



# PLASTIQUES, SANTÉ ET PRODUITS CHIMIQUES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS (PE)

UN GUIDE POUR LES ORGANISATIONS D'INTERET PUBLIC ET LES DÉCIDEURS POLITIQUES SUR LES PRODUITS CHIMIQUES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET LES PLASTIQUES



*Jodi Flaws, PhD  
Pauliina Damdimpoulou, PhD  
Heather B. Patisaul, PhD  
Andrea Gore, PhD  
Lori Raetzman, PhD  
Laura N. Vandenberg, PhD*



Fondée en 1916, la **Société Endocrinienne** (Endocrine Society) est l'organisation la plus ancienne, la plus importante et la plus active au monde, qui se consacre à la recherche sur les hormones et à la pratique clinique de l'endocrinologie. La Société endocrinienne compte plus de 18 000 membres, scientifiques, médecins, éducateurs, infirmières et étudiants, répartis dans plus de 100 pays. Les membres de la société représentent tous les intérêts fondamentaux, appliqués et cliniques de l'endocrinologie. Parmi les membres de la Société figurent les plus grands experts mondiaux qui connaissent les effets des PE sur la santé. Les membres de la Société endocrinienne ont été à l'avant-garde des progrès scientifiques dans le domaine des PE depuis qu'il a été reconnu pour la première fois que les substances chimiques exogènes peuvent avoir des effets sur les systèmes endocriniens. La Société a tenu sa première réunion publique sur les PE en même temps que son assemblée annuelle à San Francisco en 2005. La déclaration scientifique de la Société sur les PE, qui a fait date en 2019, a constitué la première revue exhaustive de la littérature sur le PE et la première déclaration publique sur la question émanant d'une grande société médicale internationale.

[www.endocrine.org](http://www.endocrine.org)



pour un avenir sans toxiques

Fondé en 1998, **l'IPEN** est actuellement composé de plus de 600 organisations participantes dans plus de 120 pays, principalement des pays en développement et en transition. L'IPEN rassemble les principaux groupes environnementaux et de santé publique du monde entier afin d'établir et mettre en œuvre des politiques et des pratiques sûres en matière de produits chimiques qui protègent la santé humaine et l'environnement. La mission de l'IPEN est d'assurer un avenir sans produits toxiques pour tous.

[www.ipen.org](http://www.ipen.org)

# PLASTIQUES, SANTÉ ET PRODUITS CHIMIQUES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS (PE)

DECEMBRE 2020

## LES AUTEURS

Au nom de la Société endocrinienne, les personnes suivantes ont dirigé l'élaboration du contenu scientifique de ce document.

### *Auteur principal*

Dr. Jodi Flaws (Université de l'Illinois à Urbana-Champaign, États-Unis)

Dr. Pauliina Damdimopoulou (Karolinska Institutet, Suède)

Dr. Heather B. Patisaul (Université d'État de Caroline du nord, États-Unis)

Dr. Andrea Gore (Université du Texas à Austin, États-Unis)

Dr. Lori Raetzman (Université de l'Illinois à Urbana-Champaign, États-Unis)

Dr. Laura N. Vandenberg (Université du Massachusetts Amherst, États-Unis)

## REMERCIEMENTS

La Société endocrinienne et l'IPEN tiennent à remercier l'équipe ressource de l'IPEN, dirigée par Sara Brosché, Ph.D., Mariann Lloyd-Smith, Ph.D., et Pamela K. Miller, pour leurs contributions au présent document. En outre, l'IPEN remercie les personnes suivantes pour leur contribution à l'élaboration de ce document : Alex Caterbow, Griffins Ochieng Ochola, Joe DiGangi, Mao Da, Semia Gharbi, Sofía Chávez et bien d'autres.

L'IPEN tient à souligner que ce document a été produit grâce aux contributions financières de Plastic Solutions Funds, du Gouvernement Suédois et d'autres donateurs. Les opinions exprimées dans ce document ne reflètent pas nécessairement l'opinion officielle d'aucun de ces donateurs.

## EDITION TRADUITE

Ce document est une édition traduite et revue de l'ouvrage original publié en anglais: "Plastics, EDCs & Health: A Guide for Public Interest Organizations and Policy-Makers on Endocrine Disrupting Chemicals & Plastics." Toute interprétation du présent document doit faire référence à l'édition en anglais.



# TABLE DES MATIÈRES

<b>Avant-Propos</b> .....	<b>6</b>
<b>1. Les principales institutions scientifiques et de santé soulignent les préoccupations relatives aux produits chimiques perturbateurs endocriniens (PE)</b> .....	<b>9</b>
<b>2. Introduction au système endocrinien humain et aux PE</b> .....	<b>17</b>
Contexte du système endocrinien humain .....	17
C'est quoi les PE, comment sont-ils utilisés et où les trouve-t-on? .....	20
<b>3. Impacts des PE</b> .....	<b>25</b>
Perspective historique sur les PE .....	25
L'importance de la croissance en tant que période de vulnérabilité aux PE .....	26
Les PE dans l'organisme .....	28
Les effets multigénérationnels des PE .....	30
Les PE et les maladies endocriniennes .....	32
Résumé des principaux concepts sur les PE et leurs implications .....	36
<b>4. Les PE ajoutés aux plastiques et aux fibres synthétiques</b> .....	<b>39</b>
Les types de plastiques .....	39
Les microplastiques .....	41
Les bioplastiques.....	42
La production mondiale de plastiques.....	44
Les utilisations des plastiques et de leurs additifs contenant les PE.....	46
L'exposition humaine aux plastiques et aux additifs contenant les PE.....	48
Les bisphénols .....	50
Les ignifugeants bromés (RFB) .....	69
Les phtalates.....	73
Les stabilisateurs UV.....	77
Les autres PE pertinents liés aux plastiques: Triclosan, PCCC et Dioxine .....	78
Les métaux toxiques contenus dans les plastiques .....	82
<b>5. Résumé</b> .....	<b>87</b>
<b>References</b> .....	<b>88</b>

# AVANT-PROPOS

Les additifs chimiques dans le plastique et la menace qu'ils représentent pour la santé humaine et l'environnement sont une question émergente de préoccupation mondiale qui attire de plus en plus l'attention alors que la société commence à s'attaquer au problème mondial de la pollution plastique. Le document intitulé : Plastiques, Perturbateurs endocriniens et Santé, produit par la Société Endocrinienne et rédigé par un groupe international de scientifiques et de professeurs de premier plan, est une ressource complète qui fait autorité. Le rapport détaille les produits chimiques perturbateurs endocriniens (PE) présents dans les plastiques et les dangers que ces produits chimiques représentent pour la santé humaine tout au long du cycle de vie des plastiques.

De nombreux additifs plastiques sont connus pour interférer avec le fonctionnement des hormones et sont, par définition, des produits chimiques perturbateurs endocriniens. Cette publication fournit des preuves claires et détaillées des effets sur la santé humaine de nombreux produits chimiques contenus dans les plastiques courants. Les effets sur la santé de ces produits chimiques largement utilisés peuvent être profonds et mettre la vie en danger. Les cancers, le diabète, les effets sur les reins, le foie et la thyroïde, les troubles métaboliques, les effets neurologiques, l'inflammation, les altérations du développement reproductif male et femelle, l'infertilité et les effets sur les générations futures à la suite d'altérations des cellules germinales sont la conséquence de nombreuses expositions aux PE, qui font partie intégrante des plastiques.

À la suite du rapport de l'Organisation mondiale de la Santé et du Programme des Nations Unies pour l'environnement sur l'état de la science des PE, la communauté internationale a identifié la nécessité d'agir sur les PE. En 2015, plus de 100 pays ont convenu, lors de la 4e Conférence internationale sur la gestion des produits chimiques (ICCM4 ou CIGPC4), qu'une action politique sur les PE était nécessaire. Depuis lors, le PNUE a élaboré trois rapports de synthèse sur les PE, et une liste des PE recommandés pour le contrôle réglementaire a récemment été publiée par les États membres de l'Union Européenne. En outre, en 2020, un groupe d'experts des Nations-Unies sur des Conventions relatives aux produits chimiques, dirigé par un centre régional de la Convention de Stockholm, a publié un rapport sur les additifs toxiques contenus dans les plastiques et l'économie circulaire qui a identifié de nombreuses « substances préoccupantes » communes et répandues dans les plastiques, dont beaucoup sont des PE.

La Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants a pris des mesures pour énumérer plusieurs additifs chimiques contenus dans les plastiques, y compris les substances ignifugeantes, en vue de leur élimination à l'échelle mondiale, car ils représentent des menaces ingérables pour la santé humaine et l'environnement. En mai 2020, le gouvernement Suisse a soumis à la Convention de Stockholm une proposition visant à inscrire un autre additif chimique contenu dans les plastiques, le premier stabilisateur ultra-violet (UV), UV-328, à être proposé pour inscription à l'Annexe A de la Convention. La Convention de Stockholm est l'instrument mondial décisif pour évaluer, identifier et contrôler certaines des substances chimiques les plus dangereuses de la planète afin de protéger la santé humaine et l'environnement. Cette publication fournit des informations sur plusieurs stabilisateurs UV qui sont également des PE et des additifs chimiques contenus dans les plastiques.

Le gouvernement de la Suisse reconnaît la menace que représente l'UV-328 pour la santé publique et l'environnement, en notant qu'il s'agit d'une substance chimique produite en grand volume et utilisée dans les plastiques transparents, les revêtements, les produits de soins personnels et les plastiques à usage unique, y compris les matériaux en contact avec les aliments. Il présente les caractéristiques d'un polluant organique persistant : il est persistant (il ne se décompose pas facilement), il est dispersif (il parcourt de grandes distances et peut être trouvé dans des environnements très éloignés des lieux de fabrication et d'utilisation des produits), il est bioaccumulable et il est toxique, y compris pour l'homme.

Les plastiques, les Perturbateurs endocriniens et la santé réunit les connaissances scientifiques sur les PE et les plastiques. Il est de notre responsabilité collective de mettre en place des politiques publiques pour répondre à ces preuves scientifiques évidentes que les PE présents dans les plastiques sont dangereux. Nous espérons que les données scientifiques conduiront à une action politique mondiale pour faire face aux dangers répandus dans les plastiques qui menacent notre environnement, notre santé et notre avenir.



Franz Xaver Perrez  
Ambassadeur pour l'Environnement  
Gouvernement de la Suisse





# 1. LES PRINCIPALES INSTITUTIONS SCIENTIFIQUES ET DE SANTÉ SOULIGNENT LES PRÉOCCUPATIONS RELATIVES AUX PRODUITS CHIMIQUES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS (PE)

De nombreux produits chimiques potentiellement dangereux sont utilisés lors de la production des plastiques, soit comme éléments constitutifs de la matière plastique elle-même, soit comme additifs pour lui conférer certaines propriétés telles que la couleur ou la flexibilité. Ces produits chimiques restent dans le produit final et, par conséquent, les plastiques contiennent et libèrent de nombreux produits chimiques dangereux, y compris les produits chimiques perturbateurs endocriniens (PE) qui perturbent les systèmes hormonaux de l'organisme. Un exemple bien connu est le bisphénol A (BPA), qui est utilisé dans les plastiques en polycarbonate. En outre, un large éventail d'autres additifs pour plastiques, y compris les phtalates, les ignifugeants et les métaux lourds sont des perturbateurs endocriniens connus. Les progrès décisifs de la recherche sur les PE, leur prévalence et leur large éventail d'effets sur la santé ont suscité des inquiétudes au sujet de ces substances chimiques et ont amené

un certain nombre d'organisations internationales scientifiques et de santé à se pencher sur la question. Les déclarations, les prises de position, les résolutions et les activités similaires publiées ont permis de faire progresser la connaissance et la compréhension des PE au niveau mondial et ont contribué à l'action scientifique sur les PE menée par de nombreuses parties prenantes, y compris certains gouvernements, les détaillants et les fabricants.

L'Endocrine Society a été le premier organisme scientifique à prendre publiquement position sur l'état de la science des PE avec la publication en 2009 de sa déclaration scientifique sur les PE [1]. À l'époque, les membres de la Société ont affirmé qu'il y avait suffisamment de preuves pour conclure que les PE présentent un risque pour la santé publique. En 2015, la Société a publié une deuxième déclaration [2], réitérant et actualisant la solidité des preuves établissant un lien entre les PE et les maladies et affections humaines, y compris le cancer, la puberté précoce chez les jeunes filles, l'obésité et le diabète, les troubles de la reproduction masculins et

---

**AFIN D'ACCÉLÉRER L'IDENTIFICATION DES  
PERTURBATEURS ENDOCRINIENS POUR LE CONTRÔLE  
RÉGLEMENTAIRE DANS L'UE, UNE LISTE A RÉCEMMENT  
ÉTÉ PUBLIÉE PAR LES ÉTATS MEMBRES CONCERNANT LE  
STATUT ACTUEL DES SUBSTANCES IDENTIFIÉES COMME  
DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS OU EN COURS  
D'ÉVALUATION POUR LEURS PROPRIÉTÉS.**

---

féminins et les effets sur le développement neurologique, entre autres. La deuxième déclaration a également mis en évidence les principaux progrès réalisés dans la compréhension du mode d'action des PE et des concepts fondamentaux de la recherche sur les PE, notamment les effets des PE même à très faible niveau d'exposition, et la vulnérabilité particulière des fœtus et des nourrissons en développement, concepts qui seront examinés plus en détail ci-dessous. Ces publications marquantes ont été essentielles pour synthétiser la science des PE et communiquer les risques potentiels qu'ils représentent pour les humains, l'écosystème et même le bien-être économique d'un pays.



**Plus de 100 pays ont reconnu la nécessité d'une action politique sur les PE lors de la 4e Conférence internationale sur la gestion des produits chimiques (CIGPC4) organisée par le Programme des Nations unies pour l'environnement en 2015.** Photo Giulia Carlini

Le nombre de sociétés médicales exprimant des préoccupations concernant l'exposition aux PE et plus particulièrement aux PE dans le contexte de l'univers plus vaste des produits chimiques toxiques s'est accru depuis lors pour inclure une diversité de voix. Parmi celles-ci, l' American Medical Association (AMA), la plus grande organisation des professionnels de la santé des États-Unis qui, en 2009 et 2011, a appelé à une amélioration de la surveillance réglementaire des PE en s'appuyant sur l'ensemble des recherches scientifiques (Politique D-135.982); l' American Public Health Laboratories et l'American Chemical Society qui ont recommandé d'élargir l'éducation et la recherche, d'actualiser les protocoles d'essai et de dé-



velopper des alternatives plus sûres aux PE; l' American College of Obstetrics and Gynecology et l'American Society of Reproductive Medicine qui, en 2013, ont publié un avis de comité conjoint «demandant une action rapide pour identifier et réduire l'exposition aux agents environnementaux toxiques » [3]; la British Royal College of Obstetrics and Gynaecology, qui a publié en 2013 un document d'impact scientifique sur l'exposition aux produits chimiques pendant la grossesse « pour informer les femmes enceintes ou allaitantes des sources et des voies d'exposition aux produits chimiques afin qu'elles puissent prendre des mesures positives en vue de réduire au minimum les dommages causés à leur enfant à naître ». La Conférence Internationale sur la Santé des Enfants et l'Environnement a publié une déclaration de Jérusalem en 2013 sur son « engagement à

protéger la santé des enfants contre les dangers environnementaux ». En 2015, la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique a publié un avis sur les effets sur la santé reproductive de l'exposition à des produits chimiques toxiques présents dans l'environnement [4].

Des estimations des coûts sanitaires et autres coûts économiques de l'exposition aux PE sont également en cours d'élaboration. En 2015, une étude réalisée par Trasande et al. a conclu que « l'exposition aux PE dans l'UE est susceptible de contribuer de manière substantielle à la maladie et au dysfonctionnement tout au long de la vie, avec des coûts se chiffrant en centaines de milliards d'euros par an » [5]. Dans son rapport historique intitulé "Health costs that may be associated with Endocrine Disrupting Chemicals" (Les coûts sanitaires qui peuvent être associés aux produits chimiques perturbateurs endocriniens), l'Institut des Sciences d'Évaluation de Risque de l'Université d'Utrecht a estimé les coûts associés à cinq effets sanitaires probables liés aux PE. Il conclut que « selon la documentation actuellement disponible, la charge socio-économique des effets sanitaires liés aux PE pour l'UE pourrait être considérable », allant de 46 à 288 milliards d'euros par an [6]. Une étude similaire réalisée en 2016 et estimant le coût de l'exposition aux PE aux États-Unis a conclu que « l'exposition aux PE aux États-Unis contribue aux maladies et aux dysfonctionnements, les coûts annuels représentant plus de 2 % du PIB » [7].

Un certain nombre d'organisations internationales de santé ont lancé un appel en faveur d'une amélioration des politiques sur les PE. L'un des plus influents est le Rapport conjoint de 2012 de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et du Programme des Nations Unies pour l'environnement (PNUE) sur l'état des connaissances scientifiques sur les perturbateurs endocriniens [8]. Ce rapport décrit les connaissances actuelles sur les perturbateurs endocriniens et leurs effets sur la santé humaine. Il recommande également d'améliorer les tests et de réduire l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

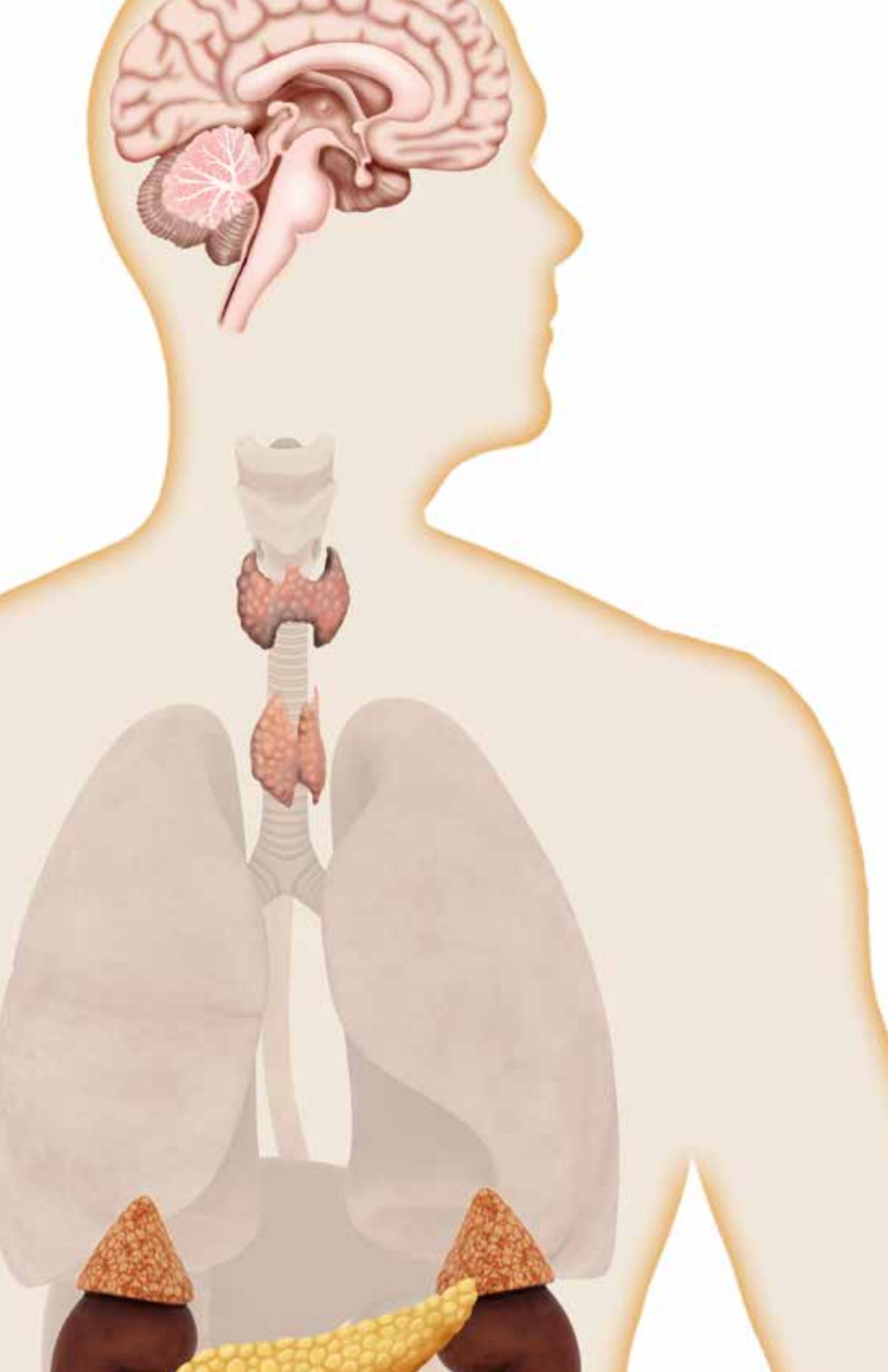
La nécessité d'une action politique a également été reconnue par de nombreux gouvernements. En 2015, un accord consensuel présenté par plus de 100 pays lors de la 4e Conférence internationale sur la gestion des produits chimiques (CIGPC4) organisée par le PNUE a affirmé dans la Résolution IV/2 que le rapport sur l'état des connaissances scientifiques de 2012 fait autorité et devrait être utilisé par les gouvernements.

