

28 juin 2011 / n° 25

p.285 **Dosages du bisphénol A et des phtalates chez les femmes enceintes : résultats de l'étude pilote Elfe, 2007**
Bisphenol A and phthalates in pregnant women: results from the ELFE pilot study, 2007

p.289 **Investigation d'une toxi-infection alimentaire collective à germes multiples. Stade Yves du Manoir, Montpellier (France), février 2010**
Investigation of a collective polymicrobial foodborne outbreak, Yves du Manoir Stadium, Montpellier (France), February 2010

Dosages du bisphénol A et des phtalates chez les femmes enceintes : résultats de l'étude pilote Elfe, 2007

Stéphanie Vandentorren¹ (s.vandentorren@invs.sante.fr), Florence Zeman², Amivi Oleko¹, Hélène Sarter¹, Marie-Laure Bidondo¹, Karine Tack², Lise Morin¹, Adeline Floch-Barnaud², Joëlle Le Moal¹, Céline Boudet²

1/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

2/ Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris), Verneuil-en-Halatte, France

Résumé / Abstract

De nombreux facteurs (polluants environnementaux ou bien facteurs nutritionnels ou infectieux) agissent dès la période *in utero* et périnatale et vont impacter la santé future des enfants. La cohorte Elfe (Étude longitudinale française depuis l'enfance) permettra d'analyser ces expositions, et d'évaluer leur impact sur la santé de 20 000 enfants, nés en 2011 et suivis jusqu'à l'âge adulte. Une étude pilote, réalisée en octobre 2007 sur plus de 500 naissances, a montré un taux de réalisation de 80% des prélèvements biologiques en maternité. Cette étude a permis de tester les procédures de collecte afin d'en tirer des enseignements scientifiques pour dimensionner l'étude au niveau national, en particulier pour le dosage des polluants émergents, comme le bisphénol A (BPA) ou les phtalates.

Les phtalates et le BPA sont des perturbateurs endocriniens qui peuvent induire des effets sur le développement et la reproduction. Cette étude pilote est une première estimation de l'imprégnation maternelle à ces substances en maternité dans deux régions françaises. Les concentrations médianes urinaires en BPA, MEHP et ses métabolites (5-OH-MEHP and 5-oxo-MEHP) sont similaires à celles retrouvées dans d'autres études, mais les concentrations élevées et les différences mises en évidence selon le type d'accouchement suggèrent une exposition particulière en maternité. L'hypothèse soulevée est celle d'une contamination par le matériel médical. Ces résultats doivent être pris en compte pour la mise en place d'études de biosurveillance dans cette population. Ils mettent aussi en évidence une voie d'exposition, via les dispositifs médicaux, des femmes enceintes et de leurs nouveau-nés lors de longs séjours hospitaliers (unité de soins intensifs en néonatalogie ou en gynécologie-obstétrique).

Bisphenol A and phthalates in pregnant women: results from the ELFE pilot study, 2007

Exposure to environmental pollutants, nutritional or infectious factors plays an important role during and after pregnancy, and will impact the outcome of children's health. The ELFE cohort study (a French representative study of 20,000 children born in 2011 and followed from birth to adulthood) will contribute to analyze these types of exposure. A pilot study initiated in October 2007 and including more than 500 children, showed an acceptance rate of 80% for biological samples. This pilot study tested the collection procedures in order to validate the protocol, particularly about the body burden of emerging pollutants – such as bisphenol A (BPA) and phthalates.

Exposures to phthalates and BPA proved to cause developmental and reproductive toxicity. This study reports the first assessment of exposures to both contaminants in pregnant women in two French districts. The median urinary concentrations of BPA, MEHP and its metabolites (5-OH-MEHP and 5-oxo-MEHP) were similar to those found in other studies, but the high concentrations and differences in types of delivery suggested exposure at maternity ward. Contamination with medical supplies is the hypothesis which was raised. These results should be considered when developing biomonitoring studies in this population. They highlight a route of exposure through medical devices, for pregnant women and their newborns during long hospital stays (neonatal intensive care or gynecology-obstetrics units).

