

# Étude longitudinale depuis l'enfance (Elfe) : phase pilote (2007)

## Principaux résultats pour le bisphénol A et les phtalates

### BISPHÉNOL A ET PHTALATES : INTÉRÊT ET ENSEIGNEMENTS DE LA COHORTE-PILOTE ELFE

Les niveaux d'imprégnation de la population française par le bisphénol A (BPA) et les phtalates ne sont pas connus. Or, du fait de l'utilisation massive de ces substances et de la réglementation actuelle, il serait intéressant de disposer de telles données, à partir d'un échantillon représentant l'ensemble de la population. L'un des objectifs de la cohorte Elfe (Étude longitudinale française depuis l'enfance) est d'analyser ces expositions et d'évaluer leur impact sur la santé d'un sous-échantillon parmi 20 000 enfants, nés en 2011 et suivis jusqu'à l'âge adulte.

L'étude nationale a été initiée en mars 2011. Elle prévoit une collecte d'échantillons biologiques prélevés en maternité afin d'évaluer l'imprégnation des femmes enceintes et de leurs bébés. Cette phase a été testée lors d'une étude pilote, menée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'Institut national des études démographiques.

### Méthode et population d'étude

L'étude pilote réalisée en octobre 2007 a été menée sur toutes les naissances survenues du 1<sup>er</sup> au 4 octobre auprès de 30 maternités françaises (Seine-Saint-Denis et région Rhône-Alpes). Elle s'est déroulée les 1<sup>er</sup>, 2, 3 et 4 octobre 2007. Sur 565 naissances pendant cette période, 301 mères ont accepté de participer à l'étude.

Au total, 279 échantillons d'urine ont été collectés chez les mères en salle de naissance. Ces échantillons étaient conservés à +4 °C, puis acheminés vers les sites de l'Établissement français du sang. Des informations sur les habitudes alimentaires, sur l'exposition aux polluants environnementaux, la santé de la mère et de l'enfant, la croissance du fœtus ont été obtenues à partir de questionnaires soumis aux jeunes mères et des dossiers médicaux.

### BISPHÉNOL A ET PHTALATES : GÉNÉRALITÉS

#### Rappel sur le bisphénol A et les phtalates

- Le **BPA** est une substance monomère<sup>1</sup> que l'on retrouve dans les matières plastiques en polychlorures de vinyle (PVC). Le BPA est utilisé pour la fabrication de nombreux objets (dispositifs médicaux, disques compacts, équipements de sécurité résistants aux chocs, bouteilles destinées à contenir des boissons telles que le lait et l'eau, biberons, tuyaux pouvant être utilisés pour l'approvisionnement en eau potable, film alimentaire, composites et pansements dentaires). Il entre également dans la composition des papiers thermosensibles (tickets de caisse).
- Les **phtalates** sont des plastifiants, communément utilisés dans le monde, qui ont l'apparence et la structure d'une huile végétale pure. Ils forment une substance chimique destinée à assouplir les matériaux à base de PVC. Tous les phtalates n'ont pas le même potentiel toxique et on ne dispose pas du même niveau de connaissances pour chacun, certains ayant été très étudiés (DEHP), d'autres moins. Un certain nombre (DEHP, DBP, BBP, DIDP, DINP) a été évalué sur le plan du risque pour la santé et pour l'environnement.

Ils entrent dans la composition de la plupart des produits à base de PVC (voir plus haut la liste relative au BPA) mais également dans certains cosmétiques (parfums, déodorants, lotions après rasage, shampooings, aérosols pour cheveux, vernis à ongles...), les jouets et certains articles de puériculture (PVC souple).

Depuis 1997, plusieurs États-membres de l'Union européenne ont estimé que les phtalates peuvent présenter un risque lorsqu'ils sont utilisés dans les jouets et les articles de puériculture. Ils ont été interdits dans ces produits. On les retrouve également dans plusieurs produits de consommation courante (adhésifs, revêtements de sol en vinyle, huiles lubrifiantes, condensateurs électriques, détergents, solvants, produits pharmaceutiques, fils et câbles électriques).

<sup>1</sup> Composé chimique constitué de molécules simples, capable de se combiner à d'autres molécules semblables ou différentes (pour former un polymère).