En réponse à cet appel, le Département politique pour les droits des citoyens et les affaires constitutionnelles du Parlement européen a commandé sa propre étude sur les PE. Publié en janvier 2019, le rapport inti-

tulé, «[Endocrine Disruptors: from Scientific Evidence to Human Health Protection](#)» (Perturbateurs Endocriniens : De l'Evidence Scientifique à la Protection de la Santé Humaine) a été rédigé par deux experts Français travaillant sur les PE, tous deux membres de la Société endocrinienne. Il résume l'état de la science entourant les perturbateurs endocriniens, y compris les sources, les effets, les niveaux d'exposition humaine et les estimations des impacts économiques. Il préconise également d'approfondir les recherches sur les effets des PE et de développer les produits chimiques alternatifs à ceux démontrant une activité perturbatrice du système endocrinien. Afin d'accélérer l'identification des PE pour le contrôle réglementaire dans l'UE, les États membres ont récemment publié une liste sur l'état actuel des substances identifiées comme des perturbateurs endocriniens ou en cours d'évaluation pour les propriétés de perturbation endocrinienne.

Les appels répétés de la communauté scientifique et médicale mondiale à adopter des politiques publiques fondées sur les dernières preuves scientifiques disponibles pour se protéger contre les effets néfastes des PE gagnent du terrain, en particulier dans l'UE. En avril 2019, le Parlement Européen a publié une résolution sur un cadre global de l'Union Européenne sur les PE, qui invite la Commission à « prendre rapidement toutes les mesures nécessaires pour assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine et de l'environnement contre les PE en réduisant efficacement au minimum l'exposition globale des êtres humains et de l'environnement aux PE ». Cette résolution historique citait des efforts plus larges visant à réduire la pollution et à améliorer la durabilité, y compris les objectifs de développement durable fixés par les Nations Unies, dans sa justification de « faire en sorte que le cadre de l'Union sur les PE devienne une contribution efficace à la stratégie de l'Union pour un environnement non toxique, qui sera adopté dès que possible ». Cela fait suite à la décision prise en 2013 par le Parlement Européen et le Conseil, qui se sont engagés à mettre en place une stratégie qui limiterait les expositions aux PE. Ces types d'efforts nationaux, internationaux et mondiaux seront nécessaires pour réduire la pollution plastique et, par extension, les expositions aux PE. Il est important de noter qu'au début de 2019, 170 pays ont convenu de « réduire considérablement » l'utilisation des plastiques d'ici 2030, à la suite de discussions à l'Assemblée des Nations Unies sur l'Environnement. De nombreux pays, des États et des municipalités des États-Unis, ainsi que certains détaillants commencent à éliminer progressivement les plastiques à usage unique.







## 2. INTRODUCTION AU SYSTÈME ENDOCRINIEN HUMAIN ET AUX PE

### CONTEXTE DU SYSTÈME ENDOCRINIEN HUMAIN

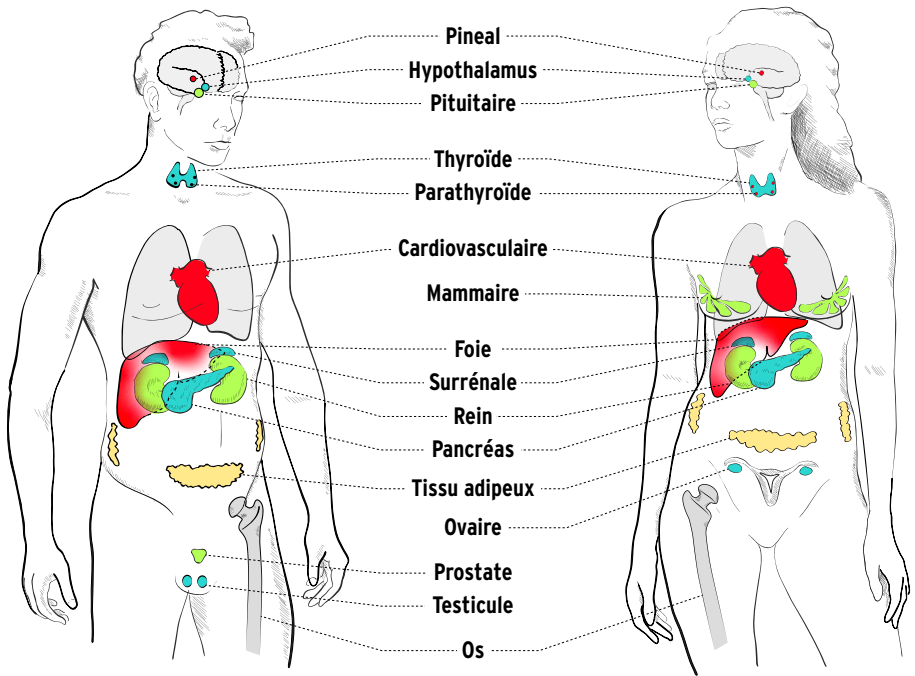
Le système endocrinien est constitué d'une série de glandes qui sont réparties dans tout l'organisme (*voir « Visualisation du système Endocrinien » à la page 18*), chacune d'entre elles produisant une ou plusieurs hormones. Ces hormones sont des substances chimiques naturelles qui sont libérées dans la circulation sanguine et circulent dans l'organisme. Lorsqu'elles atteignent un organe cible, elles se lient à des récepteurs spécifiques, déclenchant une réponse telle que la production d'une autre

---

**LE SYSTÈME ENDOCRINIEN EST CONSTITUÉ D'UNE SÉRIE DE GLANDES RÉPARTIES DANS L'ORGANISME, CHACUNE D'ENTRE ELLES PRODUISANT UNE OU PLUSIEURS HORMONES. CES HORMONES SONT DES SUBSTANCES CHIMIQUES NATURELLES QUI SONT LIBÉRÉES DANS LE FLUX SANGUIN ET CIRCULENT DANS LE CORPS.**

---

hormone, un changement dans le métabolisme, une réponse comportementale, ou autres, en fonction de l'hormone spécifique et de sa cible. Une liste d'exemples représentatifs de glandes endocriniennes, des hormones qu'elles produisent et leurs effets sur l'organisme est fournie dans le tableau 1. Les systèmes endocriniens et leurs fonctions sont complexes et divers, chaque glande et chaque hormone jouant un rôle unique dans la



**Visualisation du système Endocrinien.** On voit les principaux organes endocriniens du corps humain chez un homme (à gauche) et une femme (à droite).

santé et le bien-être. En outre, le système endocrinien est nécessaire pour la santé humaine. Les glandes endocriniennes et les hormones qu'elles produisent permettent au corps de s'adapter aux changements environnementaux; elles permettent que des ajustements métaboliques se produisent en réponse à différentes exigences nutritionnelles (p. ex. la faim, la famine, l'obésité, etc.); elles sont essentielles à la fonction de reproduction; et elles sont indispensables au développement normal du corps et du cerveau par leurs effets sur la croissance et la maturation des organes. Ainsi, dans son ensemble, le système endocrinien est l'une des principales interfaces du corps avec l'environnement, permettant le développement et le maintien des processus corporels et de la santé, et la procréation de l'espèce par la reproduction.

En raison du rôle essentiel du système endocrinien dans de nombreuses fonctions biologiques et physiologiques importantes, des déficiences dans n'importe quelle partie du système endocrinien peuvent entraîner une maladie, voire la mort. Par exemple, les diabétiques ont des déficiences

**TABLEAU 1.** PRINCIPALES GLANDES ENDOCRINIENNES AVEC DES PREUVES DE PERTURBATION ENDOCRINIENNE

Glande endocrinienne	Emplacement dans le corps	Hormone(s) principale(s) libérée(s) par la glande	Effet(s) général(aux)
Hypophyse	Juste sous le cerveau, et au-dessus du palais de la bouche	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hormone de croissance</li> <li>2. Hormone thyroïdienne stimulante</li> <li>3. Hormone adrenocorticotrope</li> <li>4. Hormone lutéinisante</li> <li>5. Hormone de stimulation des follicules</li> <li>6. Prolactine</li> <li>7. Ocytocine</li> <li>8. Vasopressine</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Croissance</li> <li>2. Métabolisme</li> <li>3. Stress et réponses immunitaires</li> <li>4 et 5. Reproduction chez les mâles et les femelles</li> <li>6. Production laitière</li> <li>7. Libération de lait pendant l'allaitement et contraction utérine pendant l'accouchement d'un bébé</li> <li>8. Équilibre électrolyte et tension artérielle.</li> </ol>
Tissu adipeux	Distribué à travers le corps	Leptine	Régulation du poids corporel
Thyroïde	Les deux côtés de la gorge inférieure	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hormones thyroïdiennes</li> <li>2. Calcitonine</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Métabolisme et développement neurologique</li> <li>2. Équilibre du calcium</li> </ol>
Hypothalamus	Une partie du cerveau, située à sa base	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. GHRH</li> <li>2. TRH</li> <li>3. CRH</li> <li>4. GnRH</li> <li>5. Dopamine</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Croissance</li> <li>2. Métabolisme</li> <li>3. Stress et réponses immunitaires</li> <li>4. Reproduction</li> <li>5. Lactation (la dopamine est l'hormone inhibitrice de la prolactine)</li> </ol>
Pancréas	Abdomen	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Insuline</li> <li>2. Glucagon</li> </ol>	1 et 2. Sucre dans le sang et autres régulations des nutriments.
Surrénales	Au-dessus du rein	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Glucocorticoïdes (cortisol)</li> <li>2. Minéranocorticoïdes (aldostérone)</li> <li>3. Stéroïdes sexuels (DHEA et autres)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Stress et réponses immunitaires</li> <li>2. Tension artérielle et équilibre de l'eau</li> <li>3. Croissance des muscles et des os</li> </ol>
Ovaire (femelle)	Abdomen	Stéroïdes sexuels, en particulier les œstrogènes et la progestérone	Reproduction chez les femelles
Testicule (mâle)	Scrotum	Stéroïdes sexuels, en particulier les androgènes (testostérone)	Reproduction chez les mâles

*Des glandes endocriniennes représentatives sont présentées, ainsi que leur emplacement, les hormones qu'elles produisent, et leurs fonctions. Lorsqu'une glande produit plus d'une hormone, ces hormones sont numérotées dans la troisième colonne pour correspondre aux numéros de la quatrième colonne décrivant leurs fonctions. Abréviations: ACTH: hormone adrénocorticotrope; CRH : hormone de libération de la corticotropine ; DHEA: déhydroépiandrostérone; GHRH : hormone de libération de l'hormone de croissance ; GnRH : hormone de libération de la gonatotropine ; TRH : hormone de libération de la thyrotropine.*



dans la libération et/ou l'action de l'insuline, et les personnes atteintes de diabète de type I mourront s'il n'y a pas apport de l'insuline. Souvent, la sous-sécrétion ou la sur-sécrétion d'hormones telles que l'hormone thyroïdienne entraîne des perturbations métaboliques et de nombreux changements physiques et neurobiologiques, en raison du rôle clé de l'hormone thyroïdienne dans le métabolisme cellulaire quotidien et le fonctionnement du cerveau. Parmi les autres dysfonctionnements hormonaux, on peut citer la stérilité, les troubles de la croissance, les troubles de sommeil, et de nombreuses autres maladies chroniques et aiguës. Ainsi, les hormones endocriniennes doivent être libérées en quantités appropriées, et les glandes endocriniennes doivent être en mesure d'ajuster la libération d'hormones en réponse à l'évolution de l'environnement, pour permettre une vie saine.

## **C'EST QUOI LES PE, COMMENT SONT-ILS UTILISÉS ET OÙ LES TROUVE-T-ON?**

Les PE ont été définis par la Société Endocrinienne ([endocrine.org](http://endocrine.org)), le plus grand groupe international de scientifiques et de médecins travaillant et pratiquant dans le domaine de l'endocrinologie comme étant «un produit chimique exogène [non naturel] ou un mélange de produits chimiques, qui interfèrent avec tout aspect de l'action hormonale» [9].

Il y a une grande quantité de produits chimiques fabriqués en utilisation de nos jours. Une étude récente des inventaires de produits chimiques de 19 pays et régions montre que la quantité est beaucoup plus importante que ce que l'on pensait, avec plus de 350 000 produits chimiques et mélanges de produits chimiques enregistrés pour la production et l'utilisation. Il convient de noter que l'étude a également révélé que l'identité de nombreux produits chimiques reste inconnue du public parce qu'ils sont déclarés confidentiels (plus de 50 000) ou décrits de manière ambiguë (jusqu'à 70 000)[10]. Bien que la plupart de ces substances n'aient pas été évaluées pour les propriétés de perturbation endocrinienne, une estimation prudente est que plus d'un millier d'entre elles pourraient être des perturbateurs endocriniens. Bien qu'il existe de nombreux types de PE, ce guide se concentrera sur les PE présents dans les plastiques, en particulier les bisphénols, les phtalates, les éthoxylates d'alkylphénol, les nonylphénols, les ignifugeants bromés, les substances perfluorées, les stabilisateurs UV au benzotriazole et les métaux toxiques.

---

**SELON UNE ESTIMATION PRUDENTE, PLUS  
D'UN MILLIER DE CES [350 000 CHEMICALS]  
POURRAIENT ÊTRE DES PE.**

---

Les produits chimiques pénètrent dans notre corps principalement par voie orale (consommation d'aliments et d'eau contenant des produits chimiques qui se sont lixiviés de l'environnement ou des contenants), par contact avec la peau (p. ex., cosmétiques, antibiotiques, écrans solaires), par des tubes intraveineux et par inhalation (p. ex., pulvérisation de pesticides, pollution atmosphérique) (*tableau 2*) [11]. Les produits chimiques présents dans le corps d'une femme enceinte ou allaitante peuvent également être transférés au fœtus ou au nourrisson par transfert placentaire ou par le lait maternel. Ce dernier concept est abordé dans la section suivante.

**TABLEAU 2.** EXEMPLES D'ENDROITS OU VOUS POUVEZ TROUVER DES PE

---

**Exemple(s) de Source de PE**

---



**Eau**

Composés  
perfluorés (PFAS)

---



**Matériau en  
contact avec les  
aliments**

BPA  
Phtalates

---



**Meubles**

Ignifugeants  
bromés (RFRs)

---

De nombreux PE interfèrent avec le système endocrinien parce qu'ils peuvent imiter ou bloquer les hormones naturelles et leurs actions dans l'organisme. Par exemple, dans le cas des PE contenus dans les plastiques, les bisphénols et les phtalates sont mieux étudiés dans leur fonction d'imiter ou d'interférer avec les processus régulés par les œstrogènes et les androgènes tels que la reproduction. Ces hormones sont très régulées; si elles sont perturbées par les PE, des dysfonctionnements de la reproduction peuvent se produire, notamment une baisse de la fertilité, la perte de grossesse et l'infertilité.



Dans le cas des PE présents dans les plastiques, les bisphénols et les phtalates sont mieux étudiés pour imiter ou interférer avec les processus régulés par les œstrogènes et les androgènes tels que la reproduction. Ces hormones sont très réglementées; si elles sont perturbées par les PE, des dysfonctionnements de la reproduction peuvent se produire, notamment une réduction de la fertilité, une perte de grossesse et l'infertilité.



# 3. IMPACTS DES PE

## PERSPECTIVE HISTORIQUE SUR LES PE

Depuis 1940, le nombre et l'abondance des produits chimiques manufacturés ont augmenté de façon exponentielle, et beaucoup d'entre eux ont été rejetés (intentionnellement ou non) dans l'environnement. Cette révolution chimique a changé de manière irréversible les écosystèmes, avec de graves conséquences sur la faune et la santé humaine. Le livre de Rachel Carson, *Silent Spring*, publié en 1962, a été le premier avertissement public que la contamination de l'environnement, en particulier le pesticide DDT, pourrait être responsable de la diminution du nombre d'oiseaux due à l'échec de la reproduction causé par ce produit chimique toxique et d'autres. Pendant ce temps, des alligators sauvages d'Amérique en Floride (États-Unis) exposés au dicofol, un pesticide, présentaient des malformations génitales et reproductives. La découverte de grenouilles déformées dans le Minnesota (États-Unis) par des écoliers lors d'une excursion dans la nature a encore mis en lumière le problème de la pollution chronique par le ruissellement agricole. Ces exemples et bien d'autres associations entre ces espèces et d'autres PE ont depuis été confirmés chez la faune sauvage de toutes les classes [12,13] et ont été relatés dans le livre historique de 1996, *Our Stolen Future*, qui avertissait que les êtres humains étaient également en danger [14].

---

**EN RAISON DU RÔLE ESSENTIEL  
DU SYSTÈME ENDOCRINIEN DANS  
DE NOMBREUSES FONCTIONS  
BIOLOGIQUES ET PHYSIOLOGIQUES  
IMPORTANTES, DES DÉFICIENCES  
DANS N'IMPORTE QUELLE PARTIE DU  
SYSTÈME ENDOCRINIEN PEUVENT  
CONDUIRE À LA MALADIE OU  
MÊME À LA MORT.**

---

Dans le cas de l'homme, cependant, et à l'exception des déversements chimiques massifs ou de la contamination, il a été difficile de prouver

avec certitude qu'une exposition chimique particulière ait causé un effet toxique spécifique. Comme dans le cas de la faune, les preuves les plus directes de la relation de cause à effet proviennent malheureusement de catastrophes à grande échelle où l'homme a été exposé à des quantités variables de PE: les niveaux élevés étaient extrêmement toxiques, et les niveaux plus faibles étaient associés à des effets néfastes chroniques, subtils et durables sur la santé. A titre d'exemple, l'explosion d'une usine de fabrication de produits chimiques à Seveso, en Italie, qui a exposé les habitants à des niveaux élevés de dioxines. Deux autres exemples tragiques d'exposition sont Yusho au Japon (PCB), et Yucheng à Taiwan (dibenzofuranes polychlorés) où des huiles de cuisine contaminées ont provoqué un empoisonnement massif. L'empoisonnement d'écoliers en Inde en juillet 2013 par de l'huile contaminée par le pesticide organophosphoré monocrotophos, qui a fait 23 morts, est une préoccupation récente. Les effets perturbateurs du monocrotophos sur le système endocrinien à long terme chez l'homme restent à explorer, bien qu'il interfère avec l'œstrogène et le système thyroïdien dans les études menées sur les souris et les poissons [15-18].

## **L'IMPORTANCE DE LA CROISSANCE EN TANT QUE PÉRIODE DE VULNÉRABILITÉ AUX PE**

Le fœtus en développement est particulièrement vulnérable aux PE. Bien qu'il soit maintenant bien établi que certains produits chimiques et pharmaceutiques peuvent traverser le placenta, il y a cinquante ans, on pensait que le placenta agissait comme une barrière, protégeant le fœtus en développement contre tout médicament ou produit chimique présent dans le corps de la maman. Deux événements cliniques malheureux ont transformé et finalement annulé cette perspective. Le premier a été la prise de conscience que les femmes enceintes qui recevaient de la thalidomide pour soulager leurs nausées au cours du premier trimestre donnaient parfois naissance à des enfants présentant de graves malformations des membres. De toute évidence, le fœtus était vulnérable aux produits pharmaceutiques donnés à la mère. La deuxième découverte importante concerne le diéthylstilbestrol (DES) administré aux femmes enceintes pour éviter les fausses couches. Le DES est similaire dans ses propriétés aux hormones œstrogènes naturelles. Les filles qui ont été exposées au DES dans l'utérus ont souvent eu des malformations de l'appareil reproducteur et certaines ont développé des cancers reproductifs rares à l'adolescence qui ne sont normalement observés que chez les femmes ménopausées [19]. En raison de la longue période de latence entre l'exposition (fœtus) et la maladie (adolescence), le lien avec le DES n'était pas évident au départ. Cependant, les travaux expérimentaux chez les souris exposées



**Une plate-forme de forage fore un puits pour un futur site de fracturation du gaz naturel très près des maisons et d'une école. Les personnes vivant à proximité de l'utilisation de pesticides agricoles, de l'industrie lourde, de l'exploitation minière, des décharges et de l'extraction des combustibles fossiles sont plus exposées.**

au DES en tant que fœtus ont également mis en évidence des troubles de la reproduction chez la progéniture au fur et à mesure qu'elle atteignait l'âge adulte. Cette relation de cause à effet entre l'exposition du fœtus au DES, les malformations de l'appareil reproducteur et le cancer plus tard dans la vie chez les filles a été liée aux effets expérimentaux de l'exposition au DES chez les souris, et le domaine de la perturbation endocrinienne est né.

La vulnérabilité à l'exposition aux PE se poursuit pendant la petite enfance et l'enfance, lorsque le corps et le cerveau subissent une croissance rapide. Des recherches considérables menées sur des animaux de laboratoire montrent que l'exposition précoce affecte tous les systèmes endocriniens du corps étudiés jusqu'à présent [20]. Pendant le reste du cycle de vie, tant les expositions que les réponses aux PE peuvent se poursuivre jusqu'à l'âge adulte et même jusqu'au vieillissement. Les systèmes endocriniens de l'organisme ne sont pas statiques: tout au long de notre vie, la libération et les niveaux d'hormones augmentent et diminuent en réponse



aux besoins de l'organisme et pour s'adapter à l'environnement. Tous ces processus peuvent être perturbés par les perturbateurs endocriniens.

