



Romane MULTON
Avril-Août 2018
Stage de 5^{ème} année de
Pharmacie sous la
direction de M. André
CICOLELLA

Les phtalates : une problématique de santé publique et environnementale



Réseau Environnement Santé
Mundo Etic : 47 avenue Pasteur
93100 Montreuil
01 80 89 58 37
contact@reseau-environnement-sante.fr

RESUME

Parce que « *notre environnement, c'est notre santé* », le Réseau Environnement Santé (RES) a été créé en 2009 pour mettre la santé environnementale au cœur des politiques publiques. Face à l'épidémie de maladies chroniques (maladies cardiovasculaires, cancers, asthme, troubles de la reproduction, troubles du comportement...), agir sur les causes environnementales est aujourd'hui essentiel. La santé environnementale est une des réponses à la crise sanitaire actuelle. Constitué de 31 associations nationales et locales regroupant près de 7 000 personnes, le RES est une association agréée au titre du Ministère de la Santé et siège à ce titre à France Asso Santé.

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 (PE) 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.

Le RES entreprend actuellement une grande campagne nationale intitulée « Villes et Territoires sans Perturbateur Endocrinien », en partenariat avec de nombreuses grandes villes françaises dans une démarche de diminution de l'exposition des populations aux PE, de promotion de la santé environnementale et de sensibilisation des populations à ces différents sujets. Au sein de cette campagne, le RES organise une sous campagne « Sans phtalate » qui se déroulera dans un premier temps à Paris en septembre 2018. Les phtalates seront ici utilisés comme représentants de la famille des PE. Cette campagne passe par un prélèvement de cheveux des élus de la ville de Paris pour montrer une contamination générale aux phtalates, l'urgence de la situation face à laquelle nous sommes face et donc qu'il est indispensable de mettre en place des solutions pour contrer ces PE.

Ce stage s'inscrit dans la continuité de cette campagne avec pour objectif de réunir le plus d'informations sur les phtalates, notamment les sources d'expositions, leurs effets, leur réglementation dans l'optique de mettre en place des recommandations pour diminuer notre exposition. Un second aspect du stage a été concentré sur la remise en cause des réglementations françaises pour aboutir à une conférence de presse qui a été tenue par le Président de l'association, André Cicoella.

ABREVIATIONS

- **PE** : Perturbateurs Endocriniens
- **OMS** : Organisation mondiale de la Santé
- **RES** : Réseau Environnement Santé
- **ANSES** : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'environnement et du Travail
- **ANSM** : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé
- **EMA** : Agence Européenne des Médicaments
- **EHESP** : Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique
- **UE** : Union Européenne
- **SNPE** : Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens
- **PVC** : Chlorure de Polyvinyle
- **PPAR** : Récepteurs Activés par les Proliférateurs de Peroxysomes
- **CAR** : Constitutive activated Receptor
- **PXR** : Pregnan X Receptor
- **TR** : Recepteur des Hormones Thyroïdienne
- **ECMO** : Oxygénation par Membrane Extra Corporelle

- **ROHS** : Restriction of Hazardous Substances
- **NQE** : Normes de qualité Environnementale
- **COSV** : Composé Semi Organique Volatile
- **NHANES** : National Health and Nutrition Examination Survey
- **DM** : Dispositifs Médicaux
- **FIV** : Fécondation In Vitro
- **MDI** : Indice de Développement Mental
- **WECF** : Women in Europe for a Common Future
- **BDIH** : Bundesverband der Industrie- und Handelsunternehmen
- **CMR** : Cancérogène, mutagène, reprotoxique

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Axe hormonal féminin et masculin
- Figure 2 : Structure chimique de bases des phtalates
- Figure 3 : Les principaux phtalates
- Figure 4 : Métabolisation des phtalates chez l'Homme
- Figure 5 : Phtalates, composés parents et leurs métabolites
- Figure 6 : Utilisation des principaux phtalates
- Figure 7 : Mécanisme d'action et cibles des phtalates
- Figure 8 : Organes cibles des phtalates
- Figure 9 : Migration des phtalates dans l'environnement à partir du plastique
- Figure 10 : Balance des risques des nouveau-nés hospitalisés en néonatalogie face aux risques phtalates
- Figure 11 : Classification et étiquetage des phtalates en tant qu'agents toxiques pour la reproduction
- Figure 12 : Classification réglementaire pour les agents toxiques pour la reproduction
- Figure 13 : Limite de migration spécifique par phtalates
- Figure 14 : Estimation de l'exposition journalière aux phtalates source par source
- Figure 15 : Comparaison des concentrations urinaires de l'étude de Swan et al 2005 et 2015 en ng/ml (50^{ème} percentile)
- Figure 16 : Comparaison des concentrations urinaires de l'étude de Swan et al et de l'étude de Haotian et la en ng/ml (50^{ème} percentile)

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à la réussite de ce stage.

Tout d'abord, j'adresse mes remerciements au Président du Réseau Environnement Santé, M. André Cicoella pour le temps qu'il m'a consacré et pour m'avoir partagé une partie de ses connaissances sur les perturbateurs endocriniens. Je le remercie aussi pour m'avoir transmis sa fibre politique et sa ferveur dans son combat face aux perturbateurs endocriniens.

Je remercie également l'équipe du RES, Maïté Gérard et Amélie Cant avec qui j'ai eu plaisir de travailler durant ces 5 mois. Merci pour votre accueil, vos conseils que ce soit aussi bien scientifiques que politiques mais aussi pour votre encadrement et votre bonne humeur au quotidien.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
I. Les Perturbateurs Endocriniens	3
A. Naissance du concept de perturbateurs endocriniens	3
B. Caractéristiques des perturbateurs endocriniens	4
C. Effets nocifs des perturbateurs endocriniens	4
II. Les ressources bibliographiques à destination de la campagne « Sans phtalate »	4
A. Généralités sur les phtalates	4
1. Définition	4
2. Métabolisme des phtalates	5
3. Utilisation des phtalates.....	7
4. Mécanisme d'action des phtalates	8
5. Organes cibles des phtalates	8
6. Mécanisme de contamination des Hommes et des écosystèmes	9
B. Sources d'exposition aux phtalates	10
1. L'alimentation	10
2. Les jouets et articles de puériculture	10
3. Les cosmétiques.....	11
4. Les dispositifs médicaux (DM).....	11
1. Les médicaments et compléments alimentaires	12
2. L'air intérieur, les poussières, les sols.....	13
3. Les jouets sexuels	13
C. Réglementations	14
1. Pour l'alimentation	15
2. Pour les cosmétiques.....	16
3. Pour les jouets et articles de puériculture	16
4. Pour les dispositifs médicaux	16
5. Pour les médicaments	17
6. Pour les isolants des câbles et fils électriques	17
7. Pour l'eau	17
D. Effets néfastes des phtalates sur l'Homme	17
E. Contamination des écosystèmes	18
1. Contamination de la flore.....	18
2. Contamination de la faune	19

III. Remise en cause de la réglementation actuelle sur les phtalates	19
A. Calcul de l'exposition journalière aux phtalates	19
1. Via l'alimentation	20
2. Via les cosmétiques	20
3. Via les jouets et articles de puériculture	20
4. Via les dispositifs médicaux.....	21
5. Via les médicaments.....	21
6. Via l'air intérieur	21
7. Cumuls des différentes sources d'exposition journalières ci-dessus issues de la littérature en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$	21
B. Arguments de remise en cause de la réglementation actuelle.....	22
1. Non-respect de la réglementation	22
2. Lien entre les doses journalières d'exposition et les effets nocifs retrouvés.....	23
3. Non prise en compte des effets cocktails.	25
IV. Conseils à destination des pratiques individuelles pour limiter son exposition aux perturbateurs endocriniens	26
A. Dans la cuisine	26
B. Dans la salle de bain	27
C. Dans l'air intérieur	27
V. Substitution des phtalates.....	28
A. Le DINP.....	28
B. L'Hexamoll® DINCH.....	29
C. Les plastifiants autres que les phtalates.....	29
D. Les alternatives végétales aux phtalates.....	30
CONCUSION	31

INTRODUCTION

Au cours des dernières décennies, diverses études scientifiques ont mis en évidence une évolution de la fréquence des pathologies chroniques comme l'obésité et le diabète, des cancers hormonaux-dépendants, des troubles du comportement chez le jeune enfant mais aussi une baisse de la fertilité. Nous sommes face à un nouvel enjeu de santé publique et environnemental. De l'ère des maladies infectieuses du 19^{ème} siècle nous sommes maintenant confrontés à l'ère des maladies chroniques. Un chiffre clé de ces dernières décennies confirme ce constat : une étude a observé **une baisse de 52,4 % de la concentration de sperme et une baisse de 59,3% du nombre total de spermatozoïdes** chez les hommes d'Amérique du Nord, d'Europe, d'Australie et de Nouvelle-Zélande.¹ Ce phénomène peut en partie être expliqué par la présence de substances dans notre environnement ou dans nos produits de consommations : **les perturbateurs endocriniens (PE)**. Ils constituent une **menace mondiale** à laquelle il faut apporter une solution selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2012)

Selon l'OMS (2002), « **les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire des effets délétères sur cet organisme ou sur ses descendants** ». Ce sont des produits chimiques qui perturbent la régulation de notre système hormonal. Ils ont des effets néfastes sur les processus de synthèse, de sécrétion, de transports, d'action ou d'élimination des hormones. Les PE, en modifiant l'équilibre de ce système, peuvent induire de lourdes conséquences et en particulier lors des premières étapes de la vie où nos hormones jouent un rôle très important dans le développement physiologique d'un individu. **Les impacts de ces PE sur le fœtus, le nourrisson ou l'enfant en croissance peuvent même s'avérer irréversibles.**

Le Réseau Environnement Santé (RES) est à l'origine de la Campagne « **Villes et Territoires sans Perturbateur Endocrinien** » actuellement en cours. L'objectif premier est de diminuer l'exposition de la population aux PE. Pour cela le RES a rédigé une charte à destination des villes partenaires avec onze commandements et recommande des bonnes pratiques afin de réduire la contamination aux PE :

- Se nourrir sans PE
- Se soigner sans PE
- Nettoyer sans PE
- Cuisiner sans PE
- Des textiles sans PE
- Des cosmétiques sans PE
- Des lieux de vie sans PE
- Des matériels électroniques sans PE
- Des espaces verts sans PE
- Des loisirs sans PE
- Incinérations sans PE

¹ Hagai Levine et al., « Temporal Trends in Sperm Count: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis », *Human Reproduction Update* 2017.

De nombreuses villes ont déjà adhéré au projet et signé la charte (ou vont la signer lors du colloque Villes et Territoires sans PE de septembre 2018) comme Paris, Grande-Synthe, la Communauté de communes de Cœur d'Ostrevent, Strasbourg, Saint Jean, Tulle, Limoges et Douai. D'autres sont intéressées pour s'engager à la fin de l'année comme Toulouse, Biarritz, St Dié des Vosges, Abbeville, Saint Xandre.