Mots clés / Key words

Bisphénol A, phtalates, biosurveillance, grossesse, exposition maternelle / *Bisphenol A, phthalates, biomonitoring, pregnancy, maternal exposure*

Introduction

Le bisphénol A [BPA : 4,4'-dihydroxy-2,2-diphénylpropane] est un monomère utilisé pour la fabrication industrielle par polymérisation de plastiques de type polycarbonate et de résines époxy. Il est également utilisé comme antioxydant dans les plastifiants et le PVC, et comme inhibiteur de polymérisation dans le PVC. Ces matières plastiques se retrouvent dans des produits aussi divers que des dispositifs médicaux, des disques compacts, des bouteilles (lait, eau), des biberons, des canalisations d'approvisionnement en eau potable, des résines époxy pour le revêtement interne de contenants alimentaires (en particulier, conteneurs métalliques de boissons et de nourriture) et des composites dentaires [1]. Il entre également dans la composition des papiers thermosensibles (tickets de caisse).

Les phtalates sont essentiellement utilisés dans l'industrie des plastiques pour assouplir le PVC. Toutefois, ils entrent aussi dans la composition de cosmétiques. Ils sont retrouvés dans tous les compartiments environnementaux [2]. Depuis 1997, les phtalates sont considérés comme produits à risque par la Commission européenne (Décision 1999/815/CE²) lorsqu'ils sont utilisés dans la fabrication des jouets et des articles de puériculture en PVC souple. Les principaux phtalates sont le DEHP [di(2-éthylhexyl)phtalate], le DBP [di-n-butyl-phtalate], le DINP [diisononyl-phtalate], le DnOP [di-n-octyl-phtalate], le DIDP [diisodécyl-phtalate], le BBP [butyl-benzyl-phtalate] et le DnHP [di-n-hexyl-phtalate].

Lorsqu'ils entrent dans la composition de contenants alimentaires, le BPA et les phtalates peuvent spontanément migrer vers les aliments ; ce phénomène est accru sous l'effet de la chaleur (chauffage aux micro-ondes) et des réutilisations successives, ou du type de contenant (solutions alcalines pour le BPA). C'est pourquoi, en ce qui concerne ces substances, la voie digestive est le mode de contamination le plus fréquent chez l'Homme et chez l'animal. Il existe également une contamination par inhalation de poussières (particulièrement pour les professionnels aux postes de fabrication des produits en PVC), ainsi que par passage cutané.

Le BPA et les phtalates sont des substances chimiques qui, dans l'organisme, miment les hormones endocrines ou interfèrent avec les fonctions du système hormonal. Elles ont un potentiel pour induire des effets sanitaires délétères sur ces fonctions, notamment sur le développement et la reproduction, ainsi que sur le métabolisme [3;4]. Concernant les phtalates, les données sur les effets chez l'Homme restent limitées.

Tous les phtalates n'ont pas le même potentiel toxique. De plus, certains ont été plus étudiés que d'autres. Il apparaît que, pour l'Homme, le point critique est constitué par les effets sur la reproduction, comprenant les effets sur la fertilité et sur le développement du fœtus et du nouveau-né [5;6]. Le DEHP est classé toxique pour la reproduction en catégorie 2 (R60-61) selon la classification réglementaire de l'Union européenne (annexe 1 de la Directive 67/548/CEE modifiée), c'est-à-dire qu'il

peut altérer la fertilité et entraîner un risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant. Le DBP est considéré comme présentant un risque possible d'altération de la fertilité (classé dans la catégorie 3 toxique pour la reproduction, R62), et pouvant entraîner un risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant (catégorie 2, R61). Les mêmes catégories sont prévues pour le BBP et le DIPP, mais la discussion à ce sujet est toujours en cours. Les quelques études réalisées chez l'Homme et le rapport récent de l'expertise collective Inserm du 13 avril 2011 [7] suggèrent une corrélation entre l'augmentation du taux de BPA retrouvé dans les urines et les troubles de la fonction sexuelle, mais la plupart de ces études ne portent pas sur une exposition durant la grossesse [8;9].