## Sources d'exposition

La contamination par le BPA et les phtalates se fait essentiellement par voie digestive (80 %), notamment par l'alimentation, mais peut également s'effectuer par inhalation de poussières (particulièrement pour les professionnels aux postes de fabrication des produits en PVC), ainsi que par voie cutanée (10 %). Elles peuvent être mesurées dans les biomarqueurs humains (sang, urines, liquide amniotique...).

Lorsqu'ils entrent dans la composition de contenants alimentaires, le BPA et les phtalates peuvent spontanément migrer vers les aliments ; ce phénomène s'accroît sous l'effet de la chaleur (chauffage aux micro-ondes) et des réutilisations successives, ou du type de contenant (solutions alcalines pour le BPA, par exemple, produits d'entretien, lessives, produits dont le pH>7). Un phénomène de dépolymérisation<sup>2</sup> de ces substances est favorisé par le chauffage lors de la stérilisation des aliments, par le nettoyage répété des containers alimentaires, par le contact avec des composés acides ou alcalins (réaction chimique). Cette réaction est d'autant plus importante qu'elle vient s'ajouter à un facteur supplémentaire : celui de l'âge des containers utilisés pour le réchauffage alimentaire.

## Principaux effets sur la santé

Le BPA et les phtalates sont suspectés d'être perturbateurs endocriniens, c'est-à-dire des substances exogènes qui miment les hormones endocriniennes ou interfèrent avec les fonctions du système hormonal. Ces substances peuvent donc induire des effets sanitaires délétères sur les fonctions hormonales, notamment sur le développement et la reproduction, ainsi que sur le métabolisme.

Concernant le BPA, quelques études réalisées chez l'homme suggèrent une corrélation entre l'augmentation du taux de BPA retrouvé dans les urines et les troubles de la fonction sexuelle, mais ces études ne portent pas sur une exposition durant la grossesse.

Les phtalates seuls n'ont pas tous le même potentiel toxique et les données chez l'homme restent limitées. Néanmoins, les connaissances disponibles montrent que les expositions à certaines catégories de phtalates entraînent des effets reprotoxiques (altération de la fertilité, du développement du fœtus et du nouveau-né).

## BISPHÉNOL A ET PHTALATES : PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA PHASE PILOTE DE LA COHORTE ELFE

Le BPA a été dosé dans 254 échantillons d'urine à la suite d'une extraction liquide/liquide par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem. La limite de détection était fixée à 0,10 µg/L et la limite de quantification à 0,30 µg/L.

Les cinq métabolites de phtalates ont été dosés sur 279 échantillons d'urine par SPE-LC/MS/MS. La limite de quantification de tous les composés était de 0,5 µg/L.

## Résultats des dosages

Le BPA (bisphénol total et bisphénol libre) a été détecté respectivement dans plus de 90 % et 74 % des échantillons urinaires. Les concentrations en bisphénol total s'étendaient de 0,03<sup>3</sup> à 598,8 µg/L, avec une concentration médiane de 2,5 µg/L et les concentrations en bisphénol libre de 0,0006 à 512,8 µg/L, avec une concentration médiane de 0,4 µg/L.

Pour les phtalates, les métabolites du DEHP (figure 1) : MEHP, 5OH-MEHP, 5oxo-MEHP ont été détectés dans plus de 95 % des échantillons d'urine. Les concentrations de ces métabolites s'étendaient de 0,3<sup>3</sup> à 768,1 µg/L avec une concentration médiane de 13,7 µg/L pour le MEHP ; de 0,3<sup>3</sup> à 1587,9 µg/L avec une valeur médiane de 50,7 µg/L pour le 5OH-MEHP et de 0,2<sup>3</sup> à 924,5 µg/L avec une concentration médiane de 28,3 µg/L pour le 5oxo-MEHP.

Les valeurs de la médiane de BPA (total et libre) sont plus élevées pour les accouchements par césariennes ou forceps que pour les accouchements par voie naturelle (respectivement de 3,3 µg/L et 0,7 µg/L pour les accouchements par césarienne *versus* 2,2 µg/L et 0,3 µg/L pour les accouchements par voie naturelle). Pour les phtalates, les moyennes sont également plus élevées pour les accouchements par césarienne ou forceps que pour les accouchements naturels (respectivement la médiane de 22,9 µg/L *versus* 10,2 µg/L pour le MEHP ; 50,7 *versus* 32,3 µg/L pour le 5OH-MEHP et 33,9 *versus* 23,7 µg/L pour le 5oxo-MEHP).