Dans l'optique de montrer une contamination générale de la population aux PE, le RES propose une sous campagne nommée « zéro phtalate » aux villes. Elle sera caractérisée par la réalisation chez leurs élus, d'un dosage dans les cheveux d'une famille de perturbateurs endocriniens qui peut être représentatrice de l'exposition globale des PE : **les phtalates**. En fonction des composés, la moitié des phtalates de l'organisme sont éliminés entre 8 et 48 heures chez l'Homme via les urines.² Ainsi notre corps ne les stocke pas. Pourtant, en France, les phtalates sont retrouvés chez **99,6% des femmes enceintes** selon l'enquête ELFE, signifiant une exposition régulière aux phtalates et donc une exposition quotidienne. Ce constat alarmant doit provoquer une réaction : celle de leur élimination à la source. C'est en partie pour ces raisons que le RES a choisi de se baser sur l'exposition aux phtalates pour démontrer une exposition globale aux PE. Suite au dosage, le RES apportera des recommandations pour diminuer son exposition et un dosage un an plus tard pour vérifier la diminution de la contamination est en option. La ville de Paris qui va signer la Charte, s'est aussi engagée à réaliser ce dosage chez 20/50 de ses élus au mois de septembre 2018.

Ainsi, dans l'optique d'apporter les informations nécessaires aux villes sur les phtalates et de proposer au mieux des recommandations pour les éviter, le stage a été centré sur l'étude de cette famille de perturbateurs endocriniens. Un second objectif, à destination plus politique s'est dessiné le long du stage à travers notamment la réalisation d'une conférence de presse et de la rédaction d'un courrier à destination des élus des villes partenaires.

² ANSES, « Édition scientifique Mars 2015 Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des Phtalates (Tome 3) », mars 2015.

I. Les Perturbateurs Endocriniens

A. Naissance du concept de perturbateurs endocriniens

La notion de perturbateurs endocriniens est apparue dans les années 60 lorsque les premiers effets des PE sont observés. Dans les années 90, il est démontré que certaines substances chimiques d'origine agricole et industrielle présentes dans les différents milieux naturels pouvaient produire des effets graves sur la santé de certains animaux qui y étaient exposés de façon chronique. **La déclaration de Wingspread**, en 1991 réunie pour la première fois des scientifiques pour échanger sur les inquiétudes liées aux effets des produits chimiques qui agissent sur les hormones. Le concept de perturbateurs endocriniens est alors né. Les arguments en faveur de la toxicité pour la santé humaine se sont alors renforcés après des catastrophes comme les effets liés à la prise de Distilbène chez les femmes enceintes.

Ces substances ont en commun une action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et potentiellement sur toutes les glandes endocrines et hormones notamment sexuelles (œstrogène et testostérone) et thyroïdiennes. **Les PE peuvent ainsi selon le type altérer le taux d'hormones dans le sang, les imiter, les bloquer mais aussi modifier la quantité d'hormones envoyée aux organes.**³

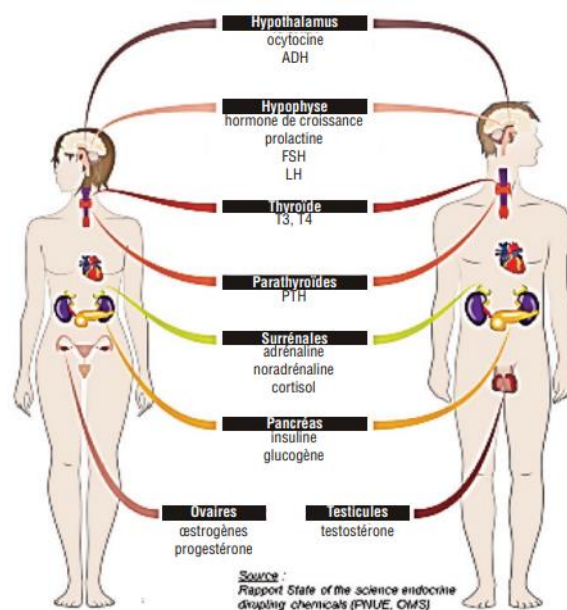


Figure 1 : Axe hormonal féminin et masculin

Aujourd'hui les PE sont de plus en plus étudiés par la communauté scientifique et entrent progressivement dans le débat politique comme on peut le voir avec la création de la Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE2 actuellement en cours). Environ un millier de substances seraient perturbatrices endocriniennes mais ces dernières seraient en réalité indénombrables d'autant plus que certains mélanges de molécules sont aussi considérés comme perturbateurs endocriniens⁴.

³ « Réseau Environnement Santé : Perturbateurs endocriniens <http://www.reseau-environnement-sante.fr/articles/perturbateurs-endocriniens/>.

⁴ « Contamination chimique et perturbateurs endocriniens », URPS Médecins Libéraux PACA (blog).

B. Caractéristiques des perturbateurs endocriniens

L'Endocrine Society, société savante américaine dédiée à la recherche fondamentale et clinique dans le domaine de l'endocrinologie, explique qu'il existe un changement de paradigme toxicologique concernant les PE.⁵ **C'est-à-dire que le dogme de la toxicologie classique « c'est la dose qui fait le poison » ne s'applique pas.** Ces substances peuvent agir à des doses extrêmement faibles et au contraire être inactives à des doses plus importantes. On parle de relation dose-réponse non linéaire. Pour les PE, il est indispensable de comprendre que c'est « **la période qui fait le poison** », c'est-à-dire comme indiqué précédemment que les effets les plus critiques se font lors de certaines « **fenêtres d'exposition** » que sont les périodes de développement fœtal et de la petite enfance. Une exposition de la femme enceinte même sur le court terme peut engendrer des effets néfastes significatifs. La femme enceinte et le nourrisson sont donc particulièrement à risque mais aussi les descendants des personnes exposées puisque les effets des PE sont **transgénérationnels (sur 3 générations)**⁶. Il peut y avoir **une latence entre l'exposition et les effets** et il faut donc combattre les perturbateurs endocriniens à la source. Enfin une notion capitale, la notion d'effet cocktail, n'est pas prise en compte dans la réglementation actuelle sur le sujet et qui pourtant en modifie grandement le raisonnement d'élaboration de ces dernières.

C. Effets nocifs des perturbateurs endocriniens

Les rapports de synthèse de l'Endocrine Society démontrent une relation entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et⁷ :

- **Des troubles de la reproduction**
- **Le développement de certains cancers**
- **Le développement des maladies cardiovasculaires, métaboliques (obésité, diabète)**
- **Des effets thyroïdiens**
- **Des effets neurodéveloppementaux, neuroendocriniens, neurocomportementaux**

II. **Les ressources bibliographiques à destination de la campagne « Sans phtalate »**

A. Généralités sur les phtalates

1. Définition

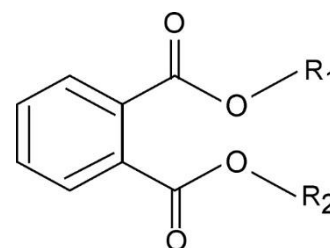
⁵ « Diamanti-Kandarakis E et al. « Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement » Endocrine Review, 2009. ».

⁶ Michael K. Skinner et al « Endocrine Disruptor Induction of Epigenetic Transgenerational Inheritance of Disease », *Molecular and Cellular Endocrinology* 2014 .

⁷ « A. C. Gore et al., « EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals », Endocrine Reviews, 2015..

Les phtalates, produits pour la première fois dans les années 1920 constituent une large famille de composés chimiques. Dans les années 1950 ils ont connu un essor important avec l'apparition du PVC (Chlorure de Polyvinyle). La production mondiale de phtalates n'a cessé de croître pour passer de 1,8 millions de tonnes à 4,3 millions de tonnes en 2006⁸. Ce sont des additifs utilisés couramment dans les matières plastiques notamment les PVC pour les rendre plus souples et flexibles. **Perturbateurs endocriniens reconnus aux multiples effets nocifs et représentatifs de l'exposition globale aux PE, ils sont une menace mondiale à laquelle il faut apporter une solution.**

Pour ce qui es de la synthèse de ces composés, ils sont obtenus par estérification d'un acide phtalique avec un ou plusieurs alcools. Leur structure est caractérisée par un cycle benzénique substitué en ortho par deux groupements carboxylates, dont la taille des chaînes alkyles est variable.⁹



*Figure 2 : Structure chimique de base des phtalates*⁸

Selon l'estérification, on va distinguer plusieurs sortes de phtalates dont les principaux sont répertoriés dans le tableau ci-dessous¹⁰ :

R ₁	R ₂	Nom ^a	Abréviation	N° CAS	Poids moléculaire	LogK ^b
CH ₃	CH ₃	Diméthyl-phtalate	DMP	1316-11-3	194,2	1,47-2,12
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Diéthyl-phtalate	DEP	84-66-2	222,2	2,47-2,51
C ₈ H ₁₇	C ₈ H ₁₇	Di(2-éthyl-hexyl)-phtalate	DEHP	117-81-7	390,6	7,5
C ₈ H ₁₇	C ₈ H ₁₇	Di(2-éthyl-hexyl)-terephthalate	DEHT	6422-86-2	390,6	
C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	Dibutyl-phtalate	DBP	84-74-2	278,3	4,57
C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	Diisobutyl-phtalate	DIBP	84-69-5	278,3	4,11
C ₉ H ₂₀	C ₉ H ₂₀	Diisononyl-phtalate	DIINP	28553-12-0 68515-48-0	418,6	8,8
C ₁₀ H ₂₁	C ₁₀ H ₂₁	Diisodécyl-phtalate	DIDP	26761-40-0 68515-49-1	447,0	8,8
C ₄ H ₉	C ₇ H ₇	Butylbenzyl-phtalate	BBP	85-68-7	298,3	4,84

Figure 3 : Les principaux phtalates

2. Métabolisme des phtalates

Une fois absorbés, les phtalates sont distribués au niveau des tissus sans qu'aucune accumulation ne se fasse. Les phtalates ont des demi-vies courtes, de quelques heures à plusieurs jours, et sont éliminés du corps rapidement. **La métabolisation se fait au niveau du foie en deux phases : la phase I se caractérise par une hydrolyse ou une oxydation et la phase II par une conjugaison.** La métabolisation va dépendre de la structure des composés parents diesters.

⁸ « Inserm : les phtalates 2011 », http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/Intro_Partie_6.html.

⁹ ANSES : Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des Phtalates (Tome 3) 2011

¹⁰ INSERM. Expertise collective, Reproduction et environnement. 2011

Les composés de bas poids moléculaire, à chaîne courte (DEP et DBP par exemple) subissent une hydrolyse en phase I et sont transformés en mono-ester hydrolysé simple. Les composés de haut poids moléculaire (DEHP, DNOP, DiNP) subissent les biotransformations de la phase I également et sont donc hydrolysés en leur métabolite respectif mais sont ultérieurement métabolisés par oxydation de leurs longues chaînes alkyl lipophiles en mono-esters hydrophiles.¹¹ **Les métabolites sont alors excrétés sous forme libre (phtalates à courte chaîne) ou glucuronoconjuguée (phtalates à chaîne longue) dans l'urine, les fèces et la sueur.**

