epigenetic regulation of neurodevelopmental genes in response to in utero exposure to phthalate plastic chemicals: How can we delineate causal effects? » Neurotoxicology 2016
- 59) Arbuckle T et al « Bisphenol A, phthalates and lead and learning and behavioral problems in Canadian children 6-11 years of age: CHMS 2007-2009 » Neurotoxicology 2016
- 60) Won E. et al « Association of current phthalate exposure with neurobehavioral development in a national sample » International Journal of Hygiene and Environmental Health 2016
- 61) Verstraete S et al « Circulating phthalates during critical illness in children are associated with long-term attention deficit: a study of a development and a validation cohort » Intensive Care Medicine 2016
- 62) Park S. et al « Association between phthalates and externalizing behaviors and cortical thickness in children with attention deficit hyperactivity disorder » Psychological Medicine 2015
- 63) Lien Y. et al « Prenatal exposure to phthalate esters and behavioral syndromes in children at 8 years of age: Taiwan Maternal and Infant Cohort Study » Environmental Health Perspectives 2015
- 64) Chopra V. et al « Association between phthalates and attention deficit disorder and learning disability in U.S. children, 6-15 years » Environmental Research 2014

⇒ Troubles du sommeil

- 65) Shiue Y. et al « Urinary arsenic, pesticides, heavy metals, phthalates, polyaromatic hydrocarbons, and polyfluoroalkyl compounds are associated with sleep troubles in adults: USA NHANES, 2005-2006 » Environmental Science and Pollution Research International 2017

◆ Effet cancérigène

⇒ Cancer du sein

- 66) Tsung-Hua Hsieh et al., « Phthalates Induce Proliferation and Invasiveness of Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer through the AhR/HDAC6/c-Myc Signaling Pathway », *The FASEB Journal* 26, n° 2 (février 2012).
- 67) Zuccarello P. et al « Implication of dietary phthalates in breast cancer. A systematic review » *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 2018
- 68) Wu J. et al « miR-19 targeting of PTEN mediates butyl benzyl phthalate-induced proliferation in both ER (+) and ER (-) breast cancer cells » *Toxicology Letters* 2018
- 69) Parada H. et al « Urinary Phthalate Metabolite Concentrations and Breast Cancer Incidence and Survival following Breast Cancer: The Long Island Breast Cancer Study Project » *Environmental Health Perspectives* 2018
- 70) Martínez-Nava G. et al « PPAR γ and PPARGC1B polymorphisms modify the association between phthalate metabolites and breast cancer risk » *Biomarkers: Biochemical Indicators of Exposure, Response, and Susceptibility to Chemicals* 2013

⇒ Cancer du col de l'utérus

- 71) Weili Yang et al., « MEHP promotes the proliferation of cervical cancer via GPER mediated activation of Akt », *European Journal of Pharmacology* 824 (5 avril 2018)

⇒ Cancer de la prostate

- 72) Xia B. et al « In utero and lactational exposure of DEHP increases the susceptibility of prostate carcinogenesis in male offspring through PSCA hypomethylation » *Toxicology Letters* 2018
- 73) Wu J. « Effect of Mono-2-ethylhexyl Phthalate on DNA Methylation in Human Prostate Cancer LNCaP Cells » *Biomedical and environmental sciences: BES* Sep 2017
- 74) Kismali G et al « Phthalate induced toxicity in prostate cancer cell lines and effects of alpha lipoic acid » *Bratisl Lek Listy* 2017

⇒ Cancer des testicules

- 75) Pei-Li Yao, « Mono-(2-Ethylhexyl) Phthalate (MEHP) Promotes Invasion and Migration of Human Testicular Embryonal Carcinoma Cells », *BIOLOGY OF REPRODUCTION*, 2012

⇒ Cancer du foie

- 76) Tsai C. et al « Benzyl butyl phthalate induces migration, invasion, and angiogenesis of Huh7 hepatocellular carcinoma cells through nongenomic AhR/G-protein signaling » *BMC cancer* 2014

⇒ Tumeur de Wilm's

- 77) Wang Z. « Promotion of Wilms' tumor cells migration and invasion by mono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP) via activation of NF- κ B signals » *Chemico-Biological Interactions* 2017