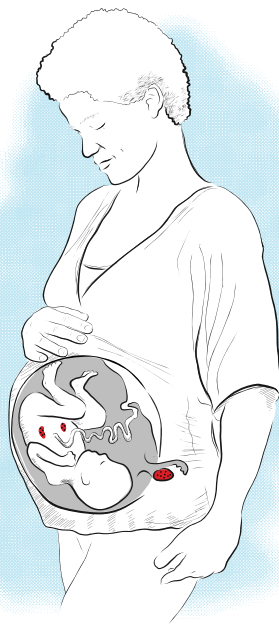
## **LES PE DANS L'ORGANISME**

Chaque individu est exposé à un mélange de produits chimiques qui est déterminé par l'environnement externe, l'environnement interne, et le mode de vie. Une exposition plus élevée se produit chez les personnes vivant à proximité des zones agricoles où les pesticides sont utilisés, près de l'industrie lourde, de l'exploitation minière, de l'extraction de combustibles fossiles (comme l'extraction du gaz naturel/ la fracturation), ou de la fabrication, et à proximité des sites d'enfouissement des déchets. L'environnement intérieur – par exemple l'utilisation de produits d'entretien ménagers, de produits chimiques tels que les ignifugeants rejetés par les meubles ou les biocides – influence également sur l'exposition. Enfin, le mode de vie joue un rôle clé dans l'exposition aux produits chimiques. Par exemple, un régime alimentaire biologique empêche l'exposition à de nombreux pesticides qui sont des PE et la consommation d'aliments frais évite l'exposition aux contaminants PE présents dans les aliments transformés et en conserve.

Il est bien établi que les mélanges de produits chimiques peuvent agir ensemble pour générer des effets combinés, y compris des mélanges de

PE. En 2019, le projet EDC-MixRisk, financé par l'UE, a conclu que « La réglementation actuelle des produits chimiques artificiels sous-estime systématiquement les risques sanitaires liés aux expositions combinées aux PE avérés ou aux PE potentiels » [21]. Bien que ce ne soit pas le sujet du présent rapport, il convient de noter que les produits chimiques concernés ne se sont pas isolés, mais font partie de scénarios complexes d'exposition aux mélanges.

Les animaux et les humains portent des charges corporelles personnelles – la quantité de produits chimiques contenus dans les tissus d'un individu – à la suite d'expositions directes qu'ils subissent tout au long de leur vie. Certaines de ces charges sont des PE et sont persistantes et bioaccumulables (c'est-à-dire qu'elles s'accumulent avec le temps dans les tissus du corps). Lorsque les êtres humains sont testés pour déterminer la présence des PE dans leur sang, leur graisse, leur urine, et d'autres tissus, les résultats démontrent systématiquement la présence de divers PE chez tous les individus dans le monde. Le nombre exact varie d'une population à l'autre. Le rapport 2012 de l'OMS/PNUE sur *l'état des connaissances scientifiques sur les substances chimiques responsables de la perturbation endocrinienne* indique que « près de 800 substances sont connues ou susceptibles d'interférer avec les récepteurs hormonaux, la synthèse des hormones ou la conversion des hormones ». Trois autres rapports sur les PE ont été publiés par le PNUE en 2017, couvrant les initiatives visant à identifier les PE; les connaissances actuelles sur un groupe-échantillon de ces substances et les cadres réglementaires relatifs aux PE. Les graisses constituent un réservoir particulièrement important pour de nombreux PE, car leur composition chimique



**Exposition précoce.** Schéma montrant la manière dont l'exposition aux PE peut affecter plusieurs générations : la mère, ses enfants, et même ses petits-enfants, indiqués par des points comme étant les cellules germinales.

## **CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES SUR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS**

Suite à la décision de la CIGPC4 de 2015, le PNUE a convoqué un groupe consultatif multipartite sur les PE comprenant des gouvernements, des agences des Nations Unies, des industries, des organismes scientifiques et des institutions publiques intéressés. Ce groupe consultatif sur les PE a produit les rapports du PNUE suivants sur les PE :

- **Rapport de synthèse I** : Initiatives mondiales visant à identifier les perturbateurs endocriniens (PE) et les PE potentiels
- **Rapport de synthèse II** : Un aperçu des connaissances scientifiques actuelles sur les cycles de vie, les expositions environnementales et les effets environnementaux de certains perturbateurs endocriniens (PE) et des PE potentiels
- **Fiches d'information sur les produits chimiques pour le rapport de synthèse II**
- **Rapport de synthèse III** : Cadres réglementaires nationaux, régionaux et mondiaux existants concernant les perturbateurs endocriniens (PE)

Ces rapports comprennent la première référence internationale des Nations unies d'une liste de 45 substances nommées comme des PE et des PE potentiels. Plusieurs des PE répertoriés sont des additifs aux produits plastiques.<sup>[283]</sup>

tend à les rendre solubles dans les graisses. Les mesures de la charge corporelle des PE reflètent non seulement les contacts actuels avec les PE, mais elles incluent également des expositions passées, parfois depuis des décennies, à des produits chimiques persistants.

## **LES EFFETS MULTIGÉNÉRATIONNELS DES PE**

Les produits chimiques présents dans l'environnement peuvent avoir des effets sur les générations futures. Lorsqu'une personne a une charge corporelle chimique, son sperme ou ses ovules peuvent être exposés à ces produits chimiques. Les effets directs des PE ont été démontrés sur le nombre et la qualité des spermatozoïdes, sur les anomalies chromosomiques dans

les ovules et sur les processus biologiques impliqués dans la production des spermatozoïdes et des ovules [22-24], entre autres. Un examen récent des études disponibles sur la réduction du nombre de spermatozoïdes a estimé une baisse de 50 à 60 % chez les hommes d'Amérique du Nord, d'Europe, d'Australie et de Nouvelle-Zélande entre 1973 et 2011 [25]. Ces processus sont associés à des résultats reproductifs médiocres tels que la sous-fertilité ou l'infertilité, choses qui affectent la viabilité et la santé de la progéniture.

Les PE peuvent également avoir des effets sur les générations futures par leurs actions sur les cellules germinales, qui sont les précurseurs des spermatozoïdes et des ovules (*voir « Exposition précoce »*). Lorsque l'exposition se produit chez une femme enceinte, son fœtus en développement est exposé (enfant), tout comme les cellules germinales/souches du fœtus qui deviennent les petits-enfants. Ainsi, trois générations sont exposées en même temps.

En quoi est-ce que ceci est important? **Les cellules germinales/souches contiennent l'ADN qui est transmis de génération en génération.** Nous savons que les mutations de l'ADN sont héréditaires et peuvent entraîner des maladies héréditaires, mais ce n'est pas ainsi que les PE agissent. D'autres types de changements héréditaires peuvent être programmés dans l'ADN: il s'agit de changements épigénétiques, définis comme des modifications de l'ADN

(mais pas des mutations)

qui modifie la façon dont l'ADN est régulé et transformé en protéines [26]. Cela signifie que ces changements peuvent être hérités sur une ou plusieurs générations. Il a été démontré que les PE

causent plusieurs types de modifications épigénétiques dans les cellules germinales qui, chez la progéniture (enfants) issue du sperme ou des ovules, entraînent une propension accrue aux troubles endocriniens et neurologiques chez la génération suivante (petits-enfants) [26]. Ainsi, les expositions aux PE avant la conception ou au début de la vie influencent plusieurs générations.

Le cycle de l'exposition ne s'arrête pas aux petits-enfants. Certaines modifications épigénétiques des cellules germinales causées par les PE sont permanentes et héréditaires pour les arrière-petits-enfants, les arrière-arrière-petits-enfants, et au-delà. En effet, cela a été démontré pour la

---

**LES CELLULES GERMINALES  
CONTIENNENT L'ADN QUI EST  
TRANSMIS DE GÉNÉRATION EN  
GÉNÉRATION.**

---

première fois dans une étude expérimentale sur le rat utilisant le fongicide vinclozoline contenant des PE, dans lequel la transmission de la propension à la maladie (anomalies reproductives et hormonales) a été observé jusqu'à 4 générations après l'exposition initiale [27]. Cette étude a mis en évidence un mécanisme épigénétique pour la transmission de cette maladie. Depuis lors, de nombreuses études menées sur les animaux ont montré que de nombreux produits chimiques avaient des effets épigénétiques sur plusieurs générations [28], y compris les produits chimiques contenus dans les plastiques, et qu'ils étaient associés à des problèmes reproductifs et endocriniens [29,30].

## LES PE ET LES MALADIES ENDOCRINIENNES

Il est estimé qu'au niveau mondial, plus de 23 % de tous les décès et 22 % des handicaps humains sont imputables à des facteurs environnementaux [16,31] et que l'environnement joue un rôle dans 80 % des maladies les plus mortelles, y compris le cancer et les maladies respiratoires et cardiovasculaires [32]. Les personnes les plus sensibles sont les enfants de moins de 5 ans et les adultes de plus de 50 ans [16]. Comme les perturba-

---

**LES PE SONT LIÉS AUX TROUBLES NEUROLOGIQUES ET COMPORTEMENTAUX, À L'OBÉSITÉ ET AUX DYSFONCTIONNEMENTS MÉTABOLIQUES, AUX TROUBLES DE LA REPRODUCTION ET AUX CANCERS HORMONOSENSIBLES.**

---

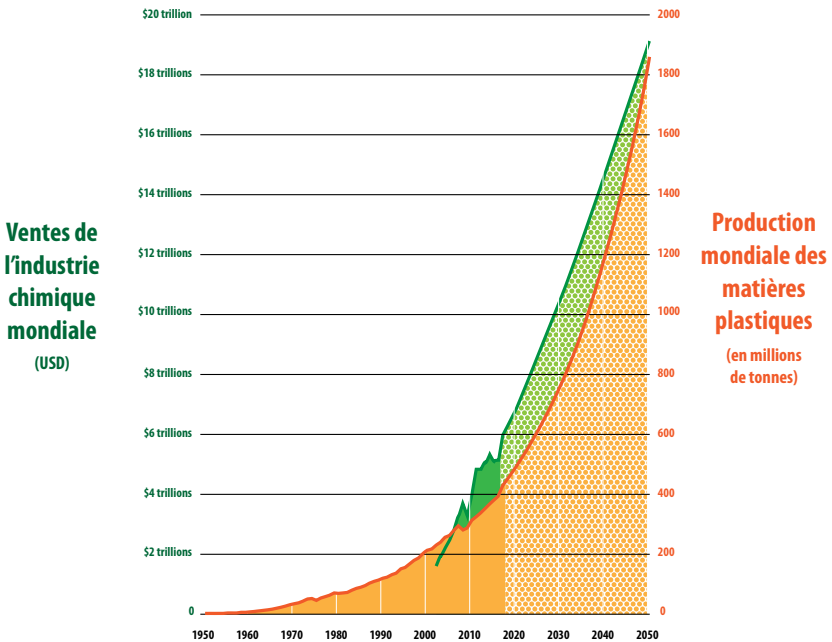
tions du système endocrinien sont fondamentales pour les maladies les plus répandues, les PE peuvent être les principaux responsables de ces maladies. L'incidence des troubles pédiatriques associés au système endocrinien, y compris les problèmes de reproduction masculine (cryptorchidie, hypospadias, cancer des testicules), la puberté féminine précoce, la leucémie, le cancer du cerveau et les troubles neurocomportementaux, ont tous augmenté

rapidement au cours des 20 dernières années. La prévalence du handicap mental de développement chez les enfants américains est passée de 13 % à 15 % entre 1997 et 2008 [33]. Une augmentation significative a également été constatée dans la période 2014-2016, même lorsque des critères restrictifs ont été utilisés pour définir ce qui constitue un handicap de développement [34]. Le taux de naissances prématurées aux États-Unis, au Royaume-Uni et en Scandinavie a augmenté de plus de 30 % depuis 1981, un résultat associé à des taux accrus de troubles neurologiques, de troubles respiratoires et de mortalité infantile, ainsi qu'à l'obésité, au dia-



bête de type 2 et aux maladies cardiovasculaires à l'âge adulte. Les données provenant d'études menées sur l'homme, l'animal et des cellules ont généré des preuves considérables établissant un lien entre l'exposition aux PE et ces troubles et d'autres troubles de la santé humaine [2].

L'augmentation des taux de maladies endocriniennes est parallèle à l'augmentation de la production de produits chimiques fabriqués, y compris les produits chimiques ajoutés aux plastiques. La production mondiale de plastiques a connu une croissance exponentielle, passant de 50 millions de tonnes métriques au milieu des années 1970 à 360 millions de tonnes métriques en 2018. Des tendances similaires sont observées pour d'autres sources de produits chimiques, y compris les pesticides, les ignifugeants, les solvants et les tensioactifs. Les ventes de l'industrie chimique mondiale ont fortement augmenté, passant de 171 milliards de dollars US en 1970 [35] à plus de 5000 milliards de dollars US en 2019. D'ici 2030, les ventes devraient doubler [36]. Un large éventail de produits chimiques industriels et agricoles tels que les PCB, le BPA et les phtalates, sont détec-



**Les ventes de l'industrie chimique devraient augmenter avec une hausse complémentaire de la production de plastiques.** Dérivé de GRID-Arendal, Maphoto/Riccardo Pravettoni



tables dans le sérum humain, la graisse et le sang du cordon ombilical [37-39] et des substances per- et polyfluoroalkyles (PFAS) ont récemment été détectées chez les fœtus humains [40].

Bien que les associations entre l'augmentation de l'exposition humaine aux produits chimiques et l'augmentation des taux de maladies soient suggestives, elles ne « prouvent » pas que les deux sont liées. Cependant, les données provenant d'études cellulaires, d'études sur des animaux et d'autres systèmes expérimentaux au cours des dernières décennies ont fourni une multitude de preuves soutenant les liens directs de cause à effet. Pour parvenir à prouver qu'un produit chimique contribue à une maladie humaine, il faudrait exposer un groupe d'humains à ce produit chimique et observer ensuite le trouble qui en résulte. Bien que ce type d'essais soit effectué pour les produits pharmaceutiques, il serait évidemment contraire à l'éthique et donc impossible de tester l'impact des substances toxiques sur l'homme. Cependant, la capacité à déduire les risques à partir d'un ensemble de preuves scientifiques s'améliore rapidement, parallèlement aux outils permettant de générer des données critiques. Il est possible de tirer les conclusions très fiables sur les effets des PE sur la santé en utilisant une combinaison de données provenant d'études épidémiologiques, qui peuvent révéler des associations, et d'études expérimentales

utilisant les modèles animaux ou cellulaires. Ainsi, bien qu'il soit difficile de trouver un lien entre un PE spécifique et une maladie spécifique, il est possible de reconnaître quand est-ce que des expositions environnementales contribuent à des troubles endocriniens. Malgré l'insistance de certains groupes – souvent ceux qui ont des intérêts financiers – pour que les preuves ne soient pas concluantes, l'ensemble des données révélant des effets des PE sur la santé est suffisant pour justifier la prise des mesures visant à réduire l'exposition aux PE et à prévenir leurs effets néfastes sur la santé publique.

Les PE sont liés aux troubles neurologiques et comportementaux, à l'obésité et aux dysfonctionnements métaboliques, aux troubles de la reproduction et aux cancers sensibles aux hormones (tableau 3). Des preuves détaillées ont été fournies dans *Introduction aux produits chimiques perturbateurs endocriniens*, 2014 par l'IPEN et la Société Endocrinienne [41]. Il est important de noter que toutes ces maladies sont complexes et multifactorielles qu'elles soient dues à une combinaison de prédispositions génétiques, de mode de vie et d'environnement. Par conséquent, les PE sont l'un des facteurs environnementaux qui contribuent à augmenter la probabilité ou la gravité des maladies.

Les effets immunitaires et inflammatoires des PE constituent une nouvelle frontière dans la recherche. L'inflammation est associée à un large éventail de maladies chroniques, y compris l'obésité, les déficits cognitifs, les maladies cardiovasculaires, les troubles respiratoires, le cancer, le diabète et même l'autisme. Les systèmes immunitaire et endocrinien travaillent souvent main dans la main pour répondre aux menaces environnementales, et la convergence de leurs voies de signalisation peut être à l'origine de certains des effets inflammatoires de substances chimiques présentes dans l'environnement. En plus d'être cancérigènes, il a été démontré que les composés perfluorés perturbent certains aspects de la fonction immunitaire, y compris la réponse aux vaccins [42]. Les travaux effectués sur des modèles animaux ont démontré que le BPA, les PCB, le tributyltétain et d'autres PE peuvent aggraver certains aspects de la neuroinflammation [43-46].

**TABLEAU 3.** LIENS ENTRE LES PE ET LES PRINCIPALES MALADIES

<b>Classe de maladie</b>	<b>Prévalence et démographie</b>	<b>Liens vers les PE et l'environnement</b>
Troubles neurologiques et comportementaux	Prévalence accrue des troubles neuropsychiatriques chez l'enfant tels que les troubles du spectre autistique et le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention	Associations entre les PE et les troubles du développement neurologique, la baisse du QI, les problèmes d'attention, de mémoire et de motricité fine chez l'homme, résultats soutenus par des modèles animaux
Obésité et dysfonctionnement métabolique	Augmentation mondiale des taux d'obésité et de diabète de type 2	Les « obésogènes » chimiques améliorent le gain de poids, stimulent les cellules adipeuses et prédisposent aux troubles liés au métabolisme tels que le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, les troubles du métabolisme des lipides et les troubles thyroïdiens.
Troubles de la reproduction	Prévalence accrue de l'infertilité ou de la sous-fertilité	Diminution du nombre de spermatozoïdes et de la qualité du sperme, malformations génitales, synchronisation anormale de la puberté, troubles ovulatoires chez l'homme; corroboré par des modèles animaux
Cancer	La plupart des cancers sont liés à l'environnement, avec peu de cancers liés à un seul gène	Associations entre l'exposition professionnelle aux produits chimiques et l'augmentation du risque de cancer; modèles animaux de cancer du sein, de la prostate, de l'endomètre et d'autres cancers de la reproduction

## RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX CONCEPTS SUR LES PE ET LEURS IMPLICATIONS

Il existe un accord général et définitif sur les dangers que représentent la fumée de cigarette, le plomb, les matières radioactives et de nombreux produits chimiques. Dans le cas de l'évaluation et de la gestion des produits chimiques, la capacité à établir un lien direct entre une exposition et un effet néfaste sur la santé, ou la mort, peut être prouvée dans les cas des expositions connues à des niveaux élevés d'un produit chimique particulier, comme nous l'avons vu plus haut pour les cas d'huiles de cuisson contaminées ou d'accidents industriels. Cependant, comme la plupart des personnes sont exposées à une variété de PE, généralement à faibles doses, dans des mélanges, et à différents stades de la vie, la capacité à établir un

lien direct entre une maladie à l'âge adulte - par exemple, le diabète de type 2 - et l'exposition aux PE, en particulier pendant les périodes critiques du développement, est beaucoup plus difficile.

Les principes de base nécessaires à la compréhension des effets de l'exposition aux PE et de leurs manifestations à long terme, telle que l'altération de la qualité de vie, les maladies chroniques et les cancers sont résumés dans le *tableau 4* et ont été examinés en détail dans *Introduction aux produits chimiques perturbateurs endocriniens*, 2014 par l'IPEN et la Société Endocrinienne [41]. Ces concepts sont également applicables aux PE dans les plastiques.

**TABLEAU 4.** CONCEPTS CLÉS SUR LES PE

Concept	Implication
L'exposition et les effets des PE peuvent se produire à très faibles doses, en dessous d'un seuil réglementaire établi	Il n'y a probablement pas de dose « sûre » d'un PE
Les effets des PE sur une gamme de doses peuvent ne pas prédire les effets à des doses plus élevées ou plus faibles	Les PE (et les hormones) ont, dans de nombreux cas, des courbes dose-réponse non linéaires et non monotones
Les expositions aux PE sont permanentes	Les tests aigus de PE ne représentent pas des expositions réelles
Les effets de l'exposition aux PE varient selon l'âge de développement	Les âges au moment de l'exposition et de l'évaluation des résultats doivent être pris en considération
Nous sommes exposés à plusieurs PE	Les mélanges de PE doivent être pris en compte dans la recherche et la réglementation
Il peut y avoir une longue latence entre l'exposition et la maladie ou le dysfonctionnement	Les maladies endocriniennes et neurologiques chroniques devraient considérer les PE comme contribuant à leur étiologie (cause)
Les effets des PE peuvent se manifester d'une génération à l'autre	Les expositions aux femmes enceintes exposent également leurs enfants en développement (fœtus) et petits-enfants (cellules germinales dans les fœtus)



# 4. LES PE AJOUTÉS AUX PLASTIQUES ET AUX FIBRES SYNTHÉTIQUES

## LES TYPES DE PLASTIQUES

Aujourd'hui, la plupart des matières plastiques sont fabriquées à partir de matières premières d'origine fossile produites par l'industrie du pétrole et du gaz. Les produits pétrochimiques, principalement l'éthylène et le propylène, sont transformés pour former de longues chaînes de polyéthylène et de polypropylène ou utilisés pour produire d'autres types de plastiques tels que le chlorure de polyvinyle (PVC). Des produits chimiques sont ensuite ajoutés pour conférer des propriétés spécifiques au groupe important et diversifié de matériaux polymères appelés plastiques. Les plastiques peuvent être classés

en différentes catégories en fonction de divers ensembles de critères et la classification la plus couramment utilisée identifie sept groupes en fonction de leurs éléments constitutifs que sont les monomères. Cette classification a été élaborée par la Société








de l'industrie des plastiques pour permettre aux consommateurs et aux recycleurs d'identifier différents types de plastiques (tableau 5). La catégorie « autres » comprend des plastiques comme l'acrylique, le polycarbonate et le nylon. Les fluoropolymères sont un autre groupe important de plastiques à base de produits chimiques fluorés. Les fluoropolymères tels que le PTFE peuvent se décomposer ou lessiver des produits chimiques perfluorés tels que l'APFO.