Ces substances chimiques, comme beaucoup d'autres facteurs (que ce soient d'autres polluants environnementaux ou bien des facteurs nutritionnels ou infectieux), agissent durant la période périnatale, que ce soit *in utero* et dans la petite enfance, et peuvent influencer la santé future des enfants. 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 (<http://www.elfe-france.fr>). Dans une telle cohorte de naissance, la collecte biologique en maternité permet de mesurer les expositions aux polluants environnementaux et représente une étape cruciale qui doit être testée lors d'une étude pilote.

Une étude pilote a ainsi été réalisée en octobre 2007 en Rhône-Alpes et Seine-Saint-Denis sur 571 naissances (cohorte pilote). Le premier objectif de cette étude pilote était de valider les procédures de collecte, de stockage et d'analyses des échantillons et d'en tirer des enseignements scientifiques pour mieux dimensionner l'étude au niveau national. Le second objectif était de décrire les niveaux d'imprégnation des mères aux substances les plus émergentes – comme les phtalates ou le BPA – pour aider à la hiérarchisation des biomarqueurs à prendre en compte dans le plan national de bio-surveillance, dont Elfe constitue le volet périnatal.

Sont présentés dans cet article les résultats des dosages du BPA libre et total et des métabolites du DEHP.

Méthodes

Population et collecte

Le recrutement a concerné toutes les naissances (d'enfant unique ou de jumeaux) survenant du 1^{er} au 4 octobre 2007 dans le département de Seine-Saint-Denis et dans la région Rhône-Alpes (quatre départements) auprès de 30 maternités [10]. Sur les 571 naissances, 301 familles ont accepté de participer à l'étude Elfe. Parmi ces femmes, 296 ont donné leur consentement pour les prélèvements mais la collecte n'a pu être réalisée pour 17 d'entre elles (raisons liées à une surcharge de travail au bloc, état de santé de la mère ou de l'enfant...). Au total, 279 échantillons d'urine ont donc été collectés chez les mères en salle de naissance dans un tube en polypropylène.

Le protocole prévoyait une collecte directe des urines. Les échantillons étaient conservés dans le réfrigérateur du service à +4°C, puis acheminés par un transporteur spécialisé dans les sites de l'Établissement français du sang (EFS) avant d'être aliquotés dans des cryotubes de 10 ml et stockés à -80°C.

Par ailleurs, des informations sur les habitudes alimentaires, l'exposition aux polluants environnementaux, la santé de la mère et de l'enfant et la croissance du fœtus au cours de la grossesse, ont été recueillies à partir de questionnaires et des dossiers médicaux des femmes participantes.

Dosages biologiques

Le BPA (libre et total) a été dosé dans 258 des 279 échantillons d'urine de 10 ml (le volume de 21 échantillons était insuffisant) après extraction par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC/MS-MS). La limite de détection (LOD) était fixée à 0,10 µg/l et la limite de quantification (LOQ) à 0,30 µg/l (avec un coefficient de récupération supérieur à 80% et un coefficient de variation de 19% au niveau de la LOQ).

L'analyse du BPA conjugué ne pouvant être réalisée avec une technique analytique simple et fiable, l'analyse du BPA total puis du BPA libre a permis d'accéder par soustraction à la quantité de BPA conjugué. Les métabolites du DEHP [2-éthyl-5-hydroxy-hexylphtalate (5-OH-MEHP) ; 2-éthyl-5-oxo-hexylphtalate (5-oxo-MEHP); mono-2-éthyl-5-hexylphtalate (MEHP)] ont été dosés dans 279 échantillons d'urine de 10 ml après hydrolyse enzymatique et analyse par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC/MS). Les dosages ont été répartis de façon aléatoire entre l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) (140 échantillons) et un laboratoire allemand (139 échantillons). Pour les trois métabolites, les LOQ étaient de 0,50 µg/l.

Les blancs, les étalons, et les contrôles de qualité internes et externes ont permis la validation des données. Pour l'analyse statistique, les 279 dosages en phtalates ont été utilisés, ainsi que 254 dosages en BPA (4 échantillons ont été exclus pour résultats aberrants).