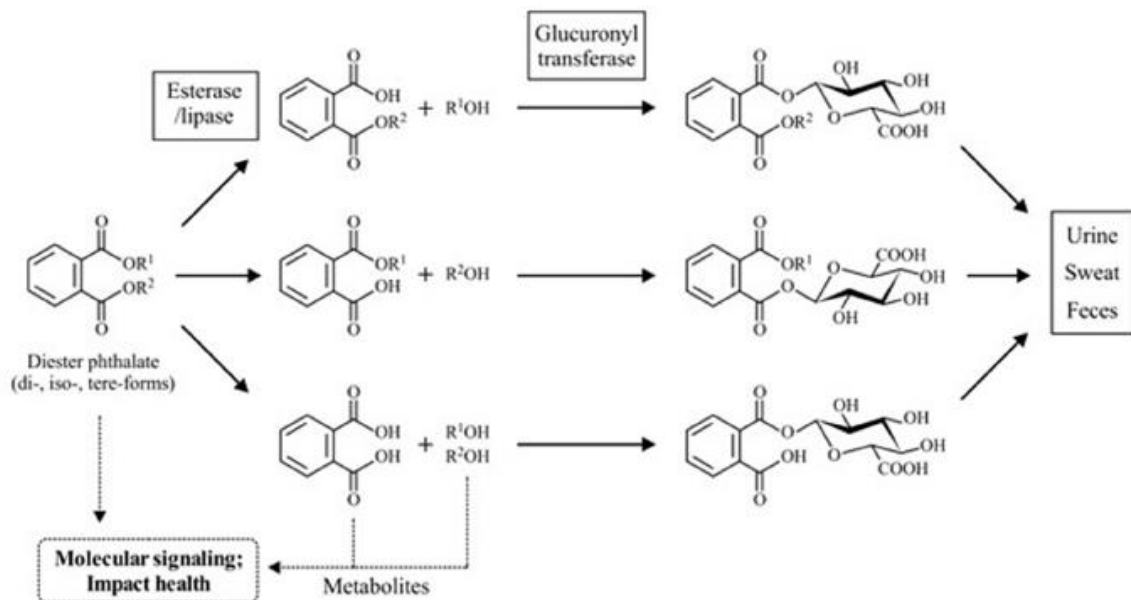


Figure 4 : Métabolisation des phtalates chez l'Homme

Le tableau suivant présente certaines des molécules mères et leurs métabolites.¹²

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

Figure 5 : Phtalates, composés parents et leurs métabolites

¹¹ Luce-Elodie RICARD, « Thèse : les perturbateurs endocriniens dans l'environnement de l'enfant et de l'adolescent et les risques pour la santé. L'exemple des phtalates et du bisphénol A. » 2011, http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED_T_2011_RICARD_LUCE_ELODIE.pdf.

¹² « Sathyaranayana S. et al « Phthalates and Children's Health. Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care. » Elsevier 2008.

Il est nécessaire de noter un point ; la glucuro-conjugaison est une étape importante du métabolisme et de l'élimination. Or ce mécanisme n'est fonctionnel qu'à l'âge de 3 mois chez l'enfant. **En effet l'activité de la glucuronyl-transférase n'est que de 5% à la naissance et atteint son maximum à 3 mois¹³.** Cela explique en partie la vulnérabilité accrue des fœtus et des nouveaux nés.

3. Utilisation des phtalates

Plus de **90% des phtalates** produits au sein de l'Union Européenne sont utilisés comme plastifiants. On estime que le DEHP représente plus de 50% de la production de ces substances et que celles du BBP et du DBP correspondent environ à un dixième de celle du DEHP¹⁴. L'addition des phtalates confère au plastique de la souplesse, de l'extensibilité et de l'élasticité.¹⁵ **Les domaines d'application sont très nombreux et on retrouve des phtalates dans les films plastiques, les revêtements de sol, les tuyaux, les peintures, les vernis, les adhésifs, les condensateurs électriques, les fils et câbles électriques, les solvants, les huiles lubrifiantes, les produits de consommation et les produits pharmaceutiques.**^{11,12}

Le tableau suivant décrit les principaux phtalates et leurs utilisations courantes.¹⁶

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

Figure 6 : Utilisation des principaux phtalates

¹³ « Thèse Charles-Eric Letourneau « Le prématuré : besoin nutritionnels et retour à domicile » 2004, s. d., file:///C:/Users/RES/Downloads/PHletourneau%20(1).pdf.

¹⁴ Clotilde ALMERAS et al., « Projet PERSAN- Les Phtalates- 2010 », 2010.

¹⁵ « Fiche d'information Suisse : les phtalates 2018 », s. d., https://www.bag.admin.ch/dam/.../factsheet-phtalate.../factsheet-phtalate_fr.pdf.

¹⁶ Thèse : M Philippe Hartemann, « Les perturbateurs endocriniens dans l'environnement de l'enfant et de l'adolescent et les risques pour la santé : l'exemple des phtalates et du bisphénol A » 2011.

4. Mécanisme d'action des phtalates

Les principales cibles des phtalates chez les mammifères parmi les récepteurs nucléaires **sont les récepteurs « Activés par les Proliférateurs de Peroxysomes (PPAR) » α et γ** . Ce sont des récepteurs nucléaires liant naturellement les lipides et agissant comme facteur de transcription des gènes cibles impliqués notamment dans le métabolisme et l'adipogenèse. **Les récepteurs des œstrogènes α et β , le récepteur des androgènes, les récepteurs des xénobiotiques CAR (constitutive activated receptor) et PXR (pregnan X receptor) ont été également identifiés comme des médiateurs possibles des effets de ces molécules.** Les phtalates les plus actifs sur les récepteurs PPAR sont le DEHP (et son métabolite le MEHP), iile BBP, DBBP et le DIBP. Des scientifiques ont démontré que le MEHP était un **agoniste partiel des PPAR**, c'est-à-dire qu'il se lie aux récepteurs PPAR et les active de façon modérée par rapport à l'action d'un agoniste complet.¹⁷

De plus, un des effets majeurs des phtalates pourrait être **une inhibition de l'expression de l'aromatase** médiée majoritairement par l'intermédiaire des récepteurs PPAR. **L'aromatase est une enzyme responsable de la biosynthèse des œstrogènes.** Elle fait partie de la superfamille des cytochromes P450, dont la fonction va être d'aromatiser les androgènes et ainsi de produire des œstrogènes. Les phtalates et notamment le MEHP pourraient **inhiber fortement l'expression de Cyp19A1**, le gène de l'aromatase comme indiqué sur la figure ci-contre :¹⁸

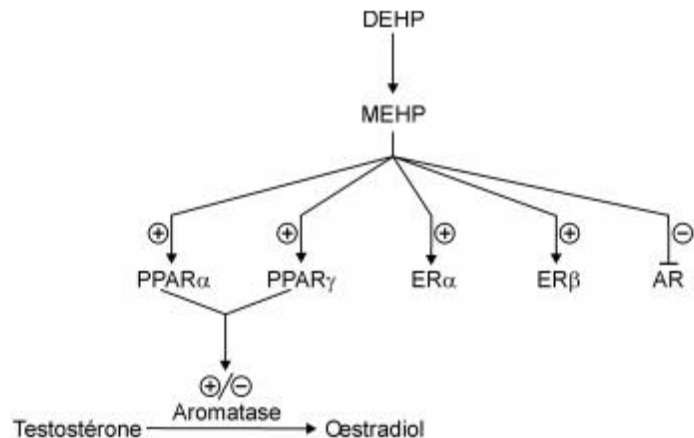


Figure 7 : Mécanisme d'action et cibles des phtalates

Les récepteurs PPAR seraient également liés à l'adipogenèse et cela permet de faire le lien entre phtalates et obésité. Enfin les phtalates agiraient sur le **récepteur des hormones thyroïdiennes TR**.¹⁹

5. Organes cibles des phtalates

Les organes cibles des phtalates sont donc évidemment les organes reproducteurs mais aussi plus largement le système hormonal, le système nerveux central, le foie et les reins comme on peut le voir en partie sur la figure ci-dessous²⁰.

¹⁷ « Effets des phtalates » Environnement et Reproduction, <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/?sequence=24>.

¹⁸ « Mécanismes d'action des phtalates Environnement et Reproduction », <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/?sequence=52>.

¹⁹ Thèse Constantin Dallot, « Perturbation de la fonction thyroïdienne : mise en place d'une stratégie de criblage des produits chimiques » 2015.

²⁰ Michael Nguyen « Ebauche d'évaluation des risques des phtalates en environnement intérieur pour des enfants entre 0 et 3 ans » 2013 .

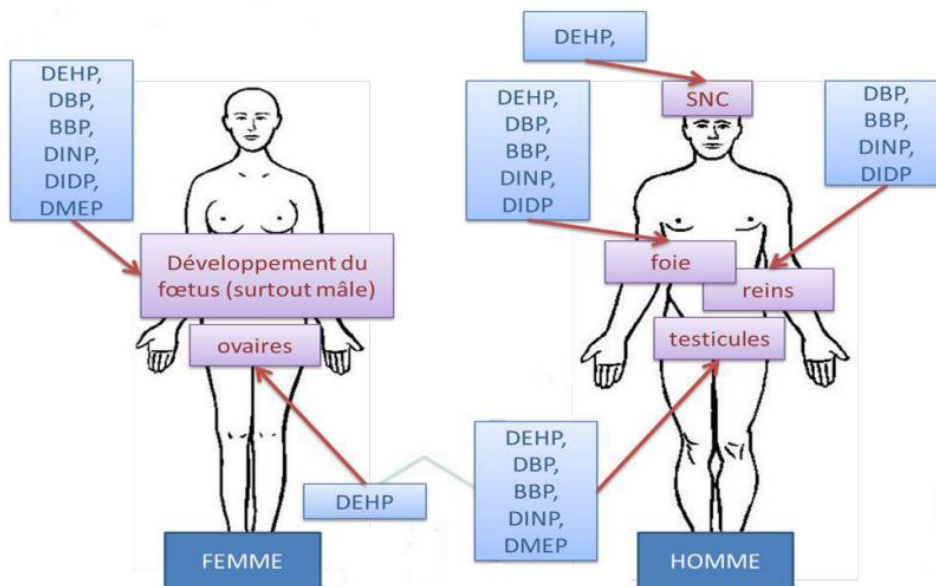


Figure 8: Organes cibles des phtalates

6. Mécanisme de contamination des Hommes et des écosystèmes

Les phtalates n'établissent pas de liaisons chimiques covalentes avec le plastique. Cela explique que ces derniers puissent migrer des plastiques par contact direct. De légères modifications de l'environnement comme un **changement de pH, de température ou de pression, des irradiations (UV, lumière du soleil, micro-ondes, etc.)** ou un **contact avec des lipides, solvants** accélèrent la lixiviation, la migration ou la vaporisation des phtalates. Ces résidus peuvent alors contaminer les milieux de vie et causer de graves dommages à l'environnement et aux humains (Figure 9) ²¹.

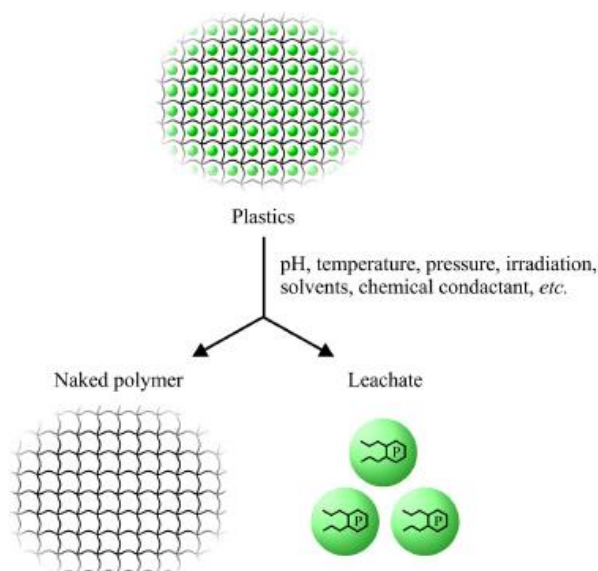


Figure 9 : Migration des phtalates dans l'environnement à partir des plastiques

²¹ B. Saïlas et al « Phthalates impact human health: Epidemiological evidences and plausible mechanism of action » Journal of Hazardous Materials 2017.