---

**ON ESTIME QUE LA MOITIÉ DE TOUS LES PLASTIQUES PRODUITS SONT CONÇUS POUR ÊTRE UTILISÉS UNE SEULE FOIS ET ENSUITE JETÉS.**

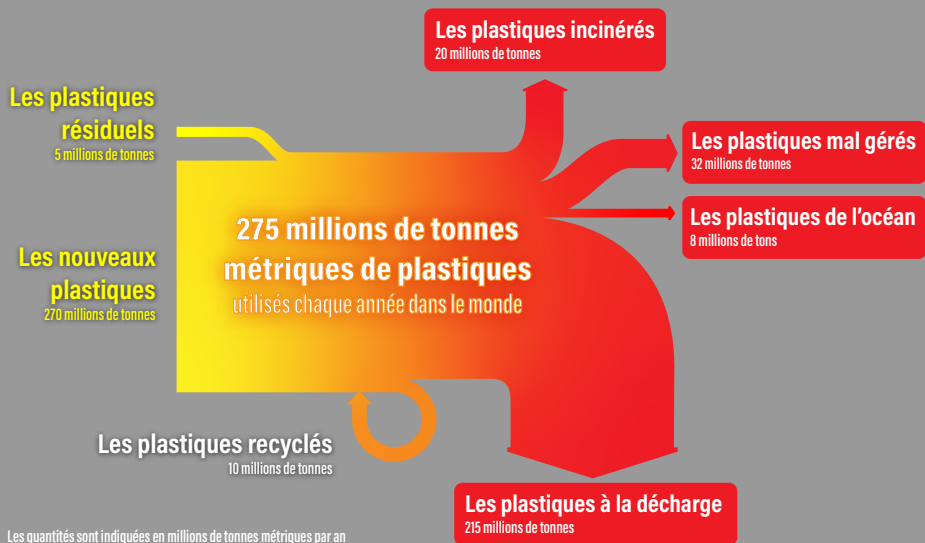
---

**TABLEAU 5.** SYSTÈME DE CLASSIFICATION DES PLASTIQUES

Catégorie	Type de plastique
 PET	Polyéthylène téréphtalate (PET)
 HDPE	Polyéthylène haute densité (PEHD)
 PVC	Chlorure de polyvinyle (PVC)
 LDPE	Polyéthylène à faible densité (PEBD)
 PP	Polypropylène (PP)
 PS	Polystyrène (PS)
 0	Autres

Une autre façon de classer les matières plastiques est basée sur leurs propriétés : les *thermoplastiques* peuvent être fondus et réformés plusieurs fois, tandis que les *thermodurcissables* changent de composition chimique une fois qu'ils sont préparés et restent en permanence au stade solide [47]. Les thermoplastiques les plus courants sont le polyéthylène, le PP, le PVC, le PET, le PS et le polycarbonate. Les thermodurcissables comprennent des plastiques comme le polyuréthane, les résines époxy et la silicone. En outre, les plastiques peuvent être divisés en deux catégories selon leur utilisation: les *plastiques de base* et les *plastiques industriels*. Les plastiques produits de base sont ceux utilisés dans des applications où les exigences en matière de propriétés mécaniques sont faibles, où le coût de production est donc faible et les volumes de production sont par conséquent élevés. Les exemples de produits en plastique de base comprennent les poubelles, les vêtements, les films d'emballage, les gobelets et les plateaux. Les types de plastiques de base les plus courants sont le polyéthylène, le PP, le PVC, le PS et le PET. On estime que la moitié de tous les plastiques produits sont conçus pour être utilisés une seule fois, puis jetés, ce qu'on appelle le plastique à usage unique. Les plastiques industriels sont ceux qui nécessitent des performances mécaniques ou thermiques plus élevées. Ces plastiques sont plus coûteux à produire et sont donc utilisés dans une moindre mesure par rapport aux plastiques de base. Les briques Lego, les casques et les skis sont des exemples de produits en plastiques industriels ou de haute technologie. Les types de plastiques indus-





**Presque tous les plastiques fabriqués et utilisés chaque année dans le monde sont jetés dans des décharges ou finissent dans l'environnement, les cours d'eau et les océans.** (Jambeck 2015)

triels les plus courants sont l'acrylonitrile butadiène styrène (ABS) utilisé par exemple dans les boîtiers électroniques, les polycarbonates et les polyamides. Les plastiques peuvent également être considérés du point de vue de leur durée de vie. Certains produits contenant du plastique ont une longue durée de vie comme les matériaux de construction et les voitures, tandis que les sacs en plastique sont des articles à usage unique.

## LES MICROPLASTIQUES

La fabrication, l'utilisation et l'élimination des plastiques entraînent le rejet de microplastiques dans l'environnement. Les microplastiques sont un terme général qui désigne toute particule de plastique de moins de 5 mm de diamètre. Il convient de reconnaître qu'il s'agit uniquement d'une classification basée sur la taille et que tous les microplastiques ne sont pas identiques; leurs propriétés dépendent du type de plastique, de leur forme et des additifs chimiques [48].

Les microplastiques se forment en raison de la dégradation des produits en plastique ou sont produits intentionnellement, comme les fibres des vêtements synthétiques qui sont libérés sous forme de microplastiques, par exemple pendant le lavage, et les microbilles des produits cosmétiques.

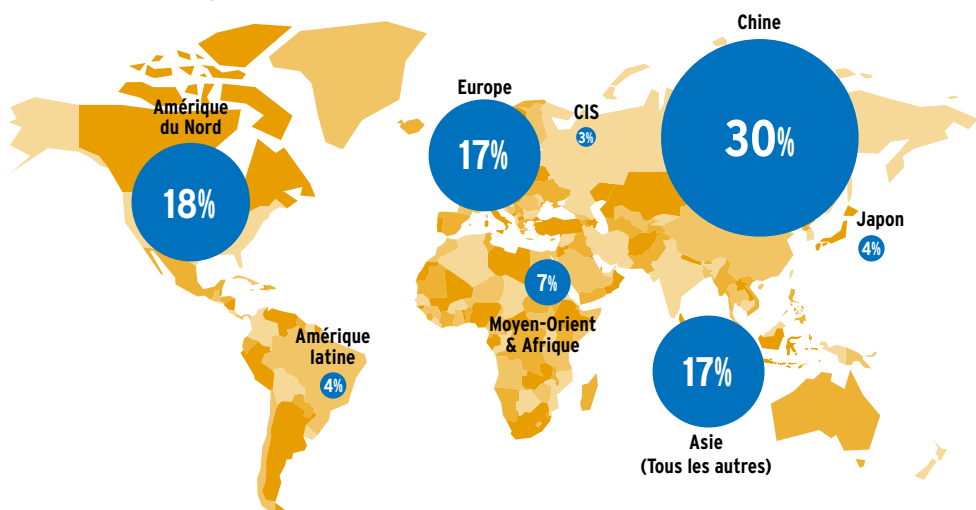
Les microplastiques peuvent pénétrer dans l'environnement à partir de diverses sources, telles que les eaux de ruissellement des machines à laver, l'usure des pneus de voiture, les pelouses artificielles et les matériaux de construction, le déversement accidentel de granulés de plastique utilisés dans la fabrication de plastique, et les filets et engins de pêche utilisés par l'industrie de la pêche. Les microplastiques ont été principalement étudiés dans les océans et les systèmes d'eau douce, mais on les trouve également dans le sol et même dans l'air [48]. Les microplastiques sont généralement capturés dans les boues des stations d'épuration des eaux usées et transférés au sol lorsque ces boues sont utilisées comme engrais, avec la capacité de modifier les propriétés du sol et d'affecter les performances des plantes qui y poussent [49,50]. Une source commune de microplastiques dans le sol est également constituée par diverses matières plastiques utilisées dans les pratiques agricoles. Les microplastiques se sont aujourd'hui répandus dans les compartiments environnementaux les plus reculés, y compris l'Arctique, les tranchées les plus profondes de l'océan Pacifique et les zones montagneuses éloignées [51-53]. Plusieurs études récentes ont également examiné les aliments et les boissons en tant que sources importantes d'exposition aux microplastiques. Selon les estimations, les océans du monde sont pollués par plus de 5000 milliards de particules microplastiques qui représentent jusqu'à 270 000 tonnes de débris plastiques [54]. Un rapport récent a estimé que la quantité est beaucoup plus élevée, et que leur résultat indique que pour les microplastiques flottants (au-dessus de 100 micromètres), le réservoir mondial de plastique est de l'ordre de 12,5 à 125 milliards de particules [55].

## LES BIOPLASTIQUES

Le domaine des bioplastiques est apparu pour tenter de résoudre certains des nombreux problèmes posés par les plastiques conventionnels. Les bioplastiques englobent les *plastiques d'origine biologiques* et les *plastiques biodégradables* [56]. Dans les bioplastiques, les sources non renouvelables de monomères plastique ont été remplacées par des sources renouvelables. Par exemple, dans le bio-PE, l'éthylène monomère en plastique est produit à partir de l'amidon de la canne à sucre au lieu de produits pétrochimiques. Cependant, si le passage à des sources végétales a un impact positif en diminuant la demande de produits pétrochimiques, d'autres problèmes se posent, tels que la déforestation, l'utilisation accrue de pesticides et la nécessité d'un traitement chimique approfondi. Les plastiques d'origine biologique ne diffèrent pas de leurs homologues conventionnels par leurs propriétés et ils contiennent des additifs chimiques similaires à ceux des plastiques conventionnels. Contrairement aux plastiques conventionnels, les plastiques biodégradables peuvent se décomposer en molécules d'eau, de dioxyde de carbone et en compost dans certaines circons-

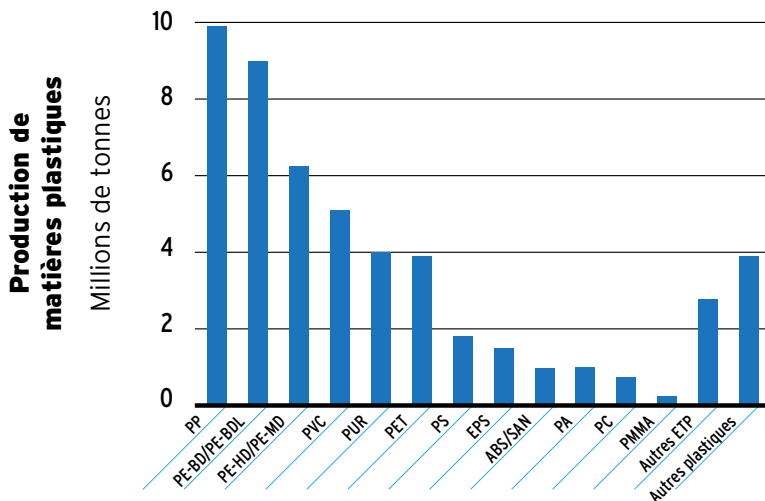
# Production mondiale de plastique

## Production régionale en 2018



Comprend les thermoplastiques, les polyuréthanes, les thermodurcissables, les élastomères, les adhésifs, les revêtements et les matériaux d'étanchéité, et les fibres PP. Non inclus : les fibres de PET, les fibres de PA, et les fibres de polyacryl. Source: Plastics Europe Market Research Group et Conversio Market and Strategy GmbH

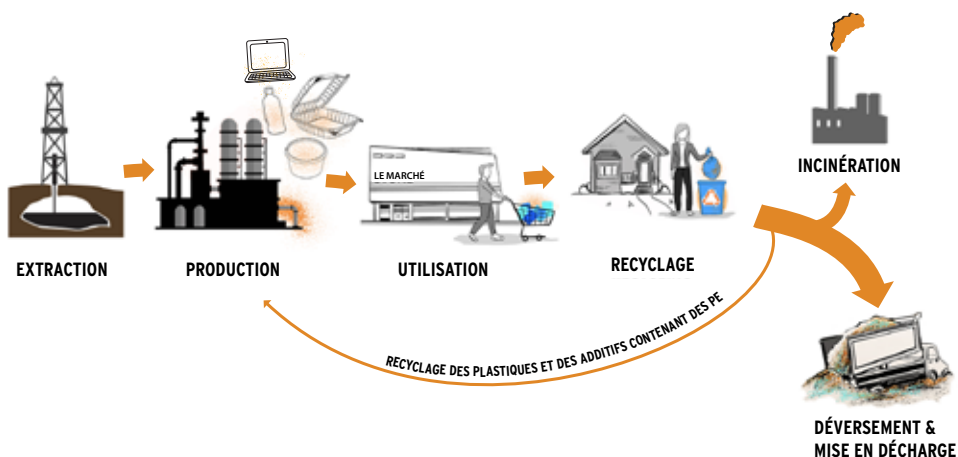
## Production de matières plastiques par type pour l'année 2018



tances dans l'environnement par l'action des micro-organismes. Aucune limite de temps n'est fixée pour que le plastique soit dit biodégradable; le processus peut prendre des mois, et si les bonnes circonstances ne sont pas remplies, les plastiques biodégradables ne se dégraderont pas et finiront par contaminer les sites d'enfouissement tout comme les plastiques ordinaires. Les plastiques biodégradables peuvent être préparés à partir de sources fossiles non renouvelables ou de ressources renouvelables telles que le bois, les cultures et les déchets alimentaires, et sont généralement utilisés dans des applications à courte durée de vie telles que les emballages alimentaires, la vaisselle jetable et certaines applications agricoles. Dans l'ensemble, le domaine des bioplastiques reflète la nécessité d'une évolution de l'industrie plastique vers des solutions plus durables sur le plan environnemental. Toutefois, il faudra encore beaucoup de développement avant de pouvoir résoudre complètement les problèmes liés au recyclage; à l'utilisation des terres, des biocides et de l'eau dans la production de plantes contenant de l'amidon pour les plastiques d'origine biologiques; et aux additifs toxiques dans les plastiques.

## **LA PRODUCTION MONDIALE DE PLASTIQUES**

En 2017, la production mondiale de plastiques s'élevait à près de 350 millions de tonnes, dont la majeure partie était produite en Asie (50,1%), en Europe (18,5%) et en Amérique du Nord (Canada, Mexique et États-Unis) (17,7 %) [47]. Les bioplastiques ne représentaient qu'environ 1 % des volumes de production totaux, soit 4,2 millions de tonnes en 2016, ce qui indique la prédominance des plastiques conventionnels et de l'industrie pétrochimique dans l'industrie des plastiques. Environ 6 % des ressources mondiales de pétrole et de gaz sont utilisées par l'industrie des plastiques [57]. Les plus grands secteurs où les plastiques sont utilisés sont l'industrie de l'emballage, suivis par le secteur de la construction, l'industrie automobile, l'électronique, les textiles et les produits de consommation [47, 57]. Les bioplastiques sont principalement utilisés dans l'emballage alimentaire et l'industrie textile [47]. L'industrie des plastiques en Europe compte 60 000 entreprises et a réalisé un bénéfice de 355 milliards d'euros en 2018 [47]. Les types de plastiques les plus courants dans l'UE sont les plastiques de base typiques: PE à basse et haute densité, PP, PVC, polyuréthane, PS et PET. La production mondiale de plastiques devrait atteindre 1,1 milliard de tonnes d'ici 2050 [47], faisant ainsi de cette industrie une source importante de pollution chimique pour notre eau, notre sol, notre air, notre chaîne alimentaire et l'environnement en général. Le bilan sanitaire, environnemental et économique des déchets plastiques exportés par les pays industrialisés vers les pays moins riches, en Asie et en Afrique par exemple, retient désormais l'attention.



**Les additifs contenus dans les plastiques comprennent les produits chimiques dont il est prouvé qu'ils ont des effets dangereux sur la santé, notamment la perturbation des systèmes endocriniens. Ces produits chimiques persistent dans chaque partie du flux de déchets, y compris lorsqu'ils sont recyclés en nouveaux produits en plastique.**

La plupart des contaminations plastiques dans l'environnement commencent sur la terre ferme par l'intermédiaire des actions humaines. Les sources terrestres de contamination par le plastique proviennent de la production de plastique, des décharges, des eaux usées non traitées et des débris emportés par le vent [58]. De plus, la contamination par le plastique existe déjà dans les cours d'eau. On estime que 70 à 80 % de la pollution marine par le plastique provient des rivières, principalement des procédés de fabrication, de l'agriculture et des usines de traitement des eaux usées qui rejettent leurs effluents dans les systèmes aquatiques. Certaines sources marines de contamination par le plastique proviennent du transport marin, du transport des nodules en plastique, des plateformes pétrolières et gazières et des filets de pêche rejetés [58, 59]. Le commerce des déchets plastiques des pays développés vers les pays en développement est l'un des principaux responsables de la pollution du milieu marin, qui a conduit à de fortes restrictions sur le commerce des déchets plastiques dans le cadre de la Convention de Bâle en 2019.

La majorité des plastiques produits n'ont pas été recyclés. L'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) a estimé qu'en-

viron 6 300 millions de tonnes de déchets plastiques ont été produites entre 1950 et 2015, mais que seulement 9 % ont été recyclées. En outre, 12 % ont été incinérés et le reste (près de 80 %) a été laissé à l'abandon dans des décharges ou le milieu naturel [60]. Le Forum économique mondial a estimé que 90% de tous les plastiques sont des plastiques vierges fabriqués à partir de nos ressources limitées en gaz et en pétrole, et que 8 millions de tonnes de plastiques finissent dans les océans chaque année [57].

## **LES UTILISATIONS DES PLASTIQUES ET DE LEURS ADDITIFS CONTENANT LES PE**

Le récent boom du gaz de schiste aux États-Unis a rendu les matières premières en plastique très bon marché, ce qui signifie que les plastiques peuvent être produits à faible coût aujourd'hui. Les plastiques ont également des propriétés recherchées telles que la légèreté, la résistance à l'eau et la non corrosion. Ces circonstances ont entraîné une augmentation rapide d'une vaste gamme d'utilisations telles que l'emballage, la construction, les revêtements de sol, l'industrie automobile, la production et l'emballage de denrées alimentaires et les soins de santé. Les plastiques sont également largement utilisés dans les jouets, les articles de loisirs, l'électronique domestique, et ils ont fait leur chemin jusqu'aux vêtements, meubles, textiles, cigarettes, équipements médicaux et cosmétiques.

Les plastiques sont utilisés dans une large gamme d'applications avec des exigences très différentes et ces exigences sont satisfaites à l'aide d'additifs. Différents additifs chimiques sont utilisés comme charges, plastifiants, ignifugeants, colorants, stabilisateurs UV, biocides, stabilisateurs thermiques, antioxydants, lubrifiants, agents moussants et catalyseurs [61]. En plus des additifs qui sont intentionnellement mis dans les plastiques, les produits secondaires indésirables peuvent apparaître au cours du processus de fabrication, être introduits sous forme d'impuretés associées aux additifs ou résulter d'une polymérisation incomplète. Par exemple, les plastiques en polystyrène peuvent contenir du styrène monomère résiduel, qui est un cancérigène; les plastifiants peuvent contenir des hydrocarbures aromatiques polycycliques comme impuretés; et les ignifugeants bromés peuvent être contaminés par des dioxines et des furannes bromées [61,62].

Il n'existe pas de catalogues systématiques de produits chimiques utilisés dans la fabrication de plastiques; mais leur nombre est de l'ordre des milliers [61-63]. Les additifs les plus courants comprennent les plastifiants tels que les bisphénols et les phtalates, les ignifugeants, les composés du cadmium et du plomb, les alkylphénols, les agents de durcissement

comme le formaldéhyde, les biocides comme les composés de l'arsenic, les composés organiques de l'étain et le triclosan, et les colorants comme les colorants azoïques et les composés du cadmium [61]. Nombreux d'entre eux sont des PE. Les quantités qui sont ajoutées aux plastiques varient. Les plastifiants et les ignifugeants peuvent représenter respectivement 70 % et 25 % du poids du produit final, alors que les stabilisateurs, les durcisseurs et les colorants ne constituent généralement qu'un faible pourcentage du produit [61]. Certains types de plastiques sont associés à une utilisation plus importante d'additifs que d'autres plastiques. Le PVC est le plastique qui nécessite de loin l'utilisation la plus élevée d'additifs: jusqu'à 80 % du produit final peut être additionné de plastifiants tels que les phtalates. Le BPA est généralement utilisé dans les plastiques en polycarbonate. De nombreux composés utilisés dans les plastiques sont connus pour être dangereux [63]. Par exemple, les monomères utilisés dans la synthèse du polyuréthane, du PVC, des résines époxy et des polymères styréniques sont classés CMR, ce qui signifie qu'ils sont cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction [63].