Analyses statistiques

Lorsque la sensibilité d'une technique de dosage utilisée pour quantifier un biomarqueur est faible, certaines valeurs sont censurées à gauche. La proportion de valeurs non détectées (<LOD) ou non quantifiées (<LOQ) était supérieure à 10% pour le BPA, et inférieure à 10% pour les phtalates. Pour traiter ce type de données, plusieurs méthodes peuvent être utilisées [11] :

- la méthode d'imputation par substitution : elle consiste à substituer les valeurs inférieures à LOD par LOD/2 et les valeurs entre LOD et LOQ par (LOD+LOQ)/2. Cette méthode donne de bons résultats lorsque le pourcentage des valeurs censurées à gauche est faible (<5%). Cette méthode a été utilisée pour les phtalates ;
- la méthode ROS (*Regression in Order Statistics*) utilise l'information fournie par la portion non censurée des données (les valeurs >LOQ) et la distribution présumée « normale » (ou transformée

¹ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:1999:315:0046:0049:FR:PDF>

Tableau Distribution du bisphénol A (BPA) total et libre et des métabolites du di (2-éthyl-hexyl) phtalate (DEHP) par type d'accouchement (césarienne ou forceps vs. accouchement naturel) des femmes de la cohorte pilote Elfe, France, 2007 / *Table Distribution of total and free bisphenol A (BPA) and di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) metabolites by type of delivery (caesarean vs. forceps or natural childbirth) of women in the ELFE cohort pilot study, France, 2007*

	% Non détecté		Toutes les naissances (n=254)					Accouchement naturel (n=164)					Césarienne ou forceps (n=79)				
	<LOD	<LOQ	MG [IC95%]	Écart-type	P25	P50	P75	MG [IC95%]	Écart-type	P25	P50	P75	MG [IC95%]	Écart-type	P25	P50	P75
BPA (N=254)																	
BPA total (µg/l)	8,1	3,1	2,6 [2,1-3,2]	71,0	1,0	2,5	5,6	2,0 [1,6-2,5]	22,9	0,9	2,2	5,1	4,5 [2,8-7,1]	118,8	1,2	3,3	7,5
BPA libre (µg/l)	25,6	9,4	0,4 [0,3-0,5]	62,8	0,1	0,4	1,3	0,2 [0,2-0,3]	22,0	0,0	0,3	1,0	0,7 [0,3-1,4]	104,5	0,1	0,7	2,3
Métabolites du DEHP (N=279)																	
MEHP (µg/l)		9,3	12,9 [10,4-16,2]	100,5	4,4	13,7	51,3	10,4 [7,8-13,7]	97,3	3,6	10,2	37,7	21,1 [14,3-31,1]	110,6	6,9	22,9	83,6
5-OH-MEHP (µg/l)	0,0	0,3	51,5 [42,6-62,3]	256,8	15,3	41,9	222,7	48,2 [38,3-60,8]	247,0	13,8	32,3	210,7	61,3 [43,0-87,4]	279,8	18,2	50,7	299,6
5-oxo-MEHP (µg/l)	0,0	0,3	38,2 [31,9-45,7]	159,5	12,4	28,3	146,9	35,9 [28,9-44,8]	152,5	12,0	23,7	142,1	44,2 [31,8-61,5]	172,8	15,3	33,9	168,9

LOD : limite de détection ; LOQ : limite de quantification ; MG : moyenne géométrique
P25 : 25^{ème} percentile ; P50 : 50^{ème} percentile ; P75 : 75^{ème} percentile

en distribution normale) pour calculer une moyenne et un écart-type qui tiennent compte des données situées sous la limite de détection. Cette méthode nécessite la distribution normale (ou log normale). Elle a été utilisée pour le BPA.