B. 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.

1. L'alimentation

Selon l'INSERM, la **principale source de contamination par les phtalates est l'alimentation** et ce, du fait de l'ingestion d'aliments contaminés par la migration des phtalates des emballages plastiques.²² 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 phtalates²⁴. De plus, il a été démontré que manger régulièrement dans des fast-foods augmente le taux de contamination.²⁵ Enfin, les eaux de consommation et les boissons comme le vin ne sont pas épargnées.^{26,27}

En ce qui concerne les enfants, l'exposition par l'intermédiaire du **lait maternel, en poudre, ou lait de vache** est non négligeable. En effet ces trois sortes de laits sont contaminés par du DEHP notamment. L'utilisation de **tire-lait en plastique** peut également augmenter l'exposition aux phtalates.²⁸ L'étude de l'alimentation totale infantile de 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 des pots 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 conditionnés dans des emballages individuels (dosettes) par rapport à celles des céréales conditionnés dans des emballages en carton, mais cette différence n'était pas statistiquement significative.²⁴ Cela permet cependant de prouver qu'il existe bien une migration des phtalates de l'emballage plastique à la nourriture.

2. Les jouets et articles de puériculture

La législation en matière de phtalates dans les jouets et articles de puéricultures est assez rigoureuse en France. Cependant, malgré cela, ces produits restent une source de contamination possible pour

²² « Inserm : Expositions de la population aux phtalates » <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 ».

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 Montevocchi et al., « Study of the Repartition of Phthalate Esters during Distillation of Wine for Spirit Production », *Food Chemistry* 2017.

²⁸ M Philippe Hartemann, « Les perturbateurs endocriniens dans l'environnement de l'enfant et de l'adolescent et les risques pour la santé : l'exemple des phtalates et du bisphénol A ».

les enfants d'autant plus que ces derniers ont tendance à tout porter à la bouche. De plus, **aucune campagne grand public visant à récupérer les anciens jouets contenant des phtalates 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.**

3. 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 produits 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 crèmes solaires, les bains de bouche, dans les produits d'hygiène féminine et dans les lingettes.^{29,30,31,32,33,34}

4. Les dispositifs médicaux (DM)

Les dispositifs médicaux (DM) représentent une part importante de la contamination humaine aux phtalates notamment chez les **hémodialysés, lors des dons et transfusions de sang, chez les personnes dialysées et les prématurés et nouveau-nés en réanimation**^{35,36 37}. **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 fournie une liste d'exemples de dispositifs médicaux ou de situations médicales 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 PVC³⁸
- Matériels dentaires¹⁹
- Tubulures pour ventilation³⁹, Canules de trachéotomie⁴⁰
- Cathéters²⁰
- Gants d'examen²⁰
- Gel pour échographie⁴¹

²⁹ 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.

³⁰ Wei Wang et al., « Phthalates Contamination in China: Status, Trends and Human Exposure-with an Emphasis on Oral Intake », *Environmental Pollution* 2018.

³¹ K. Ferguson et la « Personal care product use among adults in NHANES: associations between urinary phthalate metabolites and phenols and use of mouthwash and sunscreen. » *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* (2017).

³² « Alerte sur les tampons et protections féminines Mensuel - N° 513 - mars 2016 », 2016.

³³ 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).

³⁴ Iman Al-Saleh1 & Rola Elkhatib1, « Screening of phthalate esters in 47 branded perfumes », *Environ Sci Pollut Res*, 2015.

³⁵ 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.

³⁶ 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 2005.

³⁷ 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).

³⁸ Ted Schettler, « Human Exposure to Phthalates via Consumer Products », *International Journal of Andrology* 29, n° 1 (février 2006).

³⁹ Pierre Gabriel PINTA, « Thèse : étude de biocompatibilité des plastifiants au DEHP et aux métabolites primaires », 2016.

⁴⁰ W. J. Morton et al « Investigation of phthalate release from tracheal tubes », *Anaesthesia* 2013.

⁴¹ 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.

L'exposition peut se faire via les voies respiratoires, parentérales, entérales et/ou cutanées. En effet, le **DEHP migre facilement de son support d'origine et en particulier si la température est élevée comme c'est le cas pour les enfants dans les couveuses, s'il existe un contact avec des lipides (nutrition parentérale) ou en milieu alcalin (laits)**. De plus, l'exposition des nouveau-nés hospitalisés dans les unités de soins néonataux est critique car ils sont à la fois plus exposés et plus vulnérables à certains composants chimiques comme l'illustre la figure ci-dessus.⁴²



Figure 10 : Balance des risques des nouveau-nés hospitalisés en néonatalogie face aux risques phtalates

1. 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'hypromellose (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**.⁴³ 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 DBP⁴⁴. On peut se demander ce qu'il en est en France et en Europe.

En réalisant une étude sur le Vidal on retrouve bien dans la composition de certains produits des phtalates (DEP) :

- Carbosymag
- Carbosylane, Carbosylane enfant
- Eupressyl 60 mg
- Mediatensyl 30, 60mg
- Reminyl 8mg, 16mg, 24mg
- Profenid LP 200 cp
- Ketoprofene ranbaxy LP 200 cp

⁴² C. J. Fischer Fumeaux et al., « Exposition aux produits chimiques dans les unités de soins néonataux — Exemple des phtalates », *Revue de médecine périnatale* 2017.

⁴³ « ANSM : Phtalate et Médicaments, Questions / Réponses 2013 », consulté le 23 avril 2018, http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/240848d0141d32b15cec4718ee328b65.pdf.

⁴⁴ 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).

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 produits par exemple par Biogaran ou Sandoz n'en contiennent pas. Il est aussi étonnant que la forme du médicament puisse 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. Cette exposition ne peut être négligée. Une prise de médicament contenant des phtalates pendant plus de 3 mois a été **associée à un risque accru de 30% et 71% de mauvaise qualité du sperme** dans une étude danoise de 2018 publiée dans *Human Reproduction*.⁴⁵ Une autre étude a établi qu'une exposition annuelle en DBP **de plus de 10 000 mg était associée à une augmentation des risques de cancer du sein de 80%**.⁴⁶

2. 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, encens⁴⁷, déodorants d'intérieur, répulsifs pour insectes, poussières¹⁹, tapis⁴⁸ 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. Rappelons, de plus, que **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.⁴⁹ 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. 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.⁵⁰

3. Les jouets sexuels

Le DEHP peut être retrouvé dans les jouets sexuels. **En effet, sa présence a été signalée dans 8 échantillons sur 15 jouets sexuels analysés en UE (ministère d'État à l'Environnement et à la Santé publique de l'État de la Bavière, 2012)**. Au Danemark, l'Agence de protection de l'environnement a également publié un rapport qui contenait une évaluation de l'exposition au DEHP à partir de ces produits.⁵¹

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 ».

⁴⁶ TP Ahern et al « Breast Cancer Risk in Chronic Users of Phthalate-Containing Medications: A Danish Nationwide Cohort Study », ResearchGate 2018.

⁴⁷ « Pollution intérieure », s. d., <http://www.ineris.fr/rapports-etude/risques-chroniques/limpact-pollutions-homme/air-interieur>.

⁴⁸ Mohammad W. Kadi et al « 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).

⁴⁹ « 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 ».

⁵⁰ 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).

⁵¹ « Ébauche d'évaluation préalable Groupe de substances des phtalates Ébauche d'évaluation préalable Groupe de substances des phtalates Environnement et Changement climatique Canada Santé Canada 2017 ».

C. Réglementations

Une réglementation actuelle existe au vu des effets délétères des phtalates chez l'Homme et chez l'animal. Cependant les normes que nous allons présenter ne sont pas suffisantes pour protéger les populations comme nous allons l'expliquer en dernière partie. **L'Agence Européenne des produits chimiques a classé certains phtalates comme substances à risque reprotoxique selon la classification CMR : DEHP, BBP, DIPP, DIBP, DMEP, DnPP et DBP.** Cela concerne les effets sur la fonction sexuelle et la fertilité mais aussi les effets nocifs sur le développement des descendants (figure 11 et 12).⁵²

En 2016, quatre phtalates sont inclus dans l'Annexe XIV du Règlement REACH : le Benzyle Butyle Phtalate (BBP), le Di(2-EthylHexyl) Phtalate (DEHP), le DiButyle Phtalate (DBP) et le DiIsoButyle Phtalate (DIBP). Cette annexe liste les substances pour lesquelles une autorisation est nécessaire afin de pouvoir les mettre sur le marché au sein de l'Union Européenne (Autorisation de mise sur le marché, AMM)⁵³. Sept autres phtalates sont à l'étude pour une inclusion dans ce règlement. : le diisopentylphtalate ; le mélange de diesters alkyliques en C6-8 ramifiés, riches en C7, de l'acide 1,2-benzène dicarboxylique ; le mélange de diesters alkyliques en C7-11 ramifiés et linéaires de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique ; le dipentylphtalate ; le bis(2-methoxyethyl) ; le dipentylphtalate, et le n-pentyl-isopentylphtalate.

Phtalate, abréviation	CAS	Catégorie de danger	Étiquetage	Substance extrêmement préoccupante (procédure d'autorisation, date d'expiration)	Fiches Demeter
Diéthyle, DEP	84-66-2	Non classé			114
Bis (2-méthoxyéthyle), DMEP	117-82-8	Repro.1B	H360 fD (R61-62)	En cours d'examen	4
Bis (2-éthylhexyle), DEHP	117-81-7	Repro.1B	H360 FD (R60-61)	X (02/2015)	15
Dibutyle, DBP	84-74-2	Repro.1B	H360 fD (R61-62)	X (02/2015)	5
Butylbenzyle, BBP	85-68-7	Repro.1B	H360 fD (R61-62)	X (02/2015)	167 (à paraître)
Diisobutyle, DIBP	84-69-5	Repro.1B	H360 fD (R61-62)	X (02/2015)	123
Dipentyle	131-18-0	Repro.1B	H360 FD (R60-61)	En cours d'examen	
Diisopentyle	605-50-5	Repro.1B	H360 FD (R60-61)	En cours d'examen	
Pentyle-isopentyle	776297-69-9	Repro.1B	H360 FD (R60-61)	En cours d'examen	
Di-n-hexyle, DnHP	84-75-3	Repro.1B	H360 FD (R60-61)	En cours d'examen	179 (à paraître)
Diisohexyle	68 515-50-4	Proposition Repro.1B	H360 FD (R60-61)	En cours d'examen	
Dicyclohexyle, DCHP	84-61-7	Repro.1B	H360 FD (R60-61)		182 (à paraître)
Di-isoheptyle (C6-C8 ramifiés)	71 888-89-6	Repro.1B	H 360 D (R61)	En cours d'examen	
C7-C11 ramifiés et linéaires	68 515-42-4	Repro.1B	H360 fD (R61-62)	En cours d'examen	
Di-isononyle, DINP	28 553-12-0	Examinés, non classés			173 (à paraître)
Di-isononyle, DINP	68 515-48-0	Examinés, non classés			175 (à paraître)
Di-isodécyle, DIDP	68 515-49-1	Examinés, non classés			170 (à paraître)
Di-isodécyle, DIDP	26 761-40-0	Non classés			
Diundécyle, DUDP	3648-20-2	Non classés			
Diundécyle, DUDP	85 507-79-5	Non classés			

Figure 11 : Classification et étiquetage des phtalates en tant qu'agents toxiques pour la reproduction

⁵² A.-M. Saillenfait, « Les phtalates. Point sur la réglementation en vigueur », *Environnement*, 2014.

⁵³ « Information réglementaire | Service national d'assistance - Substitution des phtalates », consulté le 6 juin 2018, <https://substitution-phtalates.ineris.fr/fr/information-reglementaire>.