Un rapport du Conseil nordique des ministres présente une liste de 144 produits chimiques de groupes chimiques connus pour être dangereux et qui sont activement utilisés dans les plastiques pour des fonctions allant de l'activité antimicrobienne aux colorants, ignifugeants, solvants et plastifiants [62]. Par exemple, les rideaux de douche, les vêtements de pluie et les couches contiennent des agents antimicrobiens; les jouets, les sièges de voiture et les vêtements en plastique contiennent des colorants et des stabilisateurs à base de métal; les vêtements des enfants et des travailleurs contiennent des composés perfluorés; et les jouets pour bébés sont contaminés par des ignifugeants et des plastifiants tels que les paraffines chlorées à chaîne courte qui sont connues pour être dangereuses [62]. Cela inclut l'utilisation de produits chimiques industriels tels que les paraffines chlorées à chaîne courte (PCCC) qui ont été détectées dans les jouets et dont il a été démontré qu'elles ont des propriétés de perturbation endocrinienne et qu'elles ont des effets néfastes sur les reins, le foie et la thyroïde. De même, Groh et coll... ont identifié plus de 100 produits chimiques dangereux utilisés dans les plastiques [63]. Ceci est préoccupant car la plupart des additifs ne sont pas liés à la structure du polymère plastique et peuvent migrer dans l'environnement, augmentant ainsi le risque d'exposition [61]. L'exposition peut avoir lieu pendant toute la durée de vie des produits en plastique, du processus de fabrication au contact avec les consommateurs, en passant par le recyclage, la gestion et l'élimination des déchets. Il a été démontré que les microplastiques absorbent les produits chimiques présents dans l'eau, et servent de vecteurs aux composés toxiques dans l'environnement. La concentration de polluants



**Des microplastiques ont été retrouvés dans des poissons et crustacés commerciaux lors des captures effectuées dans le monde entier.**

hydrophobes absorbés dans les microplastiques peut être supérieure de plusieurs ordres de grandeur à celle de l'eau environnante [64].

Lorsque l'on considère le contenu chimique des produits en plastique, il faut tenir compte de l'âge du service. Dans les produits à longue durée de vie comme les matériaux de construction et les boîtiers électroniques, les produits chimiques qui ont été progressivement éliminés peuvent encore être présents [62]. En outre, les différents pays ont des réglementations plus ou moins restrictives. Par exemple, les sols en PVC peuvent contenir des phtalates toxiques, des ignifugeants bromés et des métaux toxiques. Les plastiques recyclés peuvent également contenir des produits chimiques toxiques si les déchets plastiques utilisés pour la fabrication du produit n'ont pas été traités ou triés efficacement pour éliminer les dangers. Il a été démontré que de nombreux types de produits de consommation fabriqués à partir de plastiques recyclés contiennent des produits chimiques dangereux, y compris des produits pour enfants et des jouets.



## L'EXPOSITION HUMAINE AUX PLASTIQUES ET AUX ADDITIFS CONTENANT LES PE

L'exposition de l'homme et de l'environnement aux plastiques est préoccupante. De grandes quantités de déchets plastiques pénètrent chaque jour dans l'environnement et de nombreux PE connus s'échappent du plastique et pénètrent dans le corps humain lors de l'utilisation de divers produits. Les PE connus qui s'échappent des plastiques comprennent le BPA, le PBDE, le TBBPA et les phtalates. Par exemple, les patients hospitalisés dans des unités de soins intensifs sont exposés à de fortes doses de phtalates qui s'échappent des tubes IV et des poches de sang [65].

Il existe également des préoccupations liées à l'exposition humaine aux microplastiques. Non seulement les microplastiques contiennent des additifs chimiques endogènes, qui ne sont pas liés au microplastique et qui peuvent s'en échapper et exposer la population, mais ils peuvent également se lier et accumuler des produits chimiques toxiques provenant du milieu environnant, comme l'eau de mer et les sédiments. Les microplastiques ont une surface hydrophobe et, par conséquent, ils concentrent facilement les contaminants organiques hydrophobes tels que les hydrocarbures polyaromatiques (HAP), les PCB et les pesticides. Ils accumulent également des métaux toxiques comme le plomb et le cadmium. Différents types de polymères semblent attirer différemment les POP de l'environnement. Par exemple, l'adsorption se produit plus facilement sur les débris plastiques de PEBD et de PP que sur les fragments de PET et de PVC [66].

La consommation de mollusques et crustacés est une source majeure d'exposition aux microplastiques. En Chine, neuf des espèces de mollusques et crustacés les plus populaires dans le commerce ont été contaminées par des microplastiques. Au Canada et en Belgique, les moules sauvages et d'élevage ont été contaminées par des microplastiques. Il est probable que les moules d'élevage aient été contaminées par des microplastiques parce qu'elles ont été cultivées sur des lignes de polypropylène. En raison de la contamination des mollusques et crustacés par des microplastiques, on estime que les consommateurs européens de mollusques et crustacés ingèrent jusqu'à 11 000 particules microplastiques par an [67]. En outre, on a constaté que l'eau en bouteille contenait des microplastiques et on estime qu'elle contribue à l'exposition humaine quotidienne de 40 mg/kg de poids corporel [68].

Des microplastiques ont été trouvés dans des espèces de poissons commerciales (benthiques et pélagiques) de la Manche, de la mer du Nord, de la mer Baltique, de l'océan Indo-Pacifique, de la mer Méditerranée, de la mer Adriatique et de l'Atlantique Nord-Est.[26] Tous les échantillons de

poissons d'eau profonde de la mer de Chine méridionale ont été contaminés par des microplastiques.[134] Les poissons du golfe Persique avaient également des microplastiques dans leur système gastro-intestinal, leur peau, leur muscle, leurs branchies et leur foie, tandis que les microplastiques ont été trouvés dans l'exosquelette et surtout les muscles des crevettes tigrées du golfe Persique. [192]

L'homme peut également inhaler des microplastiques sur son lieu de travail et à la maison. L'exposition professionnelle peut atteindre 0,5 particule/ml pour le PVC et 0,8 particule/ml pour le nylon [67]. Les personnes qui travaillent dans la fabrication de plastique ont des niveaux d'exposition aux phthalates plus élevés que les personnes qui travaillent dans des professions telles que la gestion des déchets [69]. Une étude montre 88 à 605 particules microplastiques par 30 g de poussière sèche, d'une taille comprise entre 250 à 500 µm [70]. L'étude estime également que la poussière de rue est une source importante de contamination par le microplastique dans les milieux urbains et peut entraîner l'ingestion de 3223 particules microplastiques par les adultes et de 1063 particules microplastiques par les enfants chaque année.

Les humains ont également des niveaux mesurables de PE provenant des plastiques. Par exemple, les preuves indiquent que les gens sont exposés à 60 ng/jour d'ignifugeants dans des ustensiles de cuisine en plastique [71]. De plus, on pense que les articles en contact avec les aliments contribuent à des niveaux de BPA non conjugué dans l'urine, allant de 2 à 4 ng/ml [72]. Les articles en contact avec les aliments contribuent également aux niveaux de phtalates dans l'organisme. La dose journalière estimée de phtalates chez les femmes aux États-Unis est de 41,7 mg/kg/jour, un niveau qui dépasse la dose journalière tolérable de 37 mg/kg/jour [73]. Des rapports récents indiquent que les métabolites de phtalate sont présents dans près de 100% des échantillons d'urine humaine testés [74-77]. Les concentrations de DEHP dans les boissons telles que l'eau en bouteille, le lait et le vin varient, l'eau en bouteille contenant jusqu'à 13 mg/l, le vin jusqu'à 242 mg/l et le lait cru jusqu'à 30 mg/l de DEHP [78]. Bien que le DEHP ne soit pas utilisé pour fabriquer des bouteilles d'eau, il a été détecté dans de nombreux échantillons d'eau provenant de bouteilles d'eau, quel que soit leur matériau, ce qui suggère une contamination par les sources d'eau et le traitement de l'eau [78].

## LES BISPHÉNOLS

Les bisphénols tels que le bisphénol A (BPA) sont utilisés comme éléments chimiques de base dans les plastiques polycarbonates et les résines époxy, et on les trouve dans les récipients réutilisables pour les aliments



**En réponse aux préoccupations croissantes en matière de santé, le bisphénol A (BPA) a été interdit ou volontairement retiré de certains produits. Cependant, même dans les produits où il a été retiré, les évaluations montrent qu'il est souvent remplacé par des composés, notamment le BPS et le BPF, ayant des effets similaires sur la santé.**

et les boissons, les revêtements des boîtes de conserve, les équipements médicaux et sportifs, les verres de lunettes, les reçus en papier thermique et les conduites d'eau en plastique (voir « Structures des PE connus dans les plastiques » à la page 57) [79]. En raison des préoccupations croissantes en matière de santé, l'utilisation du BPA dans certains récipients en plastique, tels que les biberons, est interdite dans de nombreux pays et est volontairement réduite ou éliminée progressivement dans d'autres. Comme les produits sans BPA fabriqués à partir de différents matériaux deviennent facilement disponibles, on craint que les produits chimiques alternatifs comprennent de nombreux produits chimiques similaires tels que les analogues du bisphénol. En fait, les évaluations des papiers thermiques, des plastiques et des aliments en conserve sans BPA ont révélé la présence de bisphénol S (BPS), de bisphénol F (BPF) et/ou d'autres composés ayant des structures chimiques similaires [80, 81].

Selon l'Agence de Protection de l'Environnement des Etats-Unis (US EPA), le BPA est un produit chimique produit en grand volume, avec des estimations mondiales de plus de 5 millions de tonnes métriques produites annuellement et plus de 450 tonnes métriques rejetées dans l'environnement chaque année [82]. Selon les organismes de réglementation du monde entier, la plupart des gens sont exposés au BPA par le biais des matériaux en contact avec les aliments en consommant des aliments et des boissons dans lesquels le BPA s'est infiltré à partir du récipient/embal-

lage. Les concentrations de BPA ont été mesurées dans une grande variété d'aliments en conserve, et certaines données indiquent que des facteurs tels que la durée de stockage et la température peuvent influencer la migration du BPA du revêtement des boîtes de conserve vers les produits alimentaires [83, 84]. De plus, le BPA est présent dans d'autres produits de consommation, notamment les jouets et les équipements sportifs, ainsi que les textiles et les vêtements pour enfants [85]. La présence de BPA dans le papier thermique utilisé pour les reçus et les différents types de billets peut être une source importante d'exposition humaine [86]. La manipulation des papiers thermiques peut transférer le BPA non lié du papier à la peau humaine où il est facilement absorbé, cela est d'autant plus probable lorsque les gens manipulent le papier thermique de manière imprévisible [87]. D'autres sources d'exposition possibles, mais non bien étudiées, inclut l'inhalation ou l'ingestion de poussière, car le BPA a été documenté dans des échantillons d'air intérieur et extérieur [88].

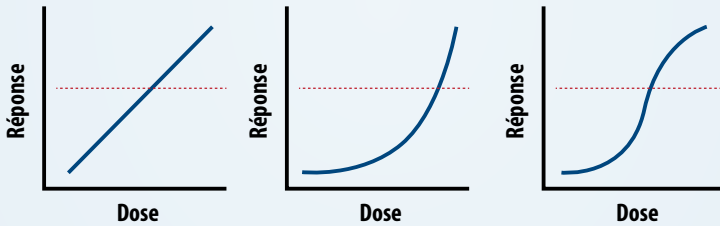
L'exposition au BPA est presque universelle; les mesures prises dans le monde entier indiquent qu'à tout moment, 90 à 99 % des individus ont du BPA dans leur corps [89]. Le BPA et ses métabolites ont été trouvés dans l'urine, le sang, la salive, le cordon ombilical, le placenta et le liquide amniotique. Les niveaux trouvés chez les nourrissons et les enfants sont généralement plus élevés que chez les adolescents, avec des niveaux légèrement plus faibles chez les adultes. Cela est probablement dû à l'augmentation de la consommation alimentaire par poids corporel chez les jeunes, ainsi qu'à l'utilisation accrue de produits en plastique et à l'augmentation de l'absorption de poussière. Les données indiquent également que les personnes qui réduisent leur consommation d'aliments en conserve et qui apportent d'autres changements à leur mode de vie pour réduire le contact avec les articles contenant du BPA ont des taux plus faibles détectés dans leur corps [90-92]. Le BPA est rapidement métabolisé, environ la moitié de ce qui est absorbé par le corps est excrété dans les 6 heures. Comme le BPA ne s'accumule pas dans l'organisme, une diminution de l'absorption peut avoir des effets positifs pour réduire la charge corporelle [93]. Cependant, même les meilleurs efforts pour réduire l'exposition au BPA n'ont pas éliminé le fardeau corporel, ce qui suggère que les individus sont susceptibles d'être exposés à partir d'une variété de sources inconnues [94, 95].

Même si le BPA est progressivement éliminé dans certaines juridictions, l'exposition environnementale risque de se poursuivre pendant des décennies ou plus. Aux États-Unis, l'US EPA estime que moins de 10 % de tous les plastiques sont recyclés, avec des différences selon le type de plastique et l'utilisation [96]. Les plastiques qui ne sont pas recyclés finissent souvent dans des décharges ou des systèmes aquatiques. Le BPA et d'autres analogues du bisphénol ont été détectés dans les lixiviats des sites

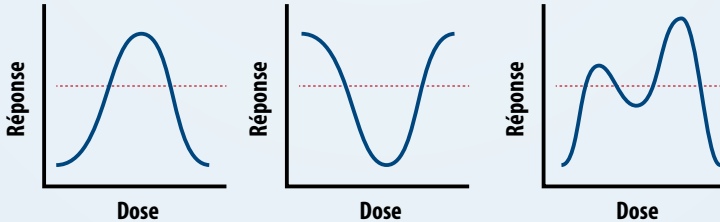
## DE FAIBLES NIVEAUX D'EXPOSITION PEUVENT AVOIR DES EFFETS TOXIQUES

La compréhension conventionnelle de la toxicité veut que plus l'exposition est importante, plus la toxicité est grande, avec pour corollaire que les faibles expositions – celles qui sont moins que la toxicité aiguë – n'ont aucun effet ou ont un effet négligeable. Cependant, il a été démontré que les courbes de réponse non monotones masquent les effets toxiques, en particulier à très faibles doses. Et différentes relations dose-réponse existent dans différents systèmes biologiques. Ainsi, alors qu'une faible dose peut n'avoir aucun effet dans un organe, des effets toxiques peuvent se produire dans un autre.

### Réponse classique et monotone – « La Dose fait le poison »

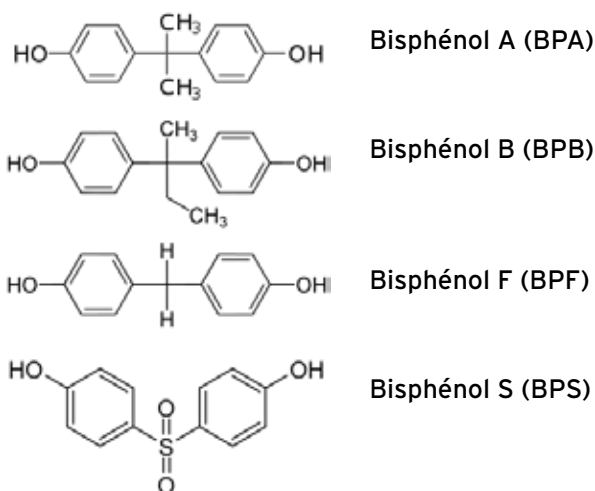


### Dose Réponse Non Monotone (NMDR) – Interactions biochimiques complexes



d'enfouissement [97], les eaux usées, l'eau douce et les eaux souterraines [98, 99]. Le BPA, qui se décharge de certains de ces déchets, a été détecté dans l'eau de mer et les espèces marines [100 101]. Comme les produits en plastique contenant du BPA continuent à se décomposer au cours des siècles, l'exposition des êtres humains et d'autres espèces continuera probablement de se produire.

**Les analogues du BPA montrent des actions similaires de perturbation endocrinienne et méritent une étude plus approfondie.**



### ***Les preuves qui montrent que le BPA est un PE***

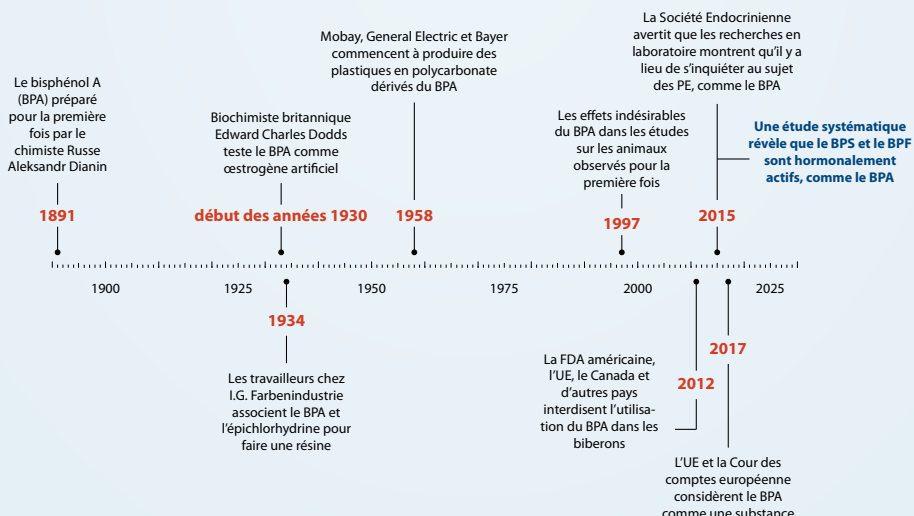
Le BPA est l'un des PE les plus étudiés et les plus connus. Il a été synthétisé pour la première fois par des chimistes en 1891, et dans les années 1930, le BPA a été identifié comme un imitateur d'œstrogènes [102] et a été considéré comme un agent pharmaceutique [103]. Des études sur les cellules et les rongeurs ont depuis révélé que le BPA peut imiter les effets des œstrogènes en se liant aux récepteurs d'œstrogènes (RE) et en les stimulant à la fois dans le noyau de la cellule et à la surface des cellules [104, 105]. Bien que le BPA ait déjà été considéré comme un œstrogène « faible » parce qu'il se lie aux RE plus faiblement que les œstrogènes naturels, il peut encore exercer des actions sur certains tissus aux mêmes niveaux de faibles concentrations [106]. De plus, le BPA se lie à d'autres récepteurs dans les cellules sensibles aux hormones et peut perturber d'autres hormones naturelles, y compris la testostérone et l'hormone thyroïdienne [107].

Les effets du BPA sur la signalisation hormonale vont au-delà des tests sur les cellules. Depuis 2017, le BPA est inscrit par l'Union Européenne sur la liste des « substances extrêmement préoccupantes » en raison de ses effets toxiques sur la reproduction, et depuis 2018, il a été reconnu comme approprié pour cette liste en raison de ses propriétés de perturbation endocrinienne entraînant des effets néfastes sur l'environnement [108]. Des centaines d'études menées sur les animaux suggèrent que le BPA perturbe



## UNE SUBSTITUTION REGRETTABLE :

### ALLER VERS DES PRODUITS SANS BPA, MAIS CONTENANT DU BPF OU DU BPS



les fonctions de reproduction, le métabolisme, les réponses immunitaires, les caractéristiques neurologiques et les comportements neurologiques [109]. Même de faibles doses de BPA peuvent perturber l'expression de récepteurs hormonaux comme  $RE\alpha$ ,  $RE\beta$  ou de récepteurs de progestérone dans des régions spécifiques du cerveau [110], de la glande mammaire [111], et de l'utérus [112], entre autres. Dans plusieurs études, il a été démontré qu'une exposition précoce au BPA augmente la sensibilité des organes hormono-sensibles aux expositions ultérieures aux œstro-



**Certains alkylphénols sont approuvés pour une utilisation en tant que substances en contact indirect avec les aliments, et d'autres sont utilisés comme stabilisateurs thermiques pour le chlorure de polyvinyle (PVC), qui est utilisé dans les conduites d'eau et les revêtements du sol.**

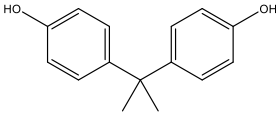
gènes [113, 114] ou aux cancérogènes chimiques [115, 116]. Des preuves indiquent également que les expositions au BPA peuvent augmenter le poids corporel, perturber le fonctionnement du pancréas et provoquer des maladies hépatiques grasses non alcooliques chez les rongeurs, ce qui correspond à de multiples aspects du syndrome métabolique [117].

Plus de 100 études épidémiologiques ont été publiées montrant des associations entre le BPA et les effets sur la santé humaine [105-118]. Ces études ont examiné les populations humaines de nombreuses nations et ont inclus des personnes à différents stades de leur vie. Plusieurs organismes de santé publique ont exprimé leur inquiétude quant à l'impact du BPA sur le développement du cerveau et le comportement du fœtus. En plus de nombreuses études menées sur les animaux qui ont montré que l'exposition au BPA durant le développement précoce peut augmenter l'anxiété, l'agression et d'autres comportements, de nombreuses études menées sur des êtres humains montrent des effets similaires chez les enfants exposés à des niveaux plus élevés de BPA [119]. Des examens systématiques suggèrent que les expositions au BPA sont associées à des taux accrus d'anxiété, de dépression, d'hyperactivité, d'inattention et de problèmes de conduite chez les enfants [120].

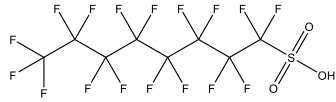
Des études indiquent également que l'exposition au BPA est liée à des effets négatifs sur la reproduction. Chez les femmes, l'exposition au BPA affecte négativement le début de la mitose (division cellulaire) dans les



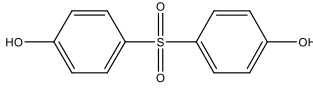
## Structures des PE connus dans les plastiques.