## Le matériel médical, vecteur d'une contamination par le BPA et les phtalates en maternité ?

Les biomarqueurs de BPA et de phtalates ont été retrouvés chez plus de 90 % des mères, ce qui est cohérent avec le caractère ubiquitaire<sup>4</sup> de ces substances dans l'exposition de la population. La distribution des concentrations montrent une grande variabilité des valeurs, suggérant différentes sources potentielles et divers facteurs pouvant influencer sur les concentrations.

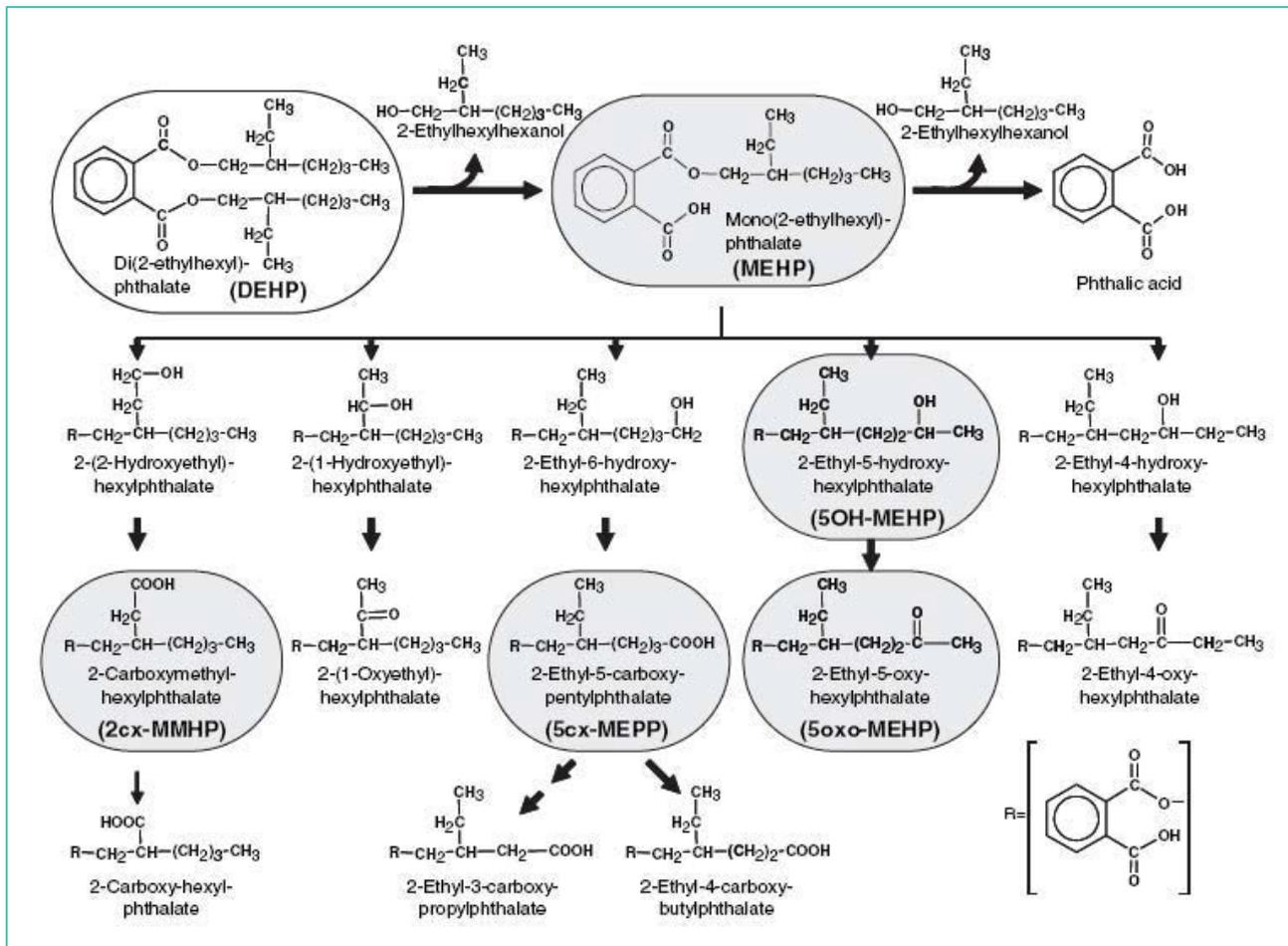
Ces résultats montrent que les concentrations en BPA et phtalates sont plus élevées qu'attendues, ce qui pourrait être dû à de possibles contaminations récentes. Parmi les différents métabolites mesurés dans les urines, les métabolites du DEHP sont les plus importants. Les valeurs des métabolites (5OH-MEHP et 5oxo-MEHP) du MEHP, ainsi que celles du MEHP sont supérieures à celles retrouvées dans la littérature.