Catégories	
Catégorie 1A	Toxicité pour la reproduction humaine avérée
Catégorie 1B	Substances présumées toxiques pour la reproduction humaine
Catégorie 2	Substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine
Mention de danger	
H360F	Peut nuire à la fertilité
H360D	Peut nuire au fœtus
H361f	Susceptible de nuire à la fertilité
H361d	Susceptible de nuire au fœtus
H360FD	Peut nuire à la fertilité. Peut nuire au fœtus
H361fd	Susceptible de nuire à la fertilité. Susceptible de nuire au fœtus
H360Fd	Peut nuire à la fertilité. Susceptible de nuire au fœtus
H360Df	Peut nuire au fœtus. Susceptible de nuire à la fertilité
H362	Peut être nocif pour les bébés nourris au lait maternel
Pictogramme de danger	

Figure 12 : Classification réglementaire pour les agents toxiques pour la reproduction

LE cadre règlementaire européen et français régit l'utilisation de certains phtalates différemment en fonction des sources dans lesquelles on les retrouve.

1. Pour l'alimentation

Certaines restrictions à l'utilisation des phtalates dans les matériaux en contact avec les denrées alimentaires sont définies par la directive 2007/19/CE : **une interdiction pour le DIBP, des limites spécifiques de migration vers les aliments pour le DEHP, le DBP, le BBP, et (en commun avec d'autres substances) pour le DIDP et le DINP. Une limite de migration totale de 60 mg.kg⁻¹ d'aliments.**

Phtalates	Limitation de migration spécifique mg.kg ⁻¹ d'aliments	Restrictions et Spécification A employer uniquement comme :
DEHP	0,3	- Plastifiant dans des matériaux et objets réutilisables en contact des denrées alimentaires non grasses - Auxiliaire technologique dans les polyoléfines à des concentrations pouvant aller jusqu'à 0,05% dans le produit final
DnBP	1,5	- Plastifiant dans des matériaux et objets réutilisables en contact des denrées alimentaires non grasses - Auxiliaire technologique dans les polyoléfines à des concentrations pouvant aller jusqu'à 0,1% dans le produit final
BBP	30	- Plastifiant dans des matériaux et des objets réutilisables - Plastifiant dans des matériaux et des objets à usage unique en contact avec des denrées alimentaires non grasses à l'exception des préparations pour nourrissons, à base de céréales et des aliments pour enfant t bas âge au sens de la directive 2006/125/CE - Auxiliaire technologique dans les polyoléfines à des concentrations pouvant aller jusqu'à 0,1% dans le produit final
DAP	0,01	-
DINP + DIDP	9	Identique au BBP

Figure 13 : Limite de migration spécifique par phtalates

2. Pour les cosmétiques

L'Union Européenne a interdit via le règlement européen n°1223/2009 la mise sur le marché de cosmétiques comportant du **DBP, du DEHP, du BBP, du DMEP** (Bis(méthyl glycol) phtalate), le mélange de phtalates en C5 [phtalate de n-pentyle et d'isopentyle, phtalate de di-n-pentyle, phtalate de diisopentyle], et le mélange de phtalates en C7-C11 [Di(heptyl, nonyl, undecyl) phtalate].

3. Pour les jouets et articles de puériculture

Pour les jouets et articles de puériculture, la décision de la Commission du 7 décembre 1999 (1999/815/CE) puis la Directive 2005/84/CE ont interdit la mise sur le marché de jouets et d'articles de puériculture fabriqués en PVC souple contenant du di-iso-nonyl phtalate (DINP), du di(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP), du dibutyl phtalate (DBP), du di-iso-décyl phtalate (DIDP), du di-n-octyl phtalate (DNOP) et du butylbenzyl phtalate (BBP).

Cependant cette directive déclinée en loi française n°2006-1361 consolidée le 9/11/2006 indique que :

- 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**.

4. Pour les dispositifs médicaux

Le règlement CE n°1272/2008 prescrit que pour l'ensemble des phtalates classés comme carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR), de la classe 1A ou 1B, **un étiquetage spécifique** approprié est nécessaire. Une obligation de justifier l'intérêt de la présence de ces substances est imposée. En France, l'assemblée nationale a adopté la loi n° 2012-1442 du 24/12/2012 interdisant **l'utilisation de tubulures comportant du DEHP dans les services de pédiatrie, de néonatalogie et de maternité. L'Arrêté du 13/04/2017 interdit l'utilisation de tubulures dans les services de pédiatrie, de néonatalogie et de maternité, comportant du di-(2-éthylhexyl) phtalate à une concentration supérieure à 0,1 % masse/masse de matière plastifiée**. De plus, dans l'attente de la disponibilité d'alternatives, la concentration maximale admise en di-(2-éthylhexyl) phtalate est de 40 % masse/masse de matière plastifiée, lorsque les tubulures concernées appartiennent aux catégories de dispositifs médicaux suivantes : dispositifs médicaux de circulation extracorporelle, dispositifs médicaux de dialyse, dispositifs médicaux utilisés dans les nécessaires pour collecte, préparation et transfusion du sang et des composants sanguins, dispositifs médicaux d'assistance respiratoire. En Europe, les dispositifs médicaux de circulation extracorporelle, dialyse, assistance respiratoire, et transfusion sanguine, répondant à la définition d' « équipements électriques et électroniques » et mis sur le marché après le 22 juillet 2021 devront contenir moins de 0,1 % de DEHP masse/masse de matériaux homogènes.

5. Pour les médicaments

L'Agence Européenne des médicaments (EMA) a déterminé des Valeurs Toxiques de Référence (VTR) pour une exposition chronique par voie orale aux phtalates utilisés comme excipients dans certains médicaments, et pour lesquels des effets sur la reproduction ont été observés chez l'animal :

Phtalate de dibutyle (DBP, 0,01 mg/kg/jour)

Phtalate de diéthyle (DEP, 4 mg/kg/jour)

Acétate phtalate de polyvinyle (PVAP, 2 mg/kg/jour)

6. Pour les isolants des câbles et fils électriques

Dans les isolants des câbles et fils électriques, les phtalates DEHP, DBP, BBP et DIBP sont interdits par la Directive Européenne ROHS.

7. Pour l'eau

La directive 2000/60/CE établit un cadre pour une politique communautaire dans le domaine de l'eau et définit une stratégie de lutte contre la pollution de l'eau. Pour cela, une liste de substances prioritaires qui présentent un risque significatif pour ou via l'environnement aquatique au niveau de l'Union a été créée. La décision n° 2455/2001/CE du Parlement européen et du Conseil du 20 novembre 2001 établit alors **une première liste de trente-trois substances ou groupes de substances devant faire en priorité l'objet de mesures au niveau de l'Union**, à inclure à l'annexe X de la directive 2000/60/CE. Le DEHP en fait partie. Les normes de qualité environnementale (NQE) ont établi une moyenne annuelle de $1,3 \mu\text{g L}^{-1}$ pour le DEHP (Directive 59 2013/39 / UE)⁵⁴. Un arrêté de la ministre de l'Ecologie, publié le 29 septembre 2015 au Journal officiel, complète la liste nationale des substances prioritaires pour l'eau. Cette liste passe de 33 à 45 substances conformément à la directive du 12 août 2013 que cet arrêté transpose en droit français. Le DEHP qui était déjà inscrit sur la liste des substances prioritaires, se voit identifié en tant que **substance dangereuse prioritaire**.

D. Effets néfastes des phtalates sur l'Homme

Le rapport de synthèse n°2 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 :

⁵⁴ « Directive 2013 sur la contamination de l'eau », consulté le 24 avril 2018, http://www.assainissement.developpement-durable.gouv.fr/recueil/01_TF/Dir%20substances%202013-39-UE.pdf.

◇ **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 avec suppression du pic 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

◇ **Effets thyroïdiens** : anomalies de production des hormones thyroïdiennes (T3,T4,TSH)

◇ **Effets métaboliques** : obésité, surpoids, diabète

◇ **Effets neurodéveloppementaux des jeunes enfants (QI) et Troubles du comportement et de l'apprentissage avec ou sans hyperactivité (TDAH)**

◇ **Effet cancérogène : cancer du sein**

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), **cancers** (cancer du col de l'utérus, cancer de la prostate, cancer des testicules, cancer du foie, tumeur de Wilm's, cancer du poumon, cancer du côlon). Les études chez l'humain, de plus en plus nombreuses, confirment les observations faites chez l'animal.

E. Contamination des écosystèmes

Les perturbateurs endocriniens sont un sujet de préoccupation de plus en plus important en matière de santé humaine. Malgré les nombreuses alertes sur les effets nocifs, moins d'inquiétudes semblent s'imposer en matière d'impact sur les écosystèmes. Pourtant, les effets retrouvés chez l'humain sont présents chez l'animal. **Tous les jours les activités humaines dégradent et contaminent la faune et la flore qui nous entourent.** La contamination par les phtalates ne fait pas exception. Les phtalates sont susceptibles d'être transférés vers l'atmosphère où ils sont alors incorporés aux masses nuageuses à partir des différentes sources d'émission. Les précipitations, les orages et les rejets des stations d'épurations contribuent à la contamination des eaux de surface et des rivières. Les dépôts atmosphériques et l'épandage de boues de stations d'épuration peuvent contaminer les sols. A cause de la percolation, les phtalates des sols peuvent polluer jusqu'aux eaux souterraines.

1. Contamination de la flore

◇ **Contamination des sols** : urbains, ruraux, agricoles et forestiers. Les sols urbains apparaissent comme étant les plus pollués en phtalates devant les sols agricoles.⁵⁵ Les cultures en serre semblent

⁵⁵ Bich Chau Tran et al., « Fate of Phthalates and BPA in Agricultural and Non-Agricultural Soils of the Paris Area (France) », *Environmental Science and Pollution Research* 22, n° 14 (juillet 2015).

également plus polluées qu'une terre agricole classique.⁵⁶ Pour les sols agricoles, les engrais et les films de paillage des cultures participent à la contamination.

❖ **Contamination de l'eau** : pluviale^{57, 58}, eaux industrielles et domestiques usées⁵⁹, eaux de surface et sédiments⁶⁰, bassin versant⁶¹, eaux côtières et effluents traités^{62,63}, neige urbaine⁶⁴

❖ **Contamination de l'air** : les phtalates sont distribués dans le monde entier en raison du transport atmosphérique sur de longues distances⁶⁵ avec une présence mondiale et notamment dans des régions les plus reculées de l'Arctique⁶⁶ et les forêts tropicales isolées de l'Amazonie¹²⁰. Les phtalates ont également été signalés comme les composé semi organiques volatiles (COSV) les plus abondant parmi 58 COSV quantifiés dans l'air intérieur et extérieur à Paris.⁶⁷

2. Contamination de la faune

❖ **Contamination des fourmis de la forêt amazonienne de Guyane**⁶⁸

❖ **Contamination des espèces maritimes** : poissons (ex : norquais communs, le globicéphale noir et le cachalot, poisson dulcicole, poisson salmonicole⁶⁹), mammifères marins, les tortues et oiseaux de mer sont également contaminés à cause de l'ingestion de micro-plastique.⁷⁰

III. Remise en cause de la réglementation actuelle sur les phtalates

Pour remettre en cause la réglementation actuelle, nous avons créé une estimation de l'exposition journalière aux phtalates à laquelle nous pouvons être soumis. Le but est de pouvoir comparer cette estimation avec les concentrations jugées néfastes retrouvées chez l'Homme dans la littérature.