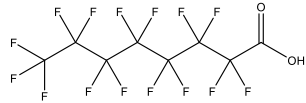
**Bisphénol A (BPA)**



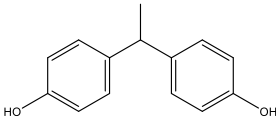
**Acide perfluorooctanesulfonique (PFOS)**



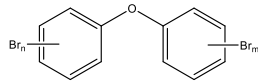
**Bisphénol S (BPS)**



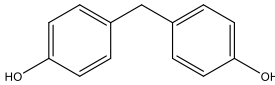
**Acide perfluorooctanoïque (PFOA)**



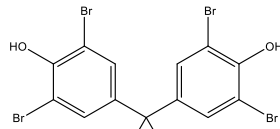
**Bisphénol E (BPE)**



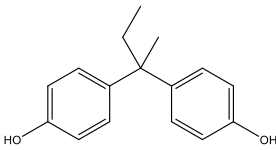
**Éthers diphényliques polybromés (PBDE)**



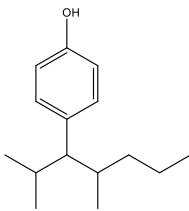
**Bisphénol F (BPF)**



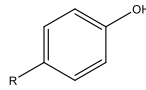
**Tétrabromobisphénol A**



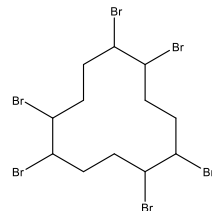
**Bisphénol B (BPB)**



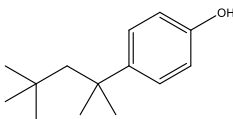
**Nonylphénol**



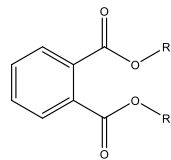
**Alkylphénol**



**Hexabromocyclododécane (HBCD)**



**Octylphénol**



**Phthalates**

œufs, altère la stéroïdogénèse (processus par lequel le cholestérol est converti en hormones stéroïdes biologiquement actives), et réduit la qualité des ovocytes (cellules d'œuf) chez les femmes qui subissent une FIV [121].

L'exposition au BPA est également associée au syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) chez les femmes. Le SOPK est une affection hormonale complexe associée à des cycles menstruels irréguliers, à une croissance excessive des poils du visage et du corps, à l'acné, à l'obésité, à la baisse de la fertilité et à un risque accru de diabète. Chez les hommes, le BPA diminue la qualité et la motilité du sperme, provoque un stress oxydatif et altère la stéroïdogénèse. En outre, le BPA est associé à un dysfonctionnement sexuel chez les hommes exposés à des niveaux professionnels élevés [121].

Un grand nombre de preuves démontre également des associations entre les expositions au BPA et plusieurs aspects de la maladie métabolique [105 117]. Des études menées sur des êtres humains ont montré des associations entre l'exposition prénatale au BPA et l'augmentation de la graisse corporelle ou les courbes de croissance postnatale chez les enfants, des résultats qui sont pertinents pour l'obésité infantile précoce [122-124]. L'exposition au BPA a également été associée à une altération de la fonction des cellules  $\beta$  et à une augmentation de l'insulinorésistance chez les adultes, ce qui correspond aux effets sur la santé observés dans le diabète de type 2 [125]. L'exposition au BPA a également été associée à des niveaux anormaux d'enzymes hépatiques, ce qui correspond à une perturbation de la fonction hépatique et une maladie hépatique grasse non alcoolique [126 127].

### ***Les substituts du BPA sont également des PE***

Comme les responsables de la santé publique et les consommateurs ont fait part de leurs inquiétudes au sujet du BPA, celui-ci a été de plus en plus remplacé par d'autres composés, dont de nombreux bisphénols analogues tels que le BPS et le BPF (voir « Structures des PE connus dans les plastiques » à la page 57). Des inquiétudes ont été soulevées quant au fait que ces produits chimiques de substitution sont également des PE [128]. L'exposition humaine à ces analogues n'est pas aussi bien documentée dans les populations mondiales, mais des études suggèrent une exposition généralisée au BPS et au BPF [129 130]. D'autres données des Centres de Contrôle et Prévention de Maladie des Etats-Unis (US Centers for Disease Control and Prevention-US CDC) indiquent que les expositions à ces substituts/analogues augmentent dans la population américaine [131].

Bien que le BPA ait été très bien étudié, les autres analogues du bisphénol sont relativement moins bien examinés. Malgré ces limitations, des études utilisant des tests sur les cellules ont montré que beaucoup de ces analogues ont des propriétés ostrogéniques [132-133]. Comme pour le BPA, le BPS se lie aux RE [134]. Plusieurs analogues, dont le BPS, le BPE, le BPF et le BPB, se lient aux RE et aux récepteurs des androgènes [133]. Des études chez les rongeurs ont montré que l'exposition à de faibles doses de BPS altèrent le développement des glandes mammaires chez les mâles et les femelles, perturbe la lactation et induit des cancers mammaires [135-138]. Le BPS modifie également les comportements maternels chez les souris femelles exposées pendant leur développement ainsi que chez les femelles exposées à l'âge adulte pendant leur grossesse [139]. Le BPF n'a été étudié qu'à des doses relativement élevées, mais ces expositions modifient les résultats connus dépendant des hormones, notamment le poids de l'utérus et celui des organes reproducteurs masculins [140].

Avec l'attention récente accordée aux analogues du bisphénol, les études sur l'homme commencent à peine à être menées. Une étude récente menée en Chine a révélé une association entre l'exposition au BPS et la durée de la gestation chez les femmes enceintes, selon laquelle les femmes présentant de fortes concentrations de BPS dans leur urine étaient plus susceptibles d'avoir des grossesses plus longues [141]. En revanche, une étude menée aux États-Unis a établi un lien entre l'exposition au BPS et les naissances prématurées [142]. Ces résultats divergents devront être rapprochés et peuvent refléter des différences d'exposition entre ces populations (par exemple, le BPS n'a été détecté que dans 20 % des échantillons d'urine des États-Unis, mais était présent dans 94 % des échantillons d'urine des femmes chinoises). Une autre étude récente utilisant les données de l'étude nationale de bio surveillance du CDC des États-Unis suggère des associations entre les expositions au BPF et au BPS et l'obésité chez les enfants [143]. Ces études, bien que limitées en nombre et en portée, fournissent les premières preuves que les analogues du bisphénol peuvent avoir des effets néfastes sur les populations humaines exposées.

## LES ÉTHOXYLATES D'ALKYLPHÉNOL

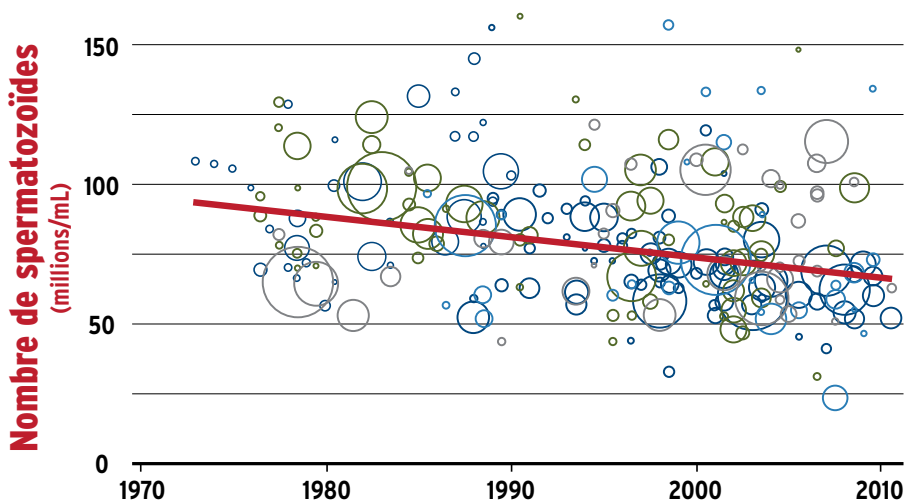
Les éthoxylates d'alkylphénol sont des tensioactifs<sup>1</sup> couramment utilisés dans les peintures en latex, les pesticides, les nettoyants industriels, les détergents, les produits de soins personnels, et de nombreux types de plas-

---

1 Les tensioactifs sont des produits chimiques ajoutés aux produits pour réduire leur tension de surface, ce qui facilite leur propagation. Lorsque des tensioactifs sont ajoutés à des liquides comme la peinture ou les colorants, ils peuvent se répandre uniformément sur des matériaux ou des tissus solides. Les tensioactifs sont également couramment utilisés dans les détergents pour provoquer la rupture des huiles et des graisses en taches plus petites, où elles peuvent être mises en suspension dans l'eau et éliminées. Lorsque des tensioactifs sont ajoutés aux plastiques, ils peuvent empêcher l'électricité statique, agir comme lubrifiants et contrôler la formation de mousse.

tiques, par exemple comme stabilisateurs thermiques dans le PVC. Le nonylphénol et l'octylphénol, par exemple, sont utilisés pour stabiliser, prévenir la dégradation par les UV et améliorer les propriétés tensioactives des plastiques utilisés en contact avec des liquides (voir « Structures des PE connus dans les plastiques » à la page 57) [144]. Le nonylphénol est également utilisé comme catalyseur dans la fabrication de résines époxy. En général, dans les milieux aquatiques, les éthoxylates d'alkylphénol se décomposent en alkylphénols (p. ex., l'éthoxylate de nonylphénol devient du nonylphénol). Comme ces produits de dégradation ne se dégradent pas dans les systèmes aquatiques, plusieurs alkylphénols ont été interdits dans de nombreuses juridictions, dont l'Union Européenne et le Canada.

Les alkylphénols et les éthoxylates alkylphénols sont également produits en grandes quantités, et leur rejet dans l'environnement, en particulier dans les milieux aquatiques, est très répandu [145]. Les éthoxylates de nonylphénol étaient couramment utilisés dans les détergents domestiques, mais cette utilisation a été progressivement abandonnée dans de nombreux endroits; leur utilisation dans les nettoyants et détergents industriels se poursuit, contribuant à la contamination de l'environnement. Les alkylphénols et les éthoxylates alkylphénols sont des tensioactifs très efficaces,



**La preuve de la diminution du nombre de spermatozoïdes au cours des 50 dernières années ont été largement rapportées. Certains produits chimiques utilisés dans les plastiques sont connus pour entraîner une diminution du nombre de spermatozoïdes, ce qui pourrait jouer un rôle dans la baisse des taux de fertilité dans de nombreux pays. Source: Levine et al. 2017 [287]**

et sont donc utilisés dans de nombreuses applications qui contribuent à l'exposition humaine, y compris les nettoyants et les dégraissants, les adhésifs, les émulsifiants, les produits agrochimiques, y compris les pesticides d'intérieur, les cosmétiques et les produits de soins personnels, les peintures et les agents de contrôle de la poussière [145]. Certains alkylphénols sont approuvés en tant que substances en contact indirect avec les aliments, et d'autres sont utilisés comme stabilisateurs thermiques pour le PVC, qui est utilisé dans les conduites d'eau et les revêtements de sol [146]. En raison de ces applications variées, l'exposition humaine se fait probablement par voies orales (p. ex., ingestion de produits contaminés, de récipients alimentaires et de poussière) et par voies cutanées (p. ex., contact avec des produits de soins personnels, utilisation des pesticides à l'intérieur des bâtiments) [147]. L'inhalation peut également se produire, et comme les alkylphénols ne se dégradent pas facilement dans l'environnement, des expositions provenant de sources supplémentaires, notamment l'eau et le sol sont probables.

L'exposition humaine aux alkylphénols a été documentée dans le monde entier. Les échantillons d'urine évalués par le CDC des Etats-Unis, prélevés en 2003-2004, présentaient des niveaux détectables de 4-tertiaire-octylphénol chez 57% des individus [148]. Dans les échantillons prélevés en Corée en 2009, 83 % des adultes présentaient des niveaux détectables de 4 nonylphénols et 92 % avaient des niveaux détectables de 4-tertiaire-octylphénol [149]. Des études de bio surveillance ont également détecté des alkylphénols et des éthoxylates d'alkylphénol dans le lait maternel [150], suggérant que ces composés peuvent se bioaccumuler dans les tissus adipeux. En fait, les évaluations des tissus adipeux prélevés sur des femmes en Espagne ont révélé la présence de nonylphénol dans tous les échantillons examinés; de l'octylphénol a également été observé chez certaines femmes [151].

En 2010, lorsque l'US EPA a évalué le risque pour les populations exposées à l'éthylphénol et à l'éthoxylate de nonylphénol, un certain nombre de facteurs ont été pris en considération dans l'élaboration d'un plan de gestion des risques. Premièrement, l'US EPA a noté que le nonylphénol et les éthoxylates à chaîne courte peuvent se bioaccumuler dans les tissus et persister dans l'environnement. Deuxièmement, il a été noté que les éthoxylates sont normalement achetés et utilisés sous forme de mélanges, ce qui complique les évaluations de ces produits chimiques. Enfin, l'US EPA a estimé que la majorité des rejets dans l'environnement proviennent de l'utilisation d'éthoxylates d'alkylphénol dans les opérations de blanchisserie industrielle.

### ***Les preuves qui montrent que les alkylphénols sont des PE***

Les alkylphénols et les éthoxylates alkylphénols ont été parmi les premiers composés à être lixiviés des plastiques identifiés comme PE. Des études menées au début des années 1990 ont démontré que le nonylphénol libéré par les plastiques de laboratoire pouvait induire une prolifération cellulaire dans les cellules où la prolifération dépend du RE [152]. D'autres études ont montré que les alkylphénols et les éthoxylates d'alkylphénol imitent les actions des œstrogènes dans les cellules, les animaux aquatiques et les rongeurs [153]. Plusieurs études menées sur les rongeurs ont montré que l'exposition aux éthoxylates d'alkylphénol perturbe les fonctions de reproduction masculine, y compris le poids des testicules, l'organisation des cellules et des tissus dans les testicules, et le nombre de spermatozoïdes [105]. Une revue systématique de la littérature a conclu que les effets du nonylphénol sur le sperme et d'autres aspects de la santé reproductive masculine sont cohérents dans les études sur les cellules, les rats, les souris, les oursins, les sangliers, et les poissons [154]. Conformément à leur capacité de liaison aux RE, les alkylphénols peuvent induire une prolifération des cellules épithéliales de la prostate humaine [155]. Les alkylphénols perturbent également le développement de la prostate, avec des modifications du poids de la prostate après des expositions néonatales [156].

En 2010, l'US EPA a examiné les effets du nonylphénol et des éthoxylates de nonylphénol sur les organismes aquatiques, les animaux de laboratoire et les humains [145]. À cette époque, l'US EPA a indiqué qu'elle prendrait des mesures pour réduire l'utilisation de ces alkylphénols, dans le but de réduire le rejet de ces composés dans l'environnement. L'US EPA a noté qu'il y avait relativement peu de données disponibles sur l'homme à ce moment-là, mais que ces produits chimiques devraient être réglementés en fonction de leurs effets sur les espèces aquatiques car le nonylphénol est très toxique pour les poissons et autres animaux aquatiques, ainsi que pour les plantes aquatiques.

Depuis lors, des études épidémiologiques, bien qu'en un petit nombre, ont montré des associations entre l'exposition aux alkylphénols et les résultats de la reproduction masculine, ainsi que les cancers. Dans une étude cas-témoins portant sur des hommes en Chine, les concentrations urinaires de 4-tert-octylphénol, 4-n-octylphénol et 4-n-nonylphénol ont été associées à une infertilité masculine idiopathique [157]. Cette étude a également révélé des associations négatives entre l'exposition à deux alkylphénols et les concentrations de spermatozoïdes, les hommes présentant des niveaux plus élevés de 4-tert-octylphénol et 4-n-nonylphénol étaient plus susceptibles d'avoir un nombre de spermatozoïdes anormalement bas par éjaculat. Quelques études limitées ont examiné des associations entre

les alkylphénols, les éthoxylates d'alkylphénol, et les résultats du cancer chez les populations humaines. Plusieurs de ces études ont examiné les expositions professionnelles et ont trouvé des associations entre les expositions aux alkylphénols et les cancers du sein – chez les hommes et les femmes – et les lymphomes [158-160]. Étant donné que les alkylphénols ont des demi-vies relativement courtes (c'est-à-dire le temps nécessaire pour que la concentration de la substance soit réduite de moitié) chez les mammifères, ces études présentent des limites importantes; il existe des préoccupations concernant la classification erronée de l'exposition (lorsque les mesures de l'exposition à partir d'un seul point dans le temps ne sont pas représentatives des expositions sur des périodes plus longues). Pourtant, l'étude des expositions professionnelles, où les niveaux d'exposition sont élevés et probablement plus constants que dans la population générale, suggère que les travailleurs utilisant des alkylphénols peuvent être exposés à un risque accru.

### ***Les composés perfluorés***

Les substances per- et polyfluoroalkyl (PFAS) ont été utilisées depuis les années 1940 dans une grande variété de produits de consommation, notamment les vêtements résistants à l'eau et aux taches, les emballages de restauration rapide, les lubrifiants, les traitements de tapis, les peintures, les ustensiles de cuisine et les mousses anti-incendie (*voir « Structures des PE connus dans les plastiques » à la page 57*) [161 162]. Les PFAS ont également été largement utilisés dans les matériaux en contact avec les aliments tels que les surfaces de cuisson antiadhésives et les papiers en contact avec les aliments comme les boîtes à pizza, les sacs de maïs soufflé pour micro-ondes, les papiers de cuisson et autres emballages en papier; l'utilisation du PFAS dans ces matériaux est destinée à empêcher le transfert de graisse alimentaire sur d'autres surfaces [163]. Les PFAS sont également utilisés dans la production de polymères, y compris les polymères fluorés, comme le polytétrafluoroéthylène (PTFE). Ceux-ci sont très stables et résistants à la chaleur, la lumière et d'autres produits chimiques.

En raison de leur utilisation répandue et étendue, ainsi que de la fabrication des PFAS et de la fabrication et de l'élimination de produits contenant les PFAS, les PFAS sont omniprésents dans les eaux de surface, les eaux profondes, l'eau potable, les usines de traitement des eaux usées, les lixiviats provenant des décharges, les sédiments, les eaux souterraines, le sol, l'atmosphère, la poussière, ainsi que les biotes, y compris la faune et les humains dans le monde [164 165].

# LES PRODUITS QUI POURRAIENT CONTENIR DES PFAS



**PRODUITS COSMÉTIQUES**



**PAPIER DE CUISSON**



**EMBALLAGES DE BONBONS**



**SACS À POP-CORN**



**VÊTEMENTS ANTI-TACHES**



**CASSEROLES ANTIADHÉSIVES**



**FILS DENTAIRES**



**BOÎTES À PIZZA**



**ÉTANCHÉITÉ**



**PEINTURES ET MASTICS**



**RÉCIPIENTS POUR ALIMENTS**



**PRODUITS D'ENTRETIEN**



Les PFAS contaminent le sol et les eaux souterraines en raison de l'utilisation et de l'élimination des mousses anti-incendie, et elles sont répandues dans les sédiments et le sol autour des centres d'entraînement et des aéroports aux États-Unis [166], en Suède [167] et dans d'autres pays. La contamination généralisée du sol et de l'eau potable par les PFAS se poursuit dans 172 sites contaminés par les PFAS dans 40 États américains. La contamination a également été démontrée dans plus de 90 sites en Australie, principalement des sites de défense militaire. En Norvège, 50 aéroports ont fait l'objet d'une enquête en raison de leur utilisation intensive de mousses anti-incendie, et la majorité d'entre eux étaient contaminés par les PFAS. Il a été démontré que la pollution de l'eau par les substances PFAS est largement répandue en Asie [168].

L'eau potable est reconnue comme une source importante d'exposition humaine aux PFAS [167]. La consommation de poissons et d'autres produits aquatiques capturés dans les cours d'eau contaminés par les PFAS représente également des risques accrus en raison de la bioaccumulation des substances chimiques persistantes chez ces animaux [169]; ces risques peuvent affecter certaines populations plus que d'autres en raison de différentes pratiques de consommation de fruits de mer. Par le simple fait que les produits contenant des PFAS sont utilisés, même s'ils sont utilisés conformément aux instructions du fabricant, les substances PFAS sont transférées des emballages vers les aliments et les boissons [170]. Ces substances chimiques sont également détectées dans les aliments non emballés en raison de la bioaccumulation dans la viande et les produits laitiers. Les PFAS sont également régulièrement mesurés dans la poussière domestique lorsqu'ils sont rejetés par d'autres produits de consommation et les textiles [171].

Les deux exemples de PFAS les plus étudiés sont le perfluorooctane-sulfonate (PFOS) et l'acide perfluorooctanoïque (PFOA), qui sont tous deux maintenant inscrits à la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants. Un autre PFAS, l'acide perfluorohexanesulfonique (PFHxS), a été recommandé pour inclusion dans le traité. Le PFOS et le PFOA, ainsi qu'un troisième PFAS, l'acide perfluorononanoïque (APFN), sont proposés à la réglementation par un ou plusieurs gouvernements de différents États américains. L'US EPA a émis un avis sanitaire sur le PFOS et le PFOA dans l'eau potable, à 0,07 µg/L, qui a été établi en 2016. Les organismes de réglementation de plusieurs États ont proposé que des mesures réglementaires soient prises à une concentration beaucoup plus faible dans l'eau potable [172].