<sup>2</sup> Transformation d'un polymère en un composé chimique plus simple.

<sup>3</sup> La valeur minimale est une valeur imputée par l'analyse statistique.

<sup>4</sup> Qui se trouve ou semble se trouver partout en même temps.

**Cycle du DEHP**



Source: Koch HM, Drexler H, Angerer J. An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. *Int J Hyg Environ Health* 2003; 206(2):77-83.

Du fait de la demi-vie assez courte du MEHP, sa concentration importante dans les urines indique une exposition au DEHP quelques heures avant les prélèvements urinaires, probablement par les perfusions.

Les valeurs élevées du BPA libre (qui exprime la proportion de bisphénol non métabolisé et biologiquement actif) sous-entendent une hypothèse de contamination sur site. Des analyses complémentaires sur le BPA réalisées par type d'accouchement ont conforté l'hypothèse d'une contamination récente par le matériel médical (perfusion, poches urinaires).

Ces problèmes de contamination par des dispositifs médicaux mis en évidence lors de l'étude ne sont pas nouveaux. Des mesures préventives visant à répondre à ce problème ont

d'ailleurs déjà été prises au Canada notamment. Néanmoins, c'est la première fois qu'une telle mise en évidence est quantifiée en France. Ces résultats seront pris en compte dans l'étude nationale Elfe (consignes aux sages-femmes en maternité afin que la collecte biologique des urines intervienne avant toute pose de perfusion, exemple de pose de perfusion...). Ces résultats soulèvent des interrogations sur l'importance et les conséquences de l'exposition, *via* les dispositifs médicaux, des femmes enceintes et de leurs nouveau-nés au BPA et aux phtalates, lors de longs séjours hospitaliers (grossesses pathologiques, soins intensifs dans les unités de néonatalogie).

Ce document a été rédigé en collaboration avec la Cellule de valorisation éditoriale.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Elfe : résultats de l'étude pilote. Dossier thématique [Internet]. InVS. Mai 2011. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>.
- [2] Vandentorren S, Bois C, Pirus C, Sarter H, Salines G, Leridon H, *et al.* Rationales, design and recruitment for the Elfe longitudinal study. *BMC Pediatr* 2009;9:58.
- [3] Vandentorren S, Zeman F, Morin L, Sarter H, Bidondo ML, Oleko A, *et al.* Bisphenol-A and phthalates contamination of urine samples by catheters in the Elfe pilot study: Implications for large-scale biomonitoring studies. *Environ Res* 2011.
- [4] Vandentorren S, Oleko A. Enseignements de la collecte biologique en maternité de l'étude pilote Elfe, octobre 2007. Rapport final. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 59 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>.
- [5] Vandentorren S *et al.* Dosages des biomarqueurs de l'étude pilote Elfe. Rapport final. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011 (sous presse). Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>.
- [6] Vandentorren S, Zeman F, Oleko A, Sarter H, Bidondo ML, Track K, *et al.* Dosages du bisphénol A et des phtalates chez les femmes enceintes : résultats de l'étude pilote Elfe, 2007. *Bull Epidémiol Hebd* 2011;(25):285-8. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>.

**Mots clés** : bisphénol A, phtalates, biosurveillance, grossesse, exposition maternelle

**Citation suggérée :**

Vandentorren S. Étude longitudinale depuis l'enfance (Elfe) : phase pilote (2007) – Principaux résultats pour le bisphénol A et les phtalates. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 4 pages. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>