A. Calcul de l'exposition journalière aux phtalates

Les sources d'expositions aux phtalates sont multiples : l'alimentation, les cosmétiques, les jouets en plastique, les médicaments et dispositifs médicaux mais aussi directement par inhalation de l'air intérieur qui est fortement contaminé. Au vu du nombre conséquent de sources différentes, de la multitude d'études et des scénarios d'exposition différents, il est difficile d'estimer une exposition journalière précise à laquelle un individu X est soumis mais nous pouvons nous concentrer sur un ordre

⁵⁶ Jun Wang et al., « Occurrence and Risk Assessment of Phthalate Esters (PAEs) in Vegetables and Soils of Suburban Plastic Film Greenhouses », *Science of The Total Environment* 523 (août 2015).

⁵⁷ S. Zgheib, R. Moilleron, et G. Chebbo, « Influence of the Land Use Pattern on the Concentrations and Fluxes of Priority Pollutants in Urban Stormwater », *Water Science & Technology* 64, n° 7 2011.

⁵⁸ Sally Zgheib et al. « Priority Pollutants in Urban Stormwater: Part 1 – Case of Separate Storm Sewers », *Water Research* 46, n° 20 (décembre 2012).

⁵⁹ A. Bergé et al., « Phthalates and Alkylphenols in Industrial and Domestic Effluents: Case of Paris Conurbation (France) », *Science of The Total Environment* 488-489 (août 2014).

⁶⁰ Andrea Paluselli et al., « Distribution of phthalates in Marseille Bay (NW Mediterranean Sea) », *Science of The Total Environment* 621 (15 avril 2018).

⁶¹ Sally Zgheib et al., « Partition of pollution between dissolved and particulate phases: What about emerging substances in urban stormwater catchments? », *Water Research* 45, n° 2 (1 janvier 2011).

⁶² Marie A. Launay et al « Organic Micropollutants Discharged by Combined Sewer Overflows – Characterisation of Pollutant Sources and Stormwater-Related Processes », *Water Research* 104 (novembre 2016).

⁶³ N. Martí et al., « Occurrence of Priority Pollutants in WWTP Effluents and Mediterranean Coastal Waters of Spain », *Marine Pollution Bulletin* 62, n° 3 (mars 2011).

⁶⁴ Zgheib et al., « Partition of pollution between dissolved and particulate phases ».

⁶⁵ Alain Lenoir et al., « Phthalate Pollution in an Amazonian Rainforest », *Environmental Science and Pollution Research* 23, n° 16 (1 août 2016).

⁶⁶ ZHIYONG XIE et al., « Occurrence and Air-Sea Exchange of Phthalates in the Arctic », *Environ. Sci. Technol.*, 2007.

⁶⁷ Elodie Moreau-Guigon, « Seasonal fate and gas/particle partitioning of semi-volatile organic compounds in indoor and outdoor air " Atmospheric Environment », 2016.

⁶⁸ Alain Lenoir et al., « Phthalate Pollution in an Amazonian Rainforest », *Environmental Science and Pollution Research International* 23, n° 16 (août 2016).

⁶⁹ Vethaak et al « Estrogens and xeno-estrogens in the aquatic environment of the Netherlands : occurrence, potency and biological effects » chemosphere 2005.

⁷⁰ « WWF: La Méditerranée risque de devenir « une mer de plastique »! », *Ecologie.ma*, 8 juin 2018, <https://ecologie.ma/mediterranee-wwf/>.

de grandeur. Déterminer l'exposition totale va dépendre en particulier de la population (adulte ou enfant) et de leurs milieux de vie. Ainsi, à travers une étude mondiale de la littérature, nous allons créer un **scénario d'exposition classique pour estimer l'ordre de grandeur de l'exposition des enfants et des adultes aux phtalates.**

Les réglementations ne sont pas les mêmes dans les différents pays du monde et en France une réglementation sur les phtalates permet de limiter notre exposition quotidienne. Cependant comme nous allons le montrer prochainement ces normes ne paraissent pas suffisantes pour protéger les populations et en particulier les catégories sensibles comme les enfants et les femmes enceintes. Ainsi, nous utiliserons tout de même les données de la littérature mondiale pour estimer notre exposition journalière aux phtalates. Cela nous permet de donner une première approximation. L'étude de la bibliographie permet de se rendre compte que les données d'exposition journalières varient en fonction des sources. De l'ordre du microgramme pour les adultes et d'une centaine de microgrammes pour les enfants dans un rapport de l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique de 2010-2011 (projet Persan).⁷¹ Un précédent rapport du Réseau Environnement Santé estime l'exposition des enfants à plusieurs centaines de microgramme et d'environ une centaine pour les adultes.⁷² Reprenons l'exposition journalière source par source :

1. Via l'alimentation

Une revue de synthèse américaine de 2014 sur les phtalates dans la nourriture reprend une des études de NHANES et permet d'avoir des indications sur les doses journalières de phtalates issues de l'alimentation.⁷³ **Les enfants seraient alors exposés à des concentrations d'une cinquantaine de µg/kg/j et les adultes à moins d'une dizaine de µg/kg/j.**

2. Via les cosmétiques

Une étude canadienne a calculé la dose journalière liée à l'exposition aux phtalates via les cosmétiques.⁷⁴ Chez les femmes, des expositions maximales de **78 µg/kg/jour en DEP** ont été révélées. En ce qui concerne les enfants, les tout-petits et les nourrissons avaient une exposition quotidienne maximale en **DEP de 20 et 42 µg/kg/j** respectivement.

3. Via les jouets et articles de puériculture

Une étude américaine a estimé l'exposition au DINP via les jouets de **5,7 à 44 µg/kg/j** en fonction des hypothèses et des techniques statistiques choisies.⁷⁵

⁷¹ Clotilde ALMERAS et al., « Projet PERSAN- Les Phtalates- 2010 », 2010, 42.

⁷² « Phtalates_Sources_Impregnation_A4_15p.pdf », consulté le 4 juillet 2018, http://reseau-environnement-sante.fr/wp-content/uploads/2012/04/Phtalates_Sources_Impregnation_A4_15p.pdf.

⁷³ Samantha E Serrano et al., « Phthalates and diet: a review of the food monitoring and epidemiology data », *Environmental Health* 13 (2 juin 2014).

⁷⁴ Diane Konecki et al., « Phthalates in Cosmetic and Personal Care Products: Concentrations and Possible Dermal Exposure », *Environmental Research* 111, n° 3 (avril 2011).

⁷⁵ Ted Schettler, « Human Exposure to Phthalates via Consumer Products », *International Journal of Andrology* 29, n° 1 (février 2006).

4. Via les dispositifs médicaux

Deux études se sont basées sur le rapport de la FDA de 2002 pour comparer l'exposition des nouveau-nés et des adultes aux phtalates via les dispositifs médicaux.⁷⁶ Comme dit précédemment les nouveau-nés sont bien plus sensibles que les adultes et cela se retrouve dans les taux de contamination journaliers. Par exemple, la nutrition parentérale (avec lipides) conduit à une exposition 20 fois plus importante chez le nourrisson.⁷⁷ **Dans tous les cas, certaines procédures comme l'oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO) dépassent le mg/kg/j.**

5. Via les médicaments

Une étude danoise a estimé l'exposition médiane aux phtalates et notamment au DEP à 33,75mg/an (2013) à 135 mg/an (2016) avec un 90^{ème} percentile à 2 538 mg/an en 2013. Pour ce qui est du DBP l'exposition médiane était de 1 710 mg/an avec un 90^{ème} percentile de 3 040 mg/an.⁷⁸ L'étude indique qu'une exposition au DEP journalière de 0,00023 – 0,012mg/kg/j équivaut à une exposition annuelle de 58-306 mg/an (pour une personne de 70kg). Ainsi nous pouvons calculer l'exposition via les médicaments à 5,3 µg/kg/j. Il est évident que la contamination dépend de la consommation de médicament qui est propre à chacun et des pathologies des individus.

6. Via l'air intérieur

Lors de la journée de l'Echange sur l'Air à Amiens en 2016, Michael Nguyen a présenté une ébauche d'évaluation des risques relatifs aux phtalates dans l'environnement intérieur pour les enfants de 0 à 3 ans. Les expositions s'estimaient à **plusieurs centaines de µg/kg/j pour les enfants.**⁷⁹ Chez l'adulte, 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 l'US EPA.**⁸⁰

7. Cumuls des différentes sources d'exposition journalières ci-dessus issues de la littérature en µg/kg/j

A partir des précédentes estimations nous avons réalisé le tableau qui suit et qui résume à quel type d'exposition journalière nous pouvons être soumis en fonction des sources.

⁷⁶ Kavlock et al « NTP-CERHR Expert Panel Update on the Reproductive and Developmental Toxicity of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate », *Reproductive Toxicology* 22, n° 3 (octobre 2006).

⁷⁷ « Guide Europharmat DEHP.pdf », consulté le 9 juillet 2018, http://www.omedit-centre.fr/1_5B_HAS_web_1.1_web/res/Guide%20Europharmat%20DEHP.pdf.

⁷⁸ Broe et al « Cumulative exposure to phthalates from phthalate-containing drug products: a Danish population-wide study » *British Journal of Clinical Pharmacology* - Wiley Online Library 2018.g

⁷⁹ « Michael Nguyen Ebauche d'évaluation des risques des phtalates en environnement intérieur pour des enfants entre 0 et 3 ans 2013 ». 2016

⁸⁰ Ying Xu, « Predicting Residential Exposure to Phthalate Plasticizer Emitted from Vinyl Flooring: Sensitivity, Uncertainty, and Implications for Biomonitoring » *Environmental Health Perspectives* 2010.

		Enfant de moins de 4 ans	Adulte
Alimentation		42,1	5,7
Cosmétiques		20,001	79,21
Poussière		623	38
Dispositifs médicaux	Nutrition parentérale avec lipides	2500 (nouveau-né)	130
	Transfusion PSL chronique	300	1300-2600
	Hémodialyse		20-360
	Transfusion en néonate	22600	
Médicaments (DEP)			5,3
Jouets (DINP)		25	
TOTAL alimentation+ cosmétiques + poussière + jouets (pour les enfants)		710	125,5
+ Médicament			130,2
+ ex de dispositifs médicaux		> 1mg/kg/j	> 1mg/kg/j

Figure 14 : Estimations de l'exposition journalière aux phtalates source par source

Nous pouvons alors estimer l'exposition journalière totale des enfants à plus de 700 µg/kg/j (alimentation, air intérieur, jouets, cosmétiques et celle des adultes à plus de 120 µg/kg/j (alimentation, air intérieur, cosmétiques). Cela ne prend pas en compte toutes les sources. Une personne sous traitement et nécessitant l'usage de dispositifs médicaux peut dépasser très rapidement ces doses. Rappelons que cette estimation est non exhaustive et permet seulement d'avoir une idée d'un ordre de grandeur.

B. Arguments de remise en cause de la réglementation actuelle

La réglementation actuelle repose sur une interdiction ou une limitation de l'utilisation de certains phtalates pour différents domaines. Pourtant nous pouvons nous demander si ces normes sont suffisantes pour diminuer réellement notre exposition. Une seconde question se pose également sur le respect de cette réglementation. Plusieurs points nous permettent, en effet, d'argumenter nos doutes.

1. Non-respect de la réglementation

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'Inde⁸¹. L'étude a mis en évidence la présence des phtalates suivants :

⁸¹ Iman Al-Saleh1 & Rola Elkhatib1, « Screening of phthalate esters in 47 branded perfumes » Environ Sci Pollut Res 2015 .

- 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 aujourd'hui encore de la réglementation.