La comparaison des données de dosage biologiques selon le type d'accouchement (accouchement naturel *versus* césarienne ou forceps) a été réalisée par un test de Wilcoxon.

naturels (respectivement 3,3 µg/l et 0,7 µg/l vs. 2,2 µg/l et 0,3 µg/l). Ces différences étaient statistiquement significatives (test de Wilcoxon, $p=0,036$). Pour les phtalates, les taux moyens étaient également supérieurs, pour les accouchements par césarienne ou forceps, aux taux mesurés pour les accouchements naturels (respectivement 22,9 µg/l vs. 10,2 µg/l pour le MEHP ; 50,7 vs. 32,3 µg/l pour le 5-OH-MEHP et 33,9 vs. 23,7 µg/l pour le 5-oxo-MEHP). Ces diffé-

rences étaient statistiquement significatives ($p=0,002$; $p=0,16$ et $p=0,19$ respectivement). Les teneurs urinaires en BPA et en phtalates (MEHP) étaient donc supérieures, pour les accouchements par césarienne ou forceps, aux teneurs retrouvées pour les accouchements naturels (figure 1). Au vu des résultats, l'hypothèse d'une contamination *via* les poches urinaires chez les femmes césariées a été posée (les poches urinaires sont plus souvent

Résultats

Description de la population

La population était représentée par 31,2% de naissances en Seine-Saint-Denis ; 23,6% dans la Loire ; 30% en Isère ; 12,6% en Savoie et 2,6% en Ardèche. Les mères avaient en moyenne 30 ans lors de l'accouchement, l'âge minimal étant de 19 ans et le maximal de 42 ans. Il s'agissait du premier enfant pour 38,2% d'entre elles, du second pour 32,3%, du troisième pour 16,9%, du quatrième pour 4,7% et du cinquième ou plus pour 3% des femmes. Concernant le niveau d'études : 8% avaient un niveau collège ; 15% un niveau Bac professionnel ; 26% un niveau Bac ou Bac+2 ; 13% un niveau Bac ou Bac+4 et 10% un niveau Bac+5 et au-delà. Près de 45% des femmes étaient mariées, 36% vivaient en couple. La durée moyenne de gestation était de 39 semaines, la durée minimale de 31 semaines et la maximale de 42 semaines. Les naissances prématurées (inférieures à 37 semaines) représentaient 4,7% des naissances. Le poids moyen des enfants était de 3,3 kg avec un minimum de 1,4 kg et un maximum de 4,5 kg.

Analyse des niveaux retrouvés

Le BPA total et libre était détecté respectivement chez plus de 90% et 74% des échantillons urinaires. Les concentrations en BPA total s'étendaient de 0,03 à 598 µg/l, avec une concentration médiane de 2,5 µg/l, et les concentrations en BPA libre de 0,0 à 512,8 µg/l, avec une concentration médiane de 0,4 µg/l. Pour les phtalates, les trois métabolites du DEHP étaient détectés dans plus de 95% des échantillons d'urine. Les concentrations de ces métabolites s'étendaient de 0,3 à 768,1 µg/l (concentration médiane 13,7 µg/l) pour le MEHP ; de 0,3 à 1 587,9 µg/l (concentration médiane de 50,7 µg/l) pour le 5-OH-MEHP, et de 0,2 à 924,5 µg/l (concentration médiane de 28,3 µg/l) pour le 5-oxo-MEHP (tableau). Les taux médians de BPA total et libre étaient supérieurs, pour les accouchements par césarienne ou forceps, aux taux mesurés pour les accouchements

Figure 1. Distribution de la concentration urinaire en bisphénol A (BPA), monoéthyl-phtalate (MEHP), mono (2-éthyl-5-hydroxyhexyl) phtalate (5-OH-MEHP) et mono (2-éthyl-5-oxo-hexyl) phtalate (5-oxo-MEHP), en fonction du type d'accouchement (échelle logarithmique), dans l'étude pilote Elfe, France, 2007 / *Figure 1. Distribution of bisphenol A (BPA), monoethyl phthalate (MEHP), mono (2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate (5-OH-MEHP) and mono (2-ethyl-5-oxo-hexyl) phthalate (5-oxo-MEHP) by type of delivery (log scale) in the ELFE pilot study, France, 2007*