L'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) estime qu'il y a plus de 4000 PFAS en usage commercial [173]. Comme le PFOS et le PFOA ont été réglementés et retirés des produits de consom-

mation et des mousses anti-incendie, un grand nombre de PFAS supplémentaires ont été introduits, y compris l'acide perfluorobutanésulfonique (PFBS), l'acide perfluorodécanoïque (PFDA), l'acide perfluoroxécanoïque (PFHxA), l'acide fluoroheptanoïque (PFHpA), l'acide perfluorohexanesulfonique (PFHxS), l'acide perfluorodécanoïque (PFDoA), l'acide perfluorodécanoïque (PFUnA) et l'acide perfluorotridecanoïque (PFTrDA), entre autres.

L'exposition humaine aux PFAS, y compris le PFOA et le PFOS et leurs alternatives [174] a été documentée dans l'urine, le sérum, le plasma, le placenta, le cordon ombilical, le lait maternel et les tissus fœtaux [40, 175]. Comme plusieurs de ces composés, tel le PFOS et le PFOA, ont été totalement éliminés ou réglementés par les organismes de santé publique, leurs concentrations signalées dans certaines populations humaines ont commencé à diminuer [176]. Toutefois, les études de cas continuent d'identifier les individus et les communautés plus exposés que la population générale, notamment les pompiers, les travailleurs des usines de fabrication des PFAS et de la fabrication de produits en aval, les personnes vivant dans des communautés touchées par la contamination par les PFAS provenant de ces sites de fabrication et/ou des activités de formation à la lutte contre les incendies, et les personnes exposées par d'autres sources professionnelles, notamment les travailleurs médicaux et les employés de la pêche [177, 178]. Étant donné qu'un si grand nombre de PFAS n'ont pas encore été identifiés ou mesurés adéquatement, il est encore urgent d'obtenir des informations sur l'exposition humaine à un plus grand nombre de ces composés.

L'une des raisons pour lesquelles l'exposition humaine aux PFAS a suscité des inquiétudes est la demi-vie relativement longue de ces composés dans l'organisme. Les données indiquent que le PFOA et le PFOS ne se dégradent jamais dans l'environnement en raison de la liaison extrêmement forte créée entre les atomes de carbone et de fluor – la liaison la plus forte qui puisse exister. De plus, le PFOA et le PFOS ont des demi-vies de 3 à 5 ans dans le corps humain, et d'autres PFAS peuvent avoir des demi-vies qui sont encore plus longues [175]. Il est reconnu que les PFAS s'accumulent dans le corps et se bioamplifient – ce qui signifie que leurs concentrations sont les plus élevées dans le corps des créatures situées au sommet de la chaîne alimentaire, y compris les humains.

### ***Les preuves qui montrent que les PFAS sont des PE***

Plusieurs études suggèrent que les PFAS peuvent imiter les œstrogènes. Chez les poissons, l'exposition au PFHpA, au PFOA, au PFNA, au PFPA ou au



**Des études portant sur des emballages de plats à emporter en papier, des emballages pour micro-ondes, les papiers de charcuterie et d'autres emballages alimentaires ont montré à plusieurs reprises des niveaux élevés de fluor, ce qui indique qu'ils ont probablement été traités avec du PFAS.**

PFUnDA augmente l'expression de la vitellogénine, une protéine impliquée dans le développement de l'œuf [179]. Chez la souris, l'exposition au PFOA augmente le poids de l'utérus, un effet qui est également caractéristique des expositions aux œstrogènes [180]. Dans une autre étude utilisant des cellules cancéreuses du sein humain, le PFOS et le PFOA augmentent tous deux la prolifération cellulaire, ce qui correspond à un comportement ostrogénique [181]; cependant, lorsque ces cellules ont été stimulées avec des œstrogènes naturels et également traitées avec du PFOS ou du PFOA, les substances chimiques des PFAS ont bloqué la prolifération cellulaire. Cette étude suggère que certains PFAS peuvent également avoir des propriétés anti-ostrogéniques.

Des preuves indiquent également que plusieurs PFAS peuvent se lier à d'autres récepteurs dans les cellules, notamment le récepteur qui régule le métabolisme des graisses, le récepteur activé par les proliférateurs de peroxyssomes (PPAR)- $\alpha$  [182,183]. En accord avec cela, quelques études ont montré que de faibles doses de PFOA induisent l'obésité chez les souris exposées [184], augmentent l'insuline et la leptine, cette dernière étant une hormone qui régule l'équilibre énergétique en inhibant la faim,

et modifient le métabolisme du glucose chez les souris [185]. Ces études suggèrent que de nombreux PFAS sont décrits avec précision comme des substances chimiques perturbant le métabolisme.

D'autres effets des PFAS sur les résultats hormono-sensibles ont été documentés chez les rongeurs exposés à cette substance [105]. Par exemple, les souris femelles exposées au PFOA pendant la grossesse développent des problèmes de production de lait et leurs filles, exposées pendant la gestation, ont un retard de développement des glandes mammaires [186 187]. Les souris et les rats exposés au PFOA ou au PFOS pendant la gestation sont également généralement plus petits, avec une réduction significative du poids corporel observée à la naissance [188].

Compte tenu des effets des PFAS sur le métabolisme et le système immunitaire des rongeurs, et des préoccupations soulevées par les populations exposées en milieu professionnel, un nombre relativement important d'examen systématiques et de méta-analyses ont évalué les effets des PFAS sur l'homme. Un examen systématique a trouvé des associations entre les PFAS et la dyslipidémie – un dysfonctionnement du foie caractérisé par des quantités anormales de cholestérol et de triglycérides dans le sang [189]. Les données de trois études distinctes indiquent que les concentrations sériques de PFAS étaient inversement associées à la réponse des anticorps après certaines vaccinations – ce qui signifie que les enfants exposés à des concentrations plus importantes des PFAS étaient moins capables de développer une réponse immunitaire efficace après avoir reçu des vaccins [190].

Un nombre important d'ouvrages ont examiné les effets de l'exposition aux PFAS sur les résultats hormono-sensibles dans différentes populations humaines. Un examen systématique a trouvé des preuves d'une association entre le PFOS, le PFNA, ou PFHxS et la fonction des hormones thyroïdiennes dans des stades spécifiques de la vie (mères ou leurs fils évalués avant la puberté) [191]. Les expositions aux PFAS ont également été associées à une modification du moment de la puberté chez les enfants, mesuré par l'âge à la ménarche chez les filles et par les concentrations de testostérone sérique chez les garçons [192]. Bien que l'on considère généralement qu'un retard de la puberté diminue le risque de cancer du sein, il existe également des preuves que les expositions aux PFAS sont associées à un risque accru de cancer du sein [193] bien que cette association puisse être plus forte dans les cancers dépendants des RE [194].

Les études indiquent également de fortes associations entre le PFOA et des cancers spécifiques, y compris le cancer du rein, du testicule, de la prostate, de l'ovaire et le lymphome non hodgkinien [195]. De très grandes cohortes ont été rassemblées, y compris des personnes exposées



## LES RFB DANS LE RECYCLAGE DES PLASTIQUES ET DES DÉCHETS ÉLECTRONIQUES EN AFRIQUE

Une étude menée en 2019 a traqué les déchets électroniques de l'Europe au Ghana, où ils ont été démantelés. L'étude a également révélé les niveaux les plus élevés jamais enregistrés de dioxine bromée extrêmement toxique dans les œufs de poulets élevés en plein air près de la communauté où avait lieu le recyclage des déchets électroniques.<sup>[285]</sup>



aux PFAS en milieu professionnel ainsi que des populations vivant dans des zones fortement contaminées [196]. Ces études et d'autres ont conduit des experts internationaux à demander l'élimination des utilisations non essentielles des PFAS, ainsi qu'une sensibilisation accrue du public et des décideurs aux dangers associés aux expositions aux PFAS [197]. Les autorités de réglementation commencent maintenant à appeler à une action collective sur les produits chimiques PFAS [198].

## LES IGNIFUGEANTS BROMÉS (RFB)

Les ignifugeants bromés (RFB) sont des additifs utilisés dans les plastiques et autres produits en polymère pour réduire l'inflammabilité et empêcher la propagation du feu. Les RFB sont ajoutés à la mousse, au polystyrène, à l'ABS (acrylonitrile butadiène styrène) et aux résines époxy, qui sont ensuite utilisés pour fabriquer des équipements électriques et électroniques (y compris les ordinateurs et les téléviseurs), des textiles, de la mousse pour meubles, de la mousse isolante et d'autres matériaux de construction. Les quatre principales classes de RFB sont les biphenyles polybromés (PBB), les diphenyles polybromés (PBDE), les hexabromocyclododécane (HBCD) et le tétrabromobisphénol A (TBBPA). Certaines classes de PBDE sont interdites dans l'UE ou ont été abandonnées par les

fabricants. Toutefois, leur utilisation a été remplacée par les HBCD, le TBPA et les nouveaux RFB émergents. L'hexabromo-biphényle (HBB), le TetraBDE, le pentaDBE, l'hexaBDE, l'heptaBDE, le decaBDE et le HBCD ont été ajoutés à l'annexe A de la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants (POP) en vue de leur élimination à l'échelle mondiale, compte tenu de leurs effets néfastes sur la santé et l'environnement.

Les RFB sont utilisés depuis les années 1970 et sont les ignifugeants les plus courants, ce qui entraîne une exposition généralisée. Les RFB sont libérés dans l'environnement par de multiples voies, notamment lors de leur production et de la fabrication de produits contenant des RFB. De plus, comme les RFB ne sont pas chimiquement liés aux produits, ils peuvent être lixiviés à partir des produits ménagers ou après leur élimination dans les décharges. Comme d'autres composés organohalogènes, les RFB sont persistants dans l'environnement [145] et bioaccumulables dans la chaîne alimentaire [146]. Les RFB peuvent pénétrer dans le corps humain par ingestion et inhalation de poussières domestique et/ou d'aliments contaminés. En moyenne, Les enfants ont des concentrations de RFB trois fois plus élevées que les adultes dans leur corps [153]. L'exposition des nourrissons se fait par le lait maternel [199]. Les enfants absorbent également davantage de poussière en raison de leurs comportements qui consistent à toujours mettre leur main dans leur bouche et du temps passé à ramper sur le sol et les meubles [154], ce qui entraîne une plus grande exposition aux RFB.

Une autre source d'exposition au RFB est le traitement de 20 à 50 millions de tonnes de déchets plastiques. L'inscription des mélanges commerciaux de PentaBDE et d'OctaBDE dans la Convention de Stockholm comprend des dérogations spécifiques qui permettent le recyclage et l'utilisation dans les articles de matériaux recyclés contenant ces substances chimiques [200 201]. En revanche, en 2010, le comité d'experts de la Convention, le Comité d'examen des POP, a recommandé « ... d'éliminer les diphenyles bromés des flux de recyclage aussi rapidement que possible », notant que « le non-respect de cette recommandation entraînera inévitablement une plus grande contamination de l'homme et de l'environnement et la dispersion des diphenyléthers bromés dans des matrices dont la récupération n'est pas techniquement ou économiquement possible et la perte de la crédibilité à long terme du recyclage»[202].

Le recyclage des équipements électriques et électroniques, qui a lieu en Afrique et en Asie, entraîne une exposition des travailleurs aux RFB lors de la phase de recyclage et de l'utilisation de produits recyclés [147]. En fait, une étude sur les plastiques recyclés en Chine a révélé la présence du brome, et principalement des PBDE, dans 36,7 % des produits de



## **LES PLASTIQUES RECYCLÉS CONTENANT DES RFB ET L'EXPOSITION HUMAINE À LA DIOXINE BROMÉE**

Les dioxines contenues dans les nouveaux produits pour enfants fabriqués à partir de plastiques recyclés :

En 2020, Chemosphere a publié une étude qui révèle que les enfants qui mettent dans leur bouche des jouets fabriqués à partir de ce plastique risquent de subir les effets dangereux de ce matériau toxique sur leur santé. C'est la première étude à établir les effets toxiques des jouets en plastique fabriqués à partir de plastique recyclé sur les cellules humaines.

Les chercheurs ont analysé des jouets et des composants de jouets fabriqués à partir de plastique noir achetés en Argentine, en Allemagne, en République tchèque, en Inde, au Nigeria et au Portugal. Le plastique noir provient souvent de déchets électroniques hautement toxiques contenant des produits chimiques ignifugeants bromés. Les chercheurs ont trouvé des niveaux dangereusement élevés d'ignifugeants et de dioxines dans les jouets échantillonnés, à des concentrations comparables à celles des déchets dangereux.<sup>[284]</sup>

consommation, les appareils électriques et les jouets étant les objets les plus probables (DOI : 10.1039/C8EM00483H). La contamination des produits en plastique recyclés par les RFB se produit également en Europe. Par exemple, une étude récente a révélé la présence du DecaBDE, du TBBPA, et divers autres produits chimiques ignifugés dans des tasses et des ustensiles de cuisine en plastique noir recyclé et sur le marché européen [203]. Une étude récente menée par Arnika, HEAL et IPEN a également révélé que 29 % des 430 articles en plastique recyclés testés contenaient du brome et que lorsque le sous-ensemble a été soumis à des tests supplémentaires pour les PBDE et les HBCD, 46 % contenaient des niveaux qui ne seraient pas conformes à la réglementation européenne sur les POP si les articles étaient produits avec du plastique neuf plutôt que recyclé [204].

L'exposition aux PBDE en Amérique du Nord est 3 à 10 fois plus élevée qu'en Europe ([https://www.cdc.gov/biomonitoring/PBDEs\\_FactSheet.html](https://www.cdc.gov/biomonitoring/PBDEs_FactSheet.html)). Les résidents de la Californie ont historiquement les expositions non professionnelles aux congénères du PentaBDE au monde en raison de la norme d'inflammabilité unique de l'État pour les meubles en mousse [156]. Des concentrations plus élevées de congénères du PentaBDE sont également observées dans les communautés à faibles revenus [154] et chez les personnes exposées professionnellement aux PBDE [157]. Les professions ayant une exposition plus élevée sont notamment les pompiers, les fabricants de produits ignifuges, les personnes qui recyclent des produits ignifuges, les techniciens informatiques et les installateurs de tapis [157-160]. La charge corporelle moyenne en PBDE chez les recycleurs de jouets d'enfants au Nicaragua se situait entre 500 et 600 ng/g de lipides, soit environ 10 fois plus que les enfants américains et parmi les plus élevées enregistrées à ce jour [161].

En général, l'exposition humaine au HBCD est faible. Cependant, l'exposition professionnelle dans une installation industrielle a été signalée comme étant à l'origine d'une concentration sérique moyenne de 190 ng/g lipides [205]. Soulignant qu'il peut y avoir des différences régionales, en Chine, les enfants dans les zones résidentielles ont eu la plus forte exposition à l'HBCD de 7,09 pg/kg/jour [206].

En ce qui concerne le TBBPA, une étude menée au Canada a révélé un apport de 10 à 20 ng/kg pc/jour pour les adultes [207]. Une dose plus faible est signalée en Europe, où l'on estime que les gros consommateurs de poisson sont exposés à 2,6 ng/kg/jour. Alors que ces études et d'autres études plus anciennes ont conclu que l'exposition au TBBPA ne présente que peu ou pas de risques pour la santé humaine, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a conclu en 2016 que « le tétrabromo-



bisphénol A est probablement cancérogène pour l'homme (Groupe 2A) [208].

### ***Les preuves qui montrent que les RFB sont des PE***

Plusieurs études ont confirmé que les RFB sont effectivement des perturbateurs endocriniens, susceptibles de perturber le développement reproductif mâle et femelle et la fonction de reproduction des adultes en ayant des actions anti-androgènes (mâles) et en altérant les activités stéroïdogéniques. Cela a été démontré dans plusieurs études *in vivo* utilisant des modèles de rongeurs et par des systèmes *in vitro* pour déterminer les effets sur la liaison aux récepteurs (AR et PXR) et sur la stéroïdogénèse. Chez l'homme, l'exposition pendant la phase de développement aux RFB est liée à la cryptorchidie et à la réduction de la distance anogénitale chez la progéniture mâle, ce qui entraîne une perturbation de la synthèse ou de l'action d'androgènes [196 209 210]. En outre, l'augmentation de l'exposition aux RFB est également corrélée à la diminution de la concentration et de la motilité des spermatozoïdes [211].

Les études menées sur les animaux et les êtres humains suggèrent fortement que les RFB modifient les niveaux d'hormones thyroïdiennes. Il est particulièrement inquiétant de savoir si l'exposition se produit pendant la gestation et les premières années de vie car l'hormone thyroïdienne est essentielle au développement neurologique. Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'exposition aux RFB et les déficits ultérieurs chez les enfants, notamment l'indice de développement psychomoteur, le comportement lié à l'attention et le QI [212 213]. Ces effets peuvent être atténués par la perturbation des hormones thyroïdiennes ou par des mécanismes supplémentaires de neurotoxicité. Par exemple, il a été démontré que les RFB se lient au récepteur des hormones thyroïdiennes, empêchant sa fonction et réduisant les niveaux de TSH [214]. Ces effets entraîneraient une réduction de l'action des hormones thyroïdiennes.

Il existe également des preuves suggérant que les RFB peuvent interférer avec des hormones importantes pour la réponse de l'organisme au stress. L'activité et les actions transcriptionnelles des récepteurs glucocorticoïdes (GR) peuvent être augmentées ou diminuées, en fonction du RFB et les paramètres d'exposition dans les études *in vitro* [215 216]. Il existe peu de données sur les expositions humaines et les effets sur l'axe du stress.

## **LES PHTALATES**

Les phtalates sont largement utilisés comme plastifiants dans la production de plastiques. Des plastifiants sont ajoutés aux résines synthétiques

pour produire ou favoriser la flexibilité et réduire la fragilité. La production de phtalates a commencé dans les années 1920 et s'est intensifiée dans les années 1950 lorsqu'ils ont été utilisés pour conférer de la souplesse aux résines de PVC [217]. À ce jour, les phtalates sont principalement utilisés comme plastifiants dans les produits de consommation, médicaux et de construction en PVC, comme matrices et solvants dans les produits de soins personnels, et comme charges dans les médicaments et les compléments alimentaires [217 218]. En tant que plastifiants, les phtalates sont présents dans les articles d'usage courant tels que les revêtements de sol, les toitures, les moquettes, les rideaux de douche, les équipements d'emballage, les emballages d'aliments et de boissons, les pièces automobiles, et même dans les jouets pour enfants. Le phtalate de di(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP) est présent dans les dispositifs médicaux courants contenant des plastiques PVC tels que les tubes, les poches à sang et à intraveineuse, les équipements de dialyse, et dans la fabrication de gants jetables et chirurgicaux [219].

Les êtres humains sont exposés quotidiennement aux phtalates. Cette exposition est en grande partie due à l'utilisation généralisée de phtalates dans les plastiques. La production et l'utilisation mondiales de plastiques dépassent 150 millions de tonnes par an et la consommation annuelle de phtalates dépasse 6 à 8 millions de tonnes par an [220]. La production et la consommation de phtalates entraînent une exposition quotidienne de l'homme par ingestion orale, inhalation et contact dermique. En effet les phtalates sont liés de manière non-covalente aux matières plastiques, ce qui signifie qu'ils sont fréquemment lixivés de ces articles dans l'environnement et dans les produits que les êtres humains utilisent et consomment. Les voies d'exposition les plus courantes sont l'ingestion orale de produits alimentaires et l'utilisation de produits cosmétiques, mais des niveaux élevés de phtalates sont également présents dans la poussière domestique [221 222]. Sur la base de volumes de production importants, d'une utilisation répandue et d'une contamination de l'environnement, les données de bio surveillance suggèrent que près de 100 % de la population américaine est exposée quotidiennement aux phtalates [75 76 223]. De plus, les phtalates peuvent être largement métabolisés lors de leur absorption dans l'organisme, créant des métabolites potentiellement toxiques. Des études montrent que le DEHP et ses métabolites sont présents dans 90-100% des échantillons de liquide amniotique des fœtus du deuxième trimestre, dans les échantillons de sang de cordon des nouveau-nés, dans le lait maternel des mères allaitantes, et même dans le liquide folliculaire des ovaires humains [74,75,77,224]. Les niveaux de métabolites de phtalates sont les plus élevés chez les êtres humains exposés aux phtalates dans le cadre de leur profession ou de thérapies médicales qui nécessitent



**Le DEHP, un phtalate, est présent dans les dispositifs médicaux courants contenant des plastiques PVC tels que les tube, les poches à sang et à intraveineux, le matériel de dialyse, et est utilisé dans la fabrication des gants jetables et chirurgicaux.**

l'utilisation des intraveineuses, de poches de sang, et de médicaments oraux contenant des revêtements de phtalates [225-227].

### ***Les preuves qui montrent que les phtalates sont des PE***

La production et l'utilisation des phtalates sont un problème de santé publique car plusieurs phtalates ont été identifiés comme des PE [20 218]. Plus précisément, il a été démontré que les phtalates réduisent les niveaux de testostérone et d'œstrogènes et bloquent l'action des hormones thyroïdiennes [218.228.229]. De plus, les phtalates ont été identifiés comme des substances toxiques pour la reproduction [20 218 230]. Dans l'Union européenne, le DEHP, le DBP, le DIBP et le BBP sont classés comme toxiques pour la reproduction et substances très préoccupantes, et leur utilisation dans des produits nécessite une autorisation.