Pour ce qui est des dispositifs médicaux (DM), l'ANSM a publié en 2016 ses résultats issus d'un contrôle du marché des dispositifs médicaux en PVC annoncés sans DEHP.⁸² 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.**

Ces deux études montrent des non-respects de la réglementation et cela laisse supposer que ce même phénomène a peut-être lieu dans d'autres domaines d'utilisation des phtalates.

2. Lien entre les doses journalières d'exposition et les effets nocifs retrouvés

La littérature fournit des études qui prouvent l'impact néfaste des phtalates même à des doses journalières comparables aux doses retrouvées dans notre calcul d'exposition cité plus haut.

◇ Etude de l'impact de l'exposition maternelle durant la grossesse sur le nouveau-né garçon :

Une étude américaine de 2006 basée sur l'étude de Swan (2005), cohorte de femmes enceintes, a calculé l'exposition de ces dernières aux phtalates durant leur grossesse⁸³. La médiane d'exposition journalière était de **10,41 µg/kg/j** et le 95^{ème} percentile de **129,51 µg/kg/j**. Ce niveau de contamination a significativement été associé à **une réduction de la distance ano-génitale** des petits garçons nés de ces femmes, ce qui traduit **une féminisation des garçons**. Cette distance anogénitale est un excellent marqueur de l'exposition aux PE et de leurs effets. Une exposition chez la mère pendant la grossesse impacte sur l'homéostasie hormonale et engendre un effet directement visible chez le nouveau-né. On retrouve dans cette cohorte des niveaux d'exposition semblables aux doses journalières calculées par le Réseau Environnement Santé citées plus haut. Nous sommes donc tous les jours exposés à des niveaux de contamination qui peuvent avoir un effet sur notre santé mais surtout sur celles des générations futures.

⁸² « 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.

⁸³ 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).

Cette étude a été reproduite quelques années après chez une nouvelle cohorte de femmes enceintes, la cohorte TIDES. Les scientifiques ont mesuré la concentration en métabolites dans les urines des mères lors du premier trimestre de la grossesse. L'ensemble des métabolites étudiés dans l'étude a diminué comparé à l'étude de Swan publiée en 2006. Ce phénomène très positif est la conséquence de la diminution de l'utilisation des phtalates dans les processus industriels et les produits de consommation mais aussi de l'utilisation de produits de substitution.

Malheureusement, même à ces concentrations plus faibles, les scientifiques ont montré une association avec une diminution de la distance anogénitale chez les garçons pour le MEHP, le MEOHP et le MEHHP. Cela prouve encore une fois que l'exposition aux phtalates à des doses bien en dessous de celles jugées tolérables pas l'Anses a un impact sur la santé humaine.

	Etude de Swan et al 2005	Etude de Swan et al 2015
MEHP (DEHP)	4,25	2,00
MBzP (BBzP)	9,3	3,10
MBP (DBP)	12,2	7,00
MEP (DEP)	117	26

Figure 15 : Comparaison des concentrations urinaire de l'étude de Swan et al 2005 et 2015 en ng/mL (50 ème percentile)

❖ Etude de l'impact de l'exposition paternelle préconception sur la qualité des embryons lors de Fécondation In Vitro :

Une étude de 2017 (étude d'Haotian et al) a regardé l'effet de l'exposition paternelle aux phtalates sur la qualité des embryons issus d'une fécondation in vitro⁸⁴. Les concentrations urinaires en métabolites retrouvées étaient inférieures à celles retrouvées chez les femmes de l'étude de Swan, ce qui indique des expositions journalières encore plus faibles. Pour les concentrations urinaires en MEP, MBzP et MBP, les auteurs ont observé une qualité des blastocytes issus de la fécondation in vitro significativement inférieur à la normal. **Le blastocyste correspond à l'état de l'embryon au bout de 5 ou 6 jours de développement, lors de ce que l'on appelle la division cellulaire.** A ce stade, les cellules sont nettement différenciées et dans les conditions naturelles, c'est précisément lors de cette phase que l'embryon est prêt à s'implanter dans l'endomètre. Ainsi, **un blastocyste de mauvaise qualité ne pourra pas être implanté chez la mère suite à la FIV.** On comprend donc que lors d'une fécondation naturelle, l'exposition paternelle préconception va avoir le même effet sur le blastocyste produit, ce qui peut engendrer des problèmes de fertilité.

	Etude de Swan et al 2005	Etude d'Haotian et al
MEHP (DEHP)	4,25	1,14
MBzP (BBzP)	9,3	3,94
MBP (DBP)	12,2	7,99
MEP (DEP)	117	19,8

Figure 16 : Comparaison des concentration urinaires de l'étude de Swan et al et de l'étude d'Haotian et al en ng/mL (50 ème percentile)

⁸⁴ Haotian Wu et al., « Preconception Urinary Phthalate Concentrations and Sperm DNA Methylation Profiles among Men Undergoing IVF Treatment: A Cross-Sectional Study », *Human Reproduction* 32, n° 11 (1 novembre 2017).

◇ Etude sur l'exposition durant le 3^{ème} trimestre de grossesse et Indice de développement mental (MDI) de l'enfant à 6 mois ⁸⁵ :

La même année une autre étude scientifique a étudié la relation entre **l'indice de développement mental et les phtalates**. Cet indice a été relié à l'exposition de la mère au DBP pendant la grossesse. Pour une concentration en MBP de 26,9 à 55,5 µg/g de créatinine au 75^{ème} percentile, il a été observé une diminution significative du MDI chez des garçons de 6 mois comparé à des garçons avec des concentrations inférieures à 8,4 µg/g de créatinine. Cet effet n'a pas été observé chez des petites filles du même âge. Ces concentrations sont proches de celles observées dans l'étude de Swan 2005 qui étaient de 32,2 µg/g de créatinine et qui sont donc semblables à nos estimations précédemment calculées.

◇ Etude sur l'association MEHP et cancer :

En 2018, des chercheurs ont montré que des concentrations nanomolaires de MEHP (10nM = 2,78ng/mL) **favorisent la prolifération mais pas l'invasion de cellules du cancer du col de l'utérus** via l'activation de signaux GPER/Akt⁸⁶ (incubation des cellules cibles pendant 48h). Les auteurs de cette recherche considèrent au vu de la propagation et de l'accumulation considérable de MEHP dans le corps humain, qu'il est important de prêter plus d'attention au DEHP comme substance cancérigène potentielle. Ces données ne sont pas comparables avec les concentrations urinaires de l'étude de Swan mais démontrent que des très faibles quantités de MEHP peuvent avoir un effet nocif.

3. Non prise en compte des effets cocktails.

La réglementation actuelle repose jusqu'ici sur l'examen des effets d'une molécule **prise séparément** pour déterminer ses conséquences sur les organismes et ensuite en déduire une réglementation adéquate. Or, il n'en est rien : il est désormais démontré que deux substances qui prises séparément n'ont pas d'effet, peuvent si elles sont associées lors d'une exposition provoquer un effet : il s'agit donc par exemple d'un effet synergique (les deux substances agissent dans le même sens, accentuant donc l'effet. Ainsi, un phtalate qui est considéré comme non toxique peut devenir nocif lors d'une exposition concomitante avec d'autres phtalates. L'effet cocktail peut aussi augmenter la toxicité de deux molécules déjà nocives, inhiber ou en modifier leurs effets. ⁸⁷ Des preuves de ces effets cocktails existent aussi bien chez l'animal^{88,89} que chez l'humain⁹⁰. De plus, nous ne sommes pas seulement exposés aux phtalates mais bien aussi à d'autres perturbateurs endocriniens. Comme le dit une publication de l'INSERM sur le sujet : « **l'association fait le poison** ». ⁹¹
Ainsi, étudier les substances « individuellement » n'est plus doté de sens et sous-estime le risque lié à leurs expositions simultanées. La notion d'effet cocktail est donc incontournable et la réglementation devrait y être le plus rapidement adaptée.

⁸⁵ Yeni Kim 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.

⁸⁶ Weili Yang et al., « MEHP promotes the proliferation of cervical cancer via GPER mediated activation of Akt », *European Journal of Pharmacology* 2018 .

⁸⁷ « Effet cocktail de substances chimiques : du nouveau - Nesting », <http://www.projetnesting.fr/Effet-cocktail-de-substances.html>.

⁸⁸ Gao HT., « Effets de l'exposition à un mélange de six phtalates jugés prioritaires, à long terme et à faible dose, sur la toxicité reproductive male chez le rat », *Food Chem Toxicol*, 2017.

⁸⁹ Zhou C., « Prenatal exposure to an environmentally relevant phthalate mixture disrupts reproductive in F1 female mice », *Toxicol Appl Pharmacol*, s. d.

⁹⁰ Gaudriault P « Endocrine Disruption in Human Fetal Testis Explants by Individual and Combined Exposures to Selected Pharmaceuticals, Pesticides, and Environmental Pollutants » *Environmental Health Perspectives* 2017 .

⁹¹ Vanessa Delfosse et al « L'association fait le poison - Nouveau regard sur l'effet cocktail des xénobiotiques et les interactions médicamenteuses », *médecine/sciences* 32, n° 4 2016.

IV. Conseils à destination des pratiques individuelles pour limiter son exposition aux perturbateurs endocriniens

Le stage a aussi été l'occasion de réaliser des fiches à destination des populations pour les informer sur les mesures qu'elles peuvent adopter pour réduire leur contamination aux PE qui sont en cours de réalisation. Voici certaines recommandations qui y seront indiquées :

A. Dans la cuisine

D'après Santé Publique France, la nourriture représente la plus grosse source d'exposition aux perturbateurs endocriniens. Deux types de contaminations des aliments existent : directement par l'exposition aux pesticides et indirectement via la migration des PE des emballages plastiques. En effet, la chaleur, l'acidité, les contacts avec des substances grasses facilitent la migration hors du plastique. Il faut donc s'intéresser aux choix des aliments et à leurs contenants.

Comment choisir ses aliments ?

- Privilégier les fruits et légumes frais, locaux et biologiques.
- Privilégier les produits non emballés ou dans du verre.
- Eviter les plats préparés souvent riches en additifs, les sodas et les boîtes de conserve.

Comment cuisiner sans perturbateur endocrinien

- Laver et/ou peler les fruits et légumes pour éliminer une partie des pesticides présents sur l'extérieur du produit.
- Choisir les bons ustensiles de cuisines :
 - Pour la cuisson privilégier l'inox, la fonte, la porcelaine à feu et le fer et Eviter l'aluminium, le téflon (antiadhésif), le silicone, le cuivre et le plastique ;
 - Attention à ne pas faire brûler les aliments : les résidus noirâtres peuvent être cancérogènes ;
 - Privilégier une cuisson à feu doux (type vapeur, bain marie ou mijoté dans des contenants en inox ou verre et non en plastiques.
- Pour ce qui est du plastique :
 - Ne pas réchauffer ses aliments / préparation alimentaire dans un contenant plastique (au micro-onde par exemple) ;
 - Laver les ustensiles ou récipients plastique à la main (éviter le lave-vaisselle) ;



Eviter en priorité les plastiques portant les étiquetages :



B. Dans la salle de bain

Les cosmétiques peuvent contenir plusieurs types de substances nocives pour la santé et l'environnement. D'après WECF France, 40% des produits non biologiques présentent des perturbateurs endocriniens.

Quels types de produits utiliser ?

- Privilégier les produits naturels et biologiques.
- Eviter le maquillage, teinture, produits sans rinçage et spray, parfum (les vaporiser sur les vêtements plutôt que sur la peau).
- Limiter le nombre de produits utilisés et donc leurs interactions pour prévenir allergies et effets cocktail.
- Privilégier certains conditionnements
 - Les pains de savons (dur) plutôt que les gels / savons liquides (moins d'ingrédients)
 - Les sticks plutôt que les sprays (moins d'inhalation des substances)

A quoi se référer ?