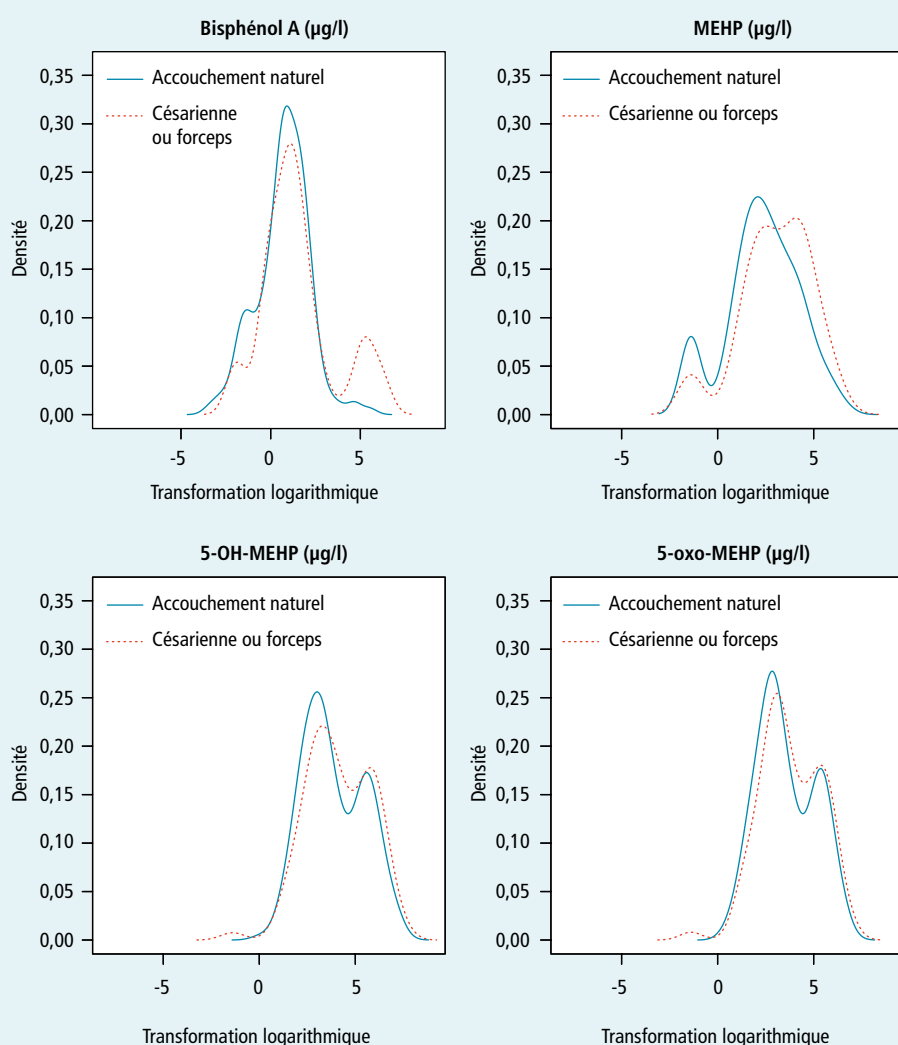
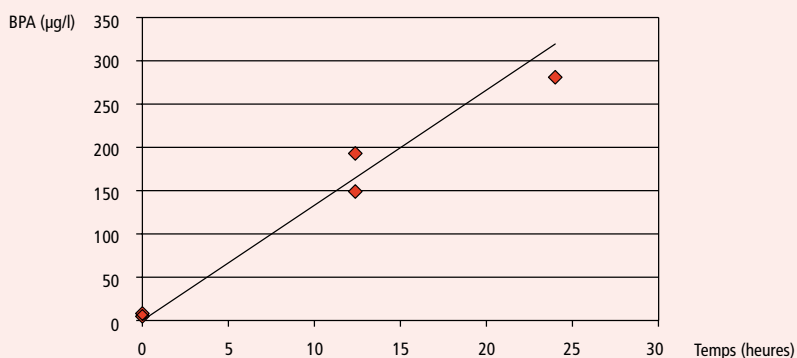