⇒ Cancer des poumons

- 78) Wang Y. et al « Up regulation of IL-6 is involved in di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) induced migration and invasion of non small cell lung cancer (NSCLC) cells » *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2017

⇒ **Cancer du colon**

- 79) Chen H. et al « Effects of di(2-ethylhexyl) phthalate exposure on 1,2-dimethylhydrazine-induced colon tumor promotion in rats » Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association 2017

✧ **Méthylation de l'ADN**

- 80) Chen C. et al « Association between fetal exposure to phthalate endocrine disruptor and genome-wide DNA methylation at birth » Environmental Research 2018
- 81) Huang L. et al « Prenatal phthalate exposure, birth outcomes and DNA methylation of Alu and LINE-1 repetitive elements: A pilot study in China » Chemosphere 2018
- 82) Montrose L. et al « Maternal levels of endocrine disrupting chemicals in the first trimester of pregnancy are associated with infant cord blood DNA methylation » Epigenetics 2018
- 83) Wu H. « Preconception urinary phthalate concentrations and sperm DNA methylation profiles among men undergoing IVF treatment: a cross-sectional study » Human Reproduction 2017
- 84) Solomon O. et al « Prenatal phthalate exposure and altered patterns of DNA methylation in cord blood » Environmental and Molecular Mutagenesis 2017
- 85) Zhao Y. et al « Third trimester phthalate exposure is associated with DNA methylation of growth-related genes in human placenta » Scientific Reports 2016
- 86) Lyu Z. et al « Effects of long term and low dose Di- (2-ethylhexyl) phthalate exposure on global genome DNA methylation in HePG2 cells » Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases 2016
- 87) Li Y. et al « Vimentin-Mediated Steroidogenesis Induced by Phthalate Esters: Involvement of DNA Demethylation and Nuclear Factor κ B » PloS One 2016
- 88) Zhao Y. et al « Prenatal phthalate exposure, infant growth, and global DNA methylation of human placenta » Environmental and Molecular Mutagenesis 2015

✧ **Allergie**

⇒ **Asthme**

- 89) Kang J. et al « Exposure to a combination of formaldehyde and DINP aggravated asthma-like pathology through oxidative stress and NF- κ B activation » Toxicology 2018
- 90) Buckley J. et al « Associations of prenatal environmental phenol and phthalate biomarkers with respiratory and allergic diseases among children aged 6 and 7 years » Environment International 2018
- 91) Qin W. et al « Exposure to diisodecyl phthalate exacerbated Th2 and Th17-mediated asthma through aggravating oxidative stress and the activation of p38 MAPK » Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association 2018
- 92) Ait Bamai Y. Effects of prenatal di(2-ethylhexyl) phthalate exposure on childhood allergies and infectious diseases: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health The Science of the Total Environment 2018
- 93) Li M. et al « Phthalate esters and childhood asthma: A systematic review and congener-specific meta-analysis » Environmental Pollution 2017
- 94) Robinson R. et al « The Impact of Bisphenol A and Phthalates on Allergy, Asthma, and Immune Function: a Review of Latest Findings » Current Environmental Health Reports 2015

- 95) Ku H. et al « Prenatal and postnatal exposure to phthalate esters and asthma: a 9-year follow-up study of a taiwanese birth cohort » PloS One 2015
- 96) Bekö G. et al « Phthalate exposure through different pathways and allergic sensitization in preschool children with asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis » Environmental Research 2015
- 97) Michelle L. North et al « Effects of phthalates on the development and expression of allergic disease and asthma » American College of Allergy, Asthma & Immunology 2014

⇒ Eczéma

- 98) Schmidt C. et al « Scratching the Surface: Exploring the Association between Prenatal Phthalate Exposure and Eczema in Boys » Environmental Health Perspectives 2018
- 99) Soomro M. et al « Prenatal Exposure to Phthalates and the Development of Eczema Phenotypes in Male Children: Results from the EDEN Mother-Child Cohort Study » Environmental Health Perspectives 2018
- 100) Lacey Robinson et al « The impact of bisphenol A and phthalates on allergy, asthma, and immune function: a review of latest findings » Curr Envir Health 2015