On peut se fier aux chartes tels que Cosmebio ou Ecocert, aux certifications européennes de confiance comme Natrue, BDIH ou encore Nature et progrès.



C. Dans l'air intérieur

L'air intérieur est environ 10 fois plus pollué que l'air extérieur. Cette pollution provient de l'ameublement intérieur, des sols, des produits d'entretien et d'intérieur par combustion notamment (chauffage, encens, bougie, tabac).

Quelles pratiques mettre en place au quotidien ?

- Premier réflexe : aérer en grand matin et soir 15 min et après chaque activité de nettoyage
- Limiter les sources de pollutions en limitant l'usage de produits chimiques : ne pas utiliser de diffuseur d'insecticides, privilégier les protections physiques (moustiquaires), éviter les parfums d'intérieur, les bâtonnets d'encens, les bougies parfumées, le tabac.
- Eviter les activités de nettoyage en présence d'enfants.

On conseil le nettoyage avec :

Eau
Microfibres
Le vinaigre blanc
Le bicarbonate de soude
Le savon noir / Marseille...
Essayer de faire soi-même ses produits de nettoyage en se référant par exemple aux recettes du guide « La famille zéro d'échet »

On évite les produits industriels chimiques et l'usage des produits en aérosols et en spray dont les micro particules peuvent pénétrer facilement jusqu'aux alvéoles pulmonaires par la voie respiratoire.

Le nettoyage écologique est **pratique, économique, meilleur pour la santé et respectueux de l'environnement.**

Comment choisir ses produits d'entretien ménagers ?

- Attention aux étiquettes où tous les composants ne sont pas forcément indiqués. On peut trouver la liste complète sur le site du fabricant.
- Eviter les produits qui comportent des pictogrammes signalant un danger.
- On se réfère aux labels fiables :
 - L'Ecolabel
 - L'Ecocert
 - NF Environnement
 - Nature et Progres
 - Nordic Ecolabel



V. Substitution des phtalates

A. Le DINP

Dans un premier temps les phtalates les plus toxiques comme le DEHP ont été remplacés par d'autres phtalates de haut poids moléculaire moins solubles tel que le DINP qui n'en n'est pourtant pas moins

toxique. Une étude publiée dans la revue *Environmental Health Perspectives* a révélé que le DINP est associé à une diminution de la distance anogénitale chez les garçons tout comme le DEHP.⁹²

B. L'Hexamoll® DINCH

L'Hexamoll® DINCH a été développé par BASF en 2002 en substitution de phtalates interdits ou fortement limités dans de nombreux usages exposant potentiellement des publics sensibles. L'ANSES a rédigé en 2015, un avis sur les risques liés à l'utilisation du DINCH.⁹³ L'agence n'a pas identifié, au vu de l'état des connaissances disponibles, de danger ou risque sanitaire ou environnemental justifiant une mesure de gestion du DINCH dans le cadre de REACH. De plus, des études comparables ont été réalisées au Danemark et en Suède et ont conclu que le DINCH est une alternative prometteuse pour des utilisations sensibles comme les dispositifs médicaux ou les jouets. Au contraire des phtalates, le DiNCH n'est pas classé comme toxique pour la reproduction, mais on sait qu'il migre plus rapidement hors des matériaux que le DEHP, ce qui peut conduire à une exposition accrue et, par conséquent, à des effets toxicologiques inconnus. Des expériences effectuées sur les rongeurs indiquent également qu'une atteinte de la glande thyroïde ne peut pas être exclue.⁹⁴

C. Les plastifiants autres que les phtalates

Ces dernières années, les plastifiants alternatifs n'ayant pas une structure d'acide phtalique se sont multipliés sur le marché. Les dérivés d'acides organiques comme l'acide citrique ou l'acide adipique ont été privilégiés. Le remplacement de substances dangereuses par des substances moins préoccupantes est certes souhaitable, mais ces substances étant nouvelles, toutes leurs propriétés toxicologiques et écotoxicologiques ne sont pas encore connues ; elles pourraient donc également receler des dangers. Les phtalates peuvent être remplacés dans de multiples plastiques notamment ceux qui entrent dans la composition de jouets, par trois composés présentant les mêmes propriétés plastifiantes mais qui ne sont à priori pas toxiques : le polyéthylène haute densité (HDPE), le polyéthylène basse densité (LDPE) et le polypropylène (PP). Ces composés ne conviennent malheureusement pas à la substitution des phtalates dans l'ensemble de leurs utilisations. La communauté scientifique cherche donc des substituants pour les multiples usages des phtalates.

Le ministère danois a publié en 2013 un rapport sur les alternatives aux phtalates dans les dispositifs médicaux. Ce rapport conclue sur l'étude de 10 plastifiants alternatifs qui semblent montrer de meilleur profil toxicologique que celui du DEHP mais il existe un manque de données pour certains ce qui implique que des potentiels effets toxiques existent.⁹⁵

⁹² Carl-Gustaf Bornehag et al « Prenatal Phthalate Exposures and Anogenital Distance in Swedish Boys » *Environmental Health Perspectives* 2015 .

⁹³ « AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'analyse de la meilleure option de gestion des risques (RMOA) pour le DINCH® (1,2-cyclohexanedicarboxylic acid, diisononyl ester, n° CAS 166412-78-8) 2015 ».

⁹⁴ « Fiche d'information : les phtalates Confédérations de suisse 2018 », s. d., file:///C:/Users/RES/Downloads/factsheet-phthalate_fr%20(1).pdf.

⁹⁵ « Alternative aux phtalates classés dans les dispositifs médicaux. Résumé du rapport du Ministère danois de l'Environnement », 2013, <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2014/03/978-87-93178-27-4.pdf>.

D. Les alternatives végétales aux phtalates

Sur le site internet Agrobiase, le pôle de compétitivité industries et agro-ressources a réalisé un dossier sur la substitution des phtalates⁹⁶. On y retrouve les éléments suivants :



Roquette a développé un plastifiant 100% bio-sourcé, le Polysorb ID 37. Alternative aux plastifiants tels que les phtalates, ce dérivé d'isosorbide est utilisable pour la plastification du PVC notamment.



La société Novance développe des dérivés d'huiles végétales : des esters d'acides gras insaturés.



La société Agro-Industries Recherches et Développement (ARD) développe des esters d'intermédiaires chimiques biosourcés. L'une de leurs principales applications concerne les plastifiants utilisés pour le PVC.



Le groupe Forbo développe des revêtements de sol sans phtalate. Les premiers « bio-plastifiants » devraient prochainement entrer dans le cycle de production des revêtements de sol de Forbo, groupe suisse implanté à Reims.



Arkema propose le Vikoflex. Ce produit, issu d'huile de soja, se montre comme un bon substitut aux phtalates.



La société danoise Danisco produit le Grindsted Soft-N-Safe, à partir d'huile de ricin. Il est vendu à un prix 3 à 4 fois supérieur aux phtalates. Ce produit n'est pas un perturbateur endocrinien et est biodégradable. L'Union européenne a d'ailleurs autorisé son utilisation pour des applications alimentaires.



La société belge Mosselman commercialise du glycerol monolaurate diacétylé, afin de remplacer le phtalate DOP.



La société américaine HallStar propose des esters d'origine végétale. La gamme Hallgreen peut ainsi être utilisée comme bio-plastifiants pour les bioplastiques à base d'amidon (PLA entre autres), ainsi que pour les plastiques d'origine pétrolière.

⁹⁶ « Alternatives végétales aux phtalates | Agrobiase, la vitrine des produits biosourcés », consulté le 27 août 2018, <http://www.agrobiabase.com/fr/dossier/alternatives-v%C3%A9g%C3%A9tales-aux-phtalates>.

CONCLUSION

Perturbateurs endocriniens reconnus aux multiples effets nocifs et représentatifs de l'exposition globale aux PE, les phtalates sont une menace mondiale à laquelle il faut apporter une solution. En fonction des composés, la moitié des phtalates de l'organisme sont éliminés entre 8 et 48 heures chez l'Homme via les urines. Ainsi notre corps ne les stocke pas. Pourtant, rappelons qu'en France, les phtalates contaminent **99,6% des femmes enceintes** selon l'enquête ELFE, signifiant une exposition quotidienne. Ce constat alarmant doit provoquer une réaction : celle de leur élimination à la source. Les sources d'exposition sont multiples et méconnues du grand public, alors qu'un certain nombre sont facilement évitables. En effet, ces derniers sont présents dans **nos aliments, dans nos cosmétiques, dans nos dispositifs médicaux et médicaments, dans les jouets de nos enfants et dans l'air intérieur** de nos habitations et lieux de travail. Cela constitue des sources faciles à éliminer, à condition de le vouloir ! La contamination zéro est théoriquement possible car l'organisme humain les élimine tous les jours. A ces niveaux d'exposition, ils induisent de très nombreux effets nocifs : **troubles de la reproduction chez l'homme comme chez la femme, féminisation des garçons (par suppression du pic de testostérone notamment) et troubles liés à la puberté chez les filles, obésité, cancers, maladies respiratoires comme l'asthme (en lien avec la contamination de l'air intérieur), diminution du poids à la naissance, troubles thyroïdiens liés notamment aux troubles du comportement, à l'hyperactivité et à la baisse du QI chez les jeunes enfants, à l'autisme.**

Des normes encadrent déjà l'utilisation des phtalates mais une grande question se pose : suffisent-elles pour protéger nos populations ? La réponse serait plutôt négative. Qui plus est, des doutes sur le respect de ces réglementations subsistent. De plus, ces dernières ne sont pas adaptées à la notion même de perturbateurs endocriniens et notamment au principe d'effets cocktails. Il faudrait étudier les effets de plusieurs phtalates combinés et même avec d'autres PE même si cet effet cocktail est de par nature difficile à analyser. Enfin, à partir de notre estimation d'un scénario d'exposition classique nous pouvons nous rendre compte que des effets nocifs sont possibles aux doses d'expositions journalières et encore plus chez les populations sensibles que sont les femmes enceintes et les enfants. Rappelons que les enfants de moins de 3 mois ne possèdent pas encore de moyen optimal pour éliminer les phtalates de leur organisme. **Les enfants pourraient être exposés à des doses journalières de plusieurs centaines de microgrammes par jour, comparé à un adulte dont l'exposition avoisinerait la centaine de microgrammes par jour.**

Ainsi, au vu de ces informations et des multiples effets qu'ils soient directs chez l'homme comme chez la femme mais aussi indirects sur leurs descendants, chaque jour qui passe sans rien faire pour les éliminer est une journée perdue. **Un risque transféré aux générations futures !** Rappelons, que les effets des PE sont transgénérationnels ! Il est plus que jamais nécessaire de réduire notre exposition aux perturbateurs endocriniens. Cela passe par aussi bien par une élimination à la source que par une modification de la réglementation, ces deux stratégies étant intimement liées. La campagne « Sans Phtalate » s'inscrit donc dans ce contexte et devrait permettre une sensibilisation et une prise de conscience aussi bien au niveau des élus qu'au niveau individuel tout en essayant d'éviter le côté anxiogène évident du sujet.

Pour conclure, des procédures au niveau national sont également mises en place. En effet, après la Première Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens (SNPE) qui a commencé en 2012, la seconde SNPE est en cours. 10 mesures phares sont alors à l'étude avec notamment des mesures sur la substitution et la recherche.