Figure 2 Relargage de bisphénol A (BPA) dans les poches urinaires au cours du temps. Étude pilote Elfe, France, 2007 | Figure 2 Release of bisphenol A (BPA) in urine probes over time. ELFE pilot study, France, 2007



utilisées lors d'un acte chirurgical comme la césarienne et font partie des dispositifs médicaux pouvant contenir du BPA). Des analyses supplémentaires ont donc été réalisées sur les sondes urinaires utilisées lors des césariennes pour étudier le relargage du BPA au cours du temps. De l'urine a été placée dans les sondes et le taux de BPA mesuré à $t=0$, $t=12$ h et $t=24$ h. L'analyse a été effectuée sur deux sondes urinaires de trois maternités différentes. Cette analyse a confirmé la possibilité du relargage de BPA dans les poches urinaires au cours du temps à 0, 12 et 24 heures à température ambiante. La figure 2 montre le relargage au cours du temps de certaines poches urinaires utilisées dans quelques maternités.

Discussion

Les biomarqueurs de BPA et de phtalates ont été retrouvés chez plus de 90% des sujets, ce qui concorde avec le caractère ubiquitaire de l'exposition à ces substances dans la population [12]. La distribution des concentrations montre une grande variabilité des valeurs au sein de la population étudiée, suggérant différentes sources potentielles et divers facteurs pouvant influencer ces concentrations. Les questionnaires et les mesures environnementales de l'étude Elfe devraient permettre de mieux cerner les sources d'exposition (aliments, médicaments, cosmétiques, habitat...) et mieux comprendre la variabilité observée. Compte tenu de la très forte variabilité des mesures et notamment de valeurs extrêmes sur ces données, la comparaison avec les données de la littérature se base sur les valeurs médianes obtenues (50^{ème} percentile) en µg/l. Le dosage de créatinine a été réalisé pour ajuster les résultats, mais n'est pas montré ici. Ainsi, la médiane du BPA total observée dans notre étude (2,5 µg/l ; variance : 71 µg/l) est similaire à celle retrouvée dans la littérature (l'étude américaine NHANES – *National Health and Nutrition Examination Survey* – a montré une médiane de 2,8 µg/l [13]). Concernant les phtalates, les résultats montrent que, parmi les différents métabolites mesurés dans les urines (résultats non montrés pour les autres phtalates), les métabolites du DEHP sont ceux présentant les concentrations les plus importantes. Dans la plupart des études, le MEHP est le métabolite le plus important en concentration. Les valeurs des métabolites (5-OH-MEHP et 5-oxo-MEHP) du MEHP, ainsi que celles du métabolite primaire MEHP,

sont supérieures à celles décrites dans la littérature [14]. Du fait de la demi-vie assez courte du MEHP, cette concentration importante de MEHP dans les urines suggère une exposition récente au DEHP, à savoir à l'hôpital, quelques heures avant les prélèvements urinaires.

Les valeurs les plus hautes du BPA et des phtalates sont plus élevées qu'attendu, ce qui pourrait être dû à de possibles contaminations récentes. Le BPA libre exprime la proportion de bisphénol non métabolisé et biologiquement actif : on peut penser que, plus il est élevé, plus l'échantillon contient du bisphénol n'ayant pas subi les étapes hépatiques et rénales de métabolisation (hypothèse de contamination) [15]. Afin d'expliquer ces valeurs élevées, des analyses complémentaires ont été réalisées par type d'accouchement. En effet, une césarienne nécessite une rachianesthésie et donc la pose d'une poche urinaire (ce qui n'est pas forcément le cas dans les accouchements par voie naturelle). Or, les poches urinaires sont des dispositifs médicaux qui peuvent contenir du BPA. Il est apparu par la suite que certaines femmes ont été prélevées à partir de leurs poches urinaires, ce qui corrobore l'hypothèse d'une contamination récente par le matériel médical (perfusion, poches urinaires) bien que l'effet « maternité » paraisse inévitable dans la mesure où les pratiques diffèrent d'une maternité à l'autre. De plus, pour le BPA, une contamination des échantillons est possible via les poches urinaires, compte tenu du relargage potentiel du BPA dans ces poches. Les problèmes de contamination par des dispositifs médicaux que nous avons mis en évidence de façon fortuite, spécifiques de ces deux types de biomarqueurs, devront être pris en compte lors des études de biosurveillance dans cette population, et en particulier dans l'étude nationale Elfe. Les consignes aux sages-femmes en maternité devront être adaptées et la collecte biologique des urines recommandée avant tout geste médical (pose de perfusion...).

Toutefois, ces résultats soulèvent des interrogations sur les conséquences de l'exposition via les dispositifs médicaux, dans les pays où leur utilisation n'est pas bannie³, des femmes enceintes et de leurs nouveau-nés à ces substances, notamment lors de longs séjours hospitaliers (grossesses pathologiques, soins intensifs dans les unités de néonatalogie). Cette

question, déjà soulevée dans d'autres publications, nécessite des approfondissements. En effet, outre les risques déjà évoqués sur les fonctions reproductrices, les phtalates et le BPA sont suspectés d'être également des perturbateurs thyroïdiens [16;17], avec un possible retentissement sur le développement cérébral. Par exemple, une exposition fœtale aux phtalates durant le dernier trimestre de la grossesse a été récemment associée à des modifications comportementales mesurées chez des enfants de 7 à 9 ans [18].

Références

- [1] Diamanti-Kandaraki E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, *et al.* Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009;30(4):293-342.
- [2] Wittassek M, Koch HM, Angerer J, Brüning T. Assessing exposure to phthalates - the human biomonitoring approach. *Mol Nutr Food Res.* 2011;55(1):7-31.
- [3] Booker SM. NTP center reports on phthalate concerns. *Environ Health Perspect.* 2001;109(6):A260-1.
- [4] Vom Saal FS, Myers JP. Bisphenol A and risk of metabolic disorders. *JAMA.* 2008;300(11):1353-5.
- [5] Latini G, De Felice C, Presta G, Del Vecchio A, Paris I, Ruggieri F, *et al.* In utero exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate and duration of human pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2003;111(14):1783-5.
- [6] Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM, *et al.* Study for Future Families Research Team. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect.* 2005;113(8):1056-61. Erratum in: *Environ Health Perspect.* 2005 Sep;113(9):A583.
- [7] Institut national de la santé et de la recherche médicale. Reproduction et environnement. Expertise collective. Paris: Inserm ; 2011.
- [8] Koch HM, Rossbach B, Drexler H, Angerer J. Internal exposure of the general population to DEHP and other phthalates--determination of secondary and primary phthalate monoester metabolites in urine. *Environ Res.* 2003;93(2):177-85.
- [9] Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol.* 2007;24(2):139-77.
- [10] Vandentorren S, Bois C, Pirus C, Sarter H, Salines G, Leridon H; Elfe Team. Rationales, design and recruitment for the Elfe longitudinal study. *BMC Pediatr.* 2009;9:58.
- [11] Lee L, Helsel D. Statistical analysis of environmental data containing multiple detection limits: S-language software for regression on order statistics. *Comput Geosci.* 2005;31:1241-8.
- [12] Kortenkamp A. Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals. *Environ Health Perspect.* 2007;115 Suppl.1:98-105.
- [13] Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect.* 2008;116(1):39-44.
- [14] Peck JD, Sweeney AM, Symanski E, Gardiner J, Silva MJ, Calafat AM, *et al.* Intra- and inter-individual variability of urinary phthalate metabolite concentrations in Hmong women of reproductive age. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2010;20(1):90-100.
- [15] Twaddle NC, Churchwell MI, Vanlandingham M, Doerge DR. Quantification of deuterated bisphenol A in serum, tissues, and excreta from adult Sprague-Dawley rats using liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2010;24(20):3011-20.
- [16] Boas M, Frederiksen H, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hegedüs L, Hilsted L, *et al.* Childhood exposure to phthalates: associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth. *Environ Health Perspect.* 2010;118(10):1458-64.
- [17] Miller MD, Crofton KM, Rice DC, Zoeller RT. Thyroid-disrupting chemicals: interpreting upstream biomarkers of adverse outcomes. *Environ Health Perspect.* 2009;117(7):1033-41.
- [18] Miodovnik A. Environmental neurotoxicants and developing brain. *Mt Sinai J Med.* 2011;78(1):58-77.

³ En France, l'interdiction des phtalates a été adoptée en première lecture par l'Assemblée nationale le 3 mai 2011.