Chez les femmes, l'exposition chronique aux phtalates est associée à une diminution des taux de grossesse, à un taux élevé de fausses couches, à l'anémie, à la toxémie, à la prééclampsie, à une réduction du nombre de follicules, à la ménopause précoce et à des niveaux anormaux d'hormones

stéroïdes sexuelles (74 230-232). En outre, l'exposition aux phtalates a été liée à des complications de grossesse telles que l'anémie, la toxémie et la prééclampsie [233]. De plus, une étude indique un risque accru de stérilité chez les femmes exposées dans l'industrie du plastique [54].

Chez les hommes, l'exposition aux phtalates pendant le développement du fœtus a été associée à une réduction du nombre de spermatozoïdes, à une diminution de la qualité du sperme et à un risque accru d'hypospadias/cryptorchidie, collectivement appelés syndrome de dysgénésie testiculaire [234]. Quelques études montrent une association entre les niveaux de métabolites de phtalate chez les hommes travaillant dans l'industrie du plastique et la perturbation des œstrogènes, des niveaux de testostérone, la motilité des spermatozoïdes et du cancer des testicules [51-53].

Chez les animaux femelles de laboratoire, les phtalates réduisent les implantations, augmentent les ressources, diminuent le poids des fœtus de la progéniture, provoquent une croissance anormale du follicule ovarien, diminuent la santé des follicules et réduisent l'incidence de la grossesse [235 236]. De plus, l'exposition aux phtalates au cours du développement réduit la fertilité féminine de manière multigénérationnelle et transgénérationnelle. Chez les animaux de laboratoire mâles, l'exposition aux phtalates réduit le nombre de spermatozoïdes, diminue les niveaux de testostérone et augmente le pourcentage de spermatozoïdes anormaux [237].

Les phtalates ont également été identifiés comme les neurotoxiques [238]. L'exposition aux phtalates pendant la phase de développement/croissance affecte l'expression des gènes et des protéines dans l'hypothalamus et modifie l'expression des neurotransmetteurs de manière spécifique au sexe. De plus, l'exposition périnatale aux phtalates affecte les comportements sociaux et sociosexuels. Plus précisément, l'exposition périnatale fait que les rats mâles consacrent moins de temps aux jeux sociaux juvéniles et plus de temps au contact passif et que les femelles passent plus de temps seules. De même, l'exposition aux phtalates diminue les interactions sociales chez les souris [239].

L'exposition aux phtalates a également été associée à un risque accru de résistance à l'insuline et à d'autres facteurs de risque cardiométaboliques [240 241]. Par exemple, l'exposition aux phtalates a été associée à une pression artérielle élevée, à l'obésité et à des niveaux élevés de triglycérides [241]. De plus, l'exposition aux phtalates a été liée de manière persistante au diabète [242].



**Plusieurs études indiquent que les stabilisateurs UV de benzotriazole – des substances chimiques qui absorbent la lumière ultraviolette (UV) – interfèrent avec la fonction endocrinienne normale, entravant le développement normal et induisant des effets oestrogéniques.**

## **LES STABILISATEURS UV**

Les stabilisateurs UV sont utilisés pour protéger les produits tels que les matériaux de construction, les pièces automobiles, les cires et les peintures contre les rayons UV nocifs. Les stabilisateurs UV absorbent l'ensemble du rayonnement UV (UV-A et UV-B) de 280 à 400 nm. En plus de protéger certains produits contre la lumière UV, certains stabilisateurs UV sont utilisés comme inhibiteurs de corrosion et pour prévenir le brouillard. En outre, certains stabilisateurs UV sont utilisés comme stabilisateurs légers dans les plastiques.

Certains des stabilisateurs UV les plus courants incluent le benzotriazole et ses dérivés (UV-P, 1H-BT, UV-234, UV-326, UV-327, UV 328, UV-329, et UV-350). En 1999, la production annuelle de stabilisateurs UV benzotriazole était estimée à 9 000 tonnes par an [243 244]. En 2015, plusieurs stabilisateurs UV de benzotriazole (UV-320, UV0327, UV-328 et UV-350) ont été placés sur la Liste Candidat des Substances Très Préoccupantes par l'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA) en raison de leur nature persistante, bioaccumulative et toxique (<https://>

[www.echa.europa.eu/candidate-list-table](http://www.echa.europa.eu/candidate-list-table)). En 2018, l'ECHA a ajouté UV-328, UV-320, UV-327 et UV-350 à la Liste Autorisation, qui oblige les entreprises à demander l'autorisation de l'ECHA avant de continuer à utiliser les stabilisateurs (<https://www.echa.europa.eu/previous-recommendations>). Au Japon, l'UV-320 est réglementé en tant que substance chimique spécifiée de classe 1 en vertu de sa loi sur le contrôle des substances chimiques. Aux États-Unis, les UV-320, les UV-328 et les UV-329 ont été répertoriés comme produits chimiques préoccupants au niveau de l'État, mais ne figurent pas actuellement sur la liste des produits chimiques à examiner au niveau fédéral.

### ***Les preuves qui montrent que les stabilisateurs UV Benzotriazole sont des PE***

Plusieurs études indiquent que les stabilisateurs de benzotriazole interfèrent avec la fonction endocrinienne normale. Plus précisément, UV-234, UV-236, UV-329, et UV-P ont été montrés pour supprimer la fonction thyroïdienne et diminuer la fréquence cardiaque chez le poisson zèbre [245]. UV-P et 1HBT ont une activité antiandrogénique et les UV-P et UV-326 induisent la voie d'hydrocarbure d'aryl chez le poisson zèbre, ce qui est crucial pour le développement normal. L'interférence peut mener à la toxicité développementale induite par les produits chimiques [244]. En outre, UV-P et UV-328 ont une activité antiandrogénique dans les bioessais du métabolisme [246]. En outre, le benzotriazole induit des effets œstrogéniques chez les pétoncles mâles et femelles [243].

## **LES AUTRES PE PERTINENTS LIÉS AUX PLASTIQUES: TRICLOSAN, PCCC ET DIOXINE**

D'autres groupes de produits chimiques PE liés aux plastiques sont également préoccupants.

### ***Le triclosan***

Les plastiques peuvent contenir des agents antimicrobiens tels que le triclosan, qui est utilisé pour inhiber la dégradation des matériaux, réduire les odeurs et atténuer la décoloration. Des produits chimiques antimicrobiens ont été mis au point au milieu des années 1990 et, depuis lors, ils ont été incorporés dans de nombreux produits de consommation, y compris les plastiques. En 2015, la production mondiale de triclosan était estimée à 10,5 millions de livres [247]. Plusieurs études indiquent que le triclosan est un PE chez les poissons, les rongeurs et les êtres humains. De plus, l'exposition au triclosan est associée au développement du cancer et à une diminution de la fonction cardiovasculaire chez les rongeurs [247].

Il est également associé à un risque accru d'allergies et d'asthme ainsi qu'à une fécondité réduite chez les femmes [247].

### ***Les paraffines chlorées à chaîne courte (PCCC)***

Les plastiques peuvent également contenir des paraffines chlorées à chaîne courte (PCCC). Ces produits chimiques sont utilisés comme plastifiants dans le PVC et comme ignifugeants. Leur utilisation a été interdite par le règlement du Parlement Européen et du Conseil (n° 850/2004) car elles ne se dégradent pas dans l'environnement et sont toxiques pour les organismes aquatiques. Elles figurent également sur la liste de la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants en vue de leur élimination à l'échelle mondiale [248]. Cependant, une étude récente indique que certains produits de consommation contiennent encore des PCCC, probablement en raison d'une contamination par cette substance au cours de la fabrication ou de la livraison du produit. Une étude menée en avril 2017 portant sur les produits de consommation de 10 pays a montré que les PCCC étaient largement présentes dans les produits destinés aux enfants [249]. Bien que peu d'études aient porté sur les effets des PCCC sur la santé, elles peuvent provoquer des perturbations endocriniennes en raison de leur similarité structurelle avec d'autres PE.

### ***Les dioxines***

Les plastiques peuvent également contenir des impuretés ou libérer des substances toxiques telles que les dioxines, qui sont des polluants organochlorés persistants très toxiques. Un rapport récent en provenance de l'Indonésie, où les niveaux de dioxine détectés rivalisent avec ceux détectés dans certaines des zones les plus polluées de l'histoire de l'humanité a montré un lien évident entre l'importation et la combustion de déchets plastiques et la contamination de la chaîne alimentaire par les dioxines [250]. L'un des membres les plus toxiques de la famille des dioxines est la **2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD)**. La TCDD est un contaminant environnemental persistant produit par inadvertance comme sous-produit de la fabrication d'herbicides et de pesticides. La TCDD est également libérée lors du processus de blanchiment dans les usines de pâte à papier et de papiers, et lors de la combustion des déchets solides municipaux, y compris les plastiques. Les dioxines, dont la TCDD, ont une longue demi-vie dans l'environnement, s'accumulent dans la chaîne alimentaire, et peuvent être trouvées dans les tissus adipeux, le sérum sanguin, le lait maternel et le liquide folliculaire des ovaires. Des études menées sur les populations humaines accidentellement exposées à des niveaux élevés de TCDD, et des études contrôlées utilisant divers modèles animaux exposés à la TCDD, ont montré qu'il s'agit



## **LES DIOXINES, LE PFOS ET AUTRES PRODUITS CHIMIQUES INTERDITS EMPOISONNENT LES CHAINES ALIMENTAIRES**

Des produits chimiques extrêmement toxiques, présentant de graves risques pour la santé humaine, ont été trouvés en concentrations dangereuses dans les œufs de poules élevés en liberté dans les communautés indonésiennes et dans d'autres endroits où les déchets plastiques s'accumulent et où les gens brûlent des plastiques pour se chauffer. Les concentrations élevées de dioxine sont similaires aux niveaux observés dans les œufs collectés près du point chaud de l'agent Orange à Bien Hoa, au Vietnam, considéré comme l'un des endroits les plus contaminés par les dioxines au monde.

De nombreuses études ont établi un lien entre les substances chimiques présentes dans les œufs et une série d'effets sur la santé. L'exposition aux dioxines est liée à diverses maladies graves chez l'homme, notamment les maladies cardiovasculaires, le cancer, le diabète et l'endométriose. Les produits chimiques ignifuges, les PCCC et les PBDE perturbent la fonction endocrinienne et ont des effets négatifs sur la santé reproductive. Le PFOS cause des dommages au système reproducteur et immunitaire, et des documents internes de



l'entreprise indiquent que les fabricants connaissaient sa toxicité depuis des décennies, mais qu'ils ont continué à le fabriquer. Les déchets électroniques, le papier contaminé par des matières plastiques et d'autres déchets sont largement importés d'Australie, du Canada, d'Irlande, d'Italie, de Nouvelle-Zélande, du Royaume-Uni et des États-Unis. Les déchets qui ne peuvent pas être recyclés sont souvent réduits par la combustion à ciel ouvert en cendres toxiques qui contaminent l'agriculture et se déversent dans les rivières, les lacs et les océans [286].



**Les dioxines sont créées et libérées lors de la combustion des déchets solides municipaux, y compris les plastiques.**

d'un PE puissant [251, 252]. L'exposition à la TCDD a été liée à un retard de la puberté et à un début précoce de la ménopause chez les femmes [253, 254]. De même, les expositions aux TCDD entraînent une puberté précoce, des cycles œstraux irréguliers, une ovulation réduite ou bloquée, une diminution des niveaux d'œstradiol circulant et une sénescence reproductive précoce chez les rongeurs femelles [251, 252, 255].

## LES MÉTAUX TOXIQUES CONTENUS DANS LES PLASTIQUES

### *Le plomb et le cadmium*

Le plomb et le cadmium sont des métaux dont la taille et la charge atomiques sont comparables et qui, par conséquent, ont des fonctions et des effets biologiques similaires. Ce sont des éléments naturels présents dans la croûte terrestre, ce qui les rend omniprésents dans la nature. Dans les plastiques, le plomb, le cadmium et leurs composés sont utilisés comme pigments, stabilisateurs et catalyseurs. Le plomb et le cadmium se retrouvent dans divers produits en plastique, notamment les chaussures et les produits de salle de bains en plastique, les tapis de sol, les jouets en plastique et électroniques, les emballages en PVC souple pour les jouets, les sièges de voiture et les boîtiers pour les appareils électroniques grand public comme les téléviseurs et les ordinateurs portables [62]. L'utilisation généralisée du plomb et du cadmium dans les applications industrielles a entraîné une augmentation de la pollution de l'environnement. Les principales sources de contamination de l'environnement sont l'exploitation minière, la fusion, la fabrication et le recyclage des batteries.

Seule une petite fraction du plomb et du cadmium ingérés est absorbée par l'intestin, mais l'absorption est nettement plus élevée chez les enfants que chez les adultes [256, 257]. Ces deux métaux ont de longues demi-vies qui vont de quelques années dans le sang à des décennies dans les tissus, ce qui signifie qu'ils sont bioaccumulables. Une fois que le plomb et le cadmium pénètrent dans l'organisme, ils sont liés par des protéines de la métallothionéine et transportés vers les tissus. Le plomb fait concurrence au calcium et s'accumule dans les os, le foie et les reins, tandis que le cadmium s'accumule principalement dans le foie et les reins. Ces deux métaux s'accumulent également dans d'autres tissus, et les niveaux diffèrent avec l'âge. Par exemple, le cadmium s'accumule dans les ovaires humains [258]. Son absorption est également favorisée par des carences en minéraux, car le cadmium et le plomb sont en concurrence pour les mêmes protéines transporteuses de métaux, comme le fer. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), « la carence en fer est le trouble nutritionnel le plus courant et le plus répandu dans le monde », on estime que 30 % de



**Les métaux sont utilisés dans les plastiques comme stabilisateurs, catalyseurs ou pigments. Beaucoup de ces composés sont connus pour être nocifs pour la santé ou pour augmenter le risque de maladie.**

la population mondiale est anémique et que les femmes en âge de procréer sont particulièrement touchées ([www.who.int/nutrition/topics/ida/en/](http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/)).

Le plomb et le cadmium sont des métaux toxiques et des contaminants omniprésents dans l'environnement. L'exposition au plomb est fortement associée à la neurotoxicité pendant la phase de développement/croissance. Il n'existe aucune concentration de plomb dans le sang qui soit sûre pour les enfants ou pour les dysfonctionnements rénaux et les effets cardiovasculaires chez les adultes [257, 259, 260]. Les effets néfastes de l'exposition au cadmium comprennent la néphrotoxicité et la déminéralisation des os [256, 260, 261]. L'Autorité Européenne de la Sécurité des Aliments (EFSA) a réalisé une évaluation approfondie des risques liés à l'exposition au plomb et au cadmium, et a conclu que des effets néfastes sur la santé peuvent se produire en raison de l'exposition au plomb et au cadmium [256, 257].

L'exposition au plomb et au cadmium peut également provoquer un cancer. Sur la base d'études menées sur les êtres humains et les animaux, le Centre international de recherche sur le cancer a classé les composés inorganiques du plomb comme probablement cancérigènes pour l'homme

en raison de leur association avec un risque accru de cancers du poumon, de l'estomac et du cerveau (gliomes), et le cadmium comme cancérogènes pour l'homme en raison de son associations avec un risque accru de cancers du poumon, de la prostate et du rein [259 261].

### ***Les preuves qui montrent que le plomb et le cadmium sont des PE***

Bien que la plupart des connaissances sur le plomb et le cadmium se concentrent sur leurs propriétés en tant que métaux toxiques, le plomb et le cadmium à faibles doses peuvent également perturber le système endocrinien et sont donc des PE [262]. En particulier, de faibles doses de cadmium peuvent agir comme un imitateur d'œstrogènes chez les rongeurs et les lignées cellulaires [262]. Les effets œstrogéniques du cadmium au niveau moléculaire sont susceptibles de résulter de la perturbation de multiples voies de signalisation hormonale, notamment les stéroïdes sexuels et le facteur de croissance épidermique [262-264]. Comparativement au cadmium, les propriétés PE du plomb ont été moins étudiées. Cependant, il a été également signalé que le plomb est un œstrogène faible [265].

En accord avec la perturbation signalée de la signalisation hormonale, le cadmium et le plomb sont associés à des niveaux hormonaux et à un développement reproductif anormaux, ainsi qu'à une faible fertilité / infertilité chez l'homme. Ces deux métaux sont également associés à un risque accru de cancer du sein et de la prostate, qui sont tous deux hormono-dépendants [259 261 266]. Les concentrations de plomb dans la circulation sont associées à un retard de la puberté chez les filles [267 268] et même chez les garçons dans certaines études [269]. Le plomb est également associé à une ménopause précoce [270,271], ce qui suggère que l'exposition au plomb peut réduire la durée de vie reproductive de la femme. Chez les hommes, les niveaux de plomb et de cadmium dans le sang sont associés de manière significative à la mauvaise qualité du sperme [272]. Chez les femmes en âge de procréer, le plomb et le cadmium sont associés à une altération significative du profil hormonal du sérum pendant les cycles menstruels naturels [273]. Les concentrations de plomb et de cadmium dans le sang sont associées à un allongement de la durée de la grossesse chez les couples qui s'efforcent activement d'avoir une grossesse [274]. Les effets des métaux sur la fertilité ont également été étudiés avec l'aide de couples infertiles essayant de concevoir à l'aide de la fécondation in vitro. Bien que les résultats soient mitigés, plusieurs études suggèrent qu'un taux de plomb plus élevé dans le sérum/sang ou le liquide folliculaire prédit des chances de succès plus faibles dans les traitements. [275-278].

## ***L'étain et le chrome***

L'étain, le chrome et leurs composés sont des exemples d'autres métaux toxiques utilisés dans la fabrication des plastiques [279 280]. L'étain et ses composés sont utilisés comme stabilisateurs thermiques, en particulier dans le PVC, tandis que le chrome et ses composés sont typiquement utilisés comme pigments et catalyseurs dans le PVC, le PE et le PP. Les composés de l'étain et du chrome sont des substances dangereuses connues et leur utilisation est problématique dans la phase de recyclage du cycle de vie des plastiques, car ils présentent des risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement.

Les organostanniques sont des composés de l'étain qui ont jusqu'à quatre groupes organiques attachés à un atome d'étain. Les organostanniques des plastiques contiennent généralement un ou deux groupes, appelés respectivement composés d'étain mono- ou diorganique. La toxicité des composés mono- et diorganique de l'étain dépend de leur composition en groupes organiques. Par exemple, le dibutyltine est plus toxique que le dioctylétain, mais les deux peuvent avoir des effets néfastes sur le système immunitaire. De plus, le dibutylétain est corrosif, mutagène et toxique pour [281 282]. Les composés organostanniques s'accumulent dans les sédiments marins, se bioamplifient dans la chaîne alimentaire et sont donc considérés comme dangereux pour l'environnement.



**La pollution plastique observée sur la plage à Conakry, en Guinée.** Photo Ibrahima Sory Sylla, Carbone Guinée

## 5. RÉSUMÉ

La production mondiale de plastiques en 2017 était de près de 350 millions de tonnes métriques et devrait passer à 1,1 milliard de tonnes d'ici 2050. De nombreux produits chimiques potentiellement dangereux sont utilisés lors de la production des plastiques, soit comme éléments de base de la matière plastique elle-même, soit comme additifs pour lui conférer certaines propriétés telles que la couleur ou la flexibilité. Des substances chimiques dangereuses peuvent également être présentes dans les plastiques en raison de la contamination pendant la production, comme les monomères de styrène, ou formées pendant le recyclage, comme les dioxines. Ces produits chimiques peuvent s'infiltrer dans les aliments, l'eau et l'environnement. Les microplastiques sont des contaminants de l'environnement très répandus aujourd'hui, qui contiennent des produits chimiques dangereux mais qui peuvent aussi adsorber, amplifier et répandre des contaminants environnementaux tels que les PCB. Les produits chimiques dangereux dans les plastiques sont une source de préoccupation car de nombreux produits chimiques qui s'échappent des plastiques sont des PE. Ces PE comprennent les bisphénols, les éthoxylates d'alkylphénol, les composés perfluorés, les ignifugeants bromés, les phtalates, les stabilisateurs UV et les métaux. La lixiviation de ces PE à partir des plastiques est préoccupante car il a été démontré qu'ils provoquent des anomalies des fonctions reproductrices, métaboliques, thyroïdiennes, immunitaires et neurologiques. Cette situation a amené de nombreuses sociétés scientifiques internationales, telles que l'Endocrine Society, et des organisations de santé à se pencher sur la question et a contribué à l'adoption de mesures scientifiques en faveur des PE par de nombreuses parties prenantes, notamment certains gouvernements, détaillants et fabricants. Toutefois, des efforts supplémentaires sont nécessaires pour protéger les personnes et l'environnement contre les PE potentiellement nocifs contenus dans les plastiques. Tous les pays n'examinent pas et ne réglementent pas de nombreux PE connus ou potentiels et de nombreux composés doivent encore être testés pour déterminer l'activité des PE et leur impact sur la santé.

# REFERENCES

1. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2009;30(4):293-342.
2. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews*. 2015;36(6):E1-E150.
3. Exposure to Toxic Environmental Agents. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Health Care for Underserved Women; American Society for Reproductive Medicine Practice Committee; The University of California, San Francisco Program on Reproductive Health and the Environment; 2012
4. Di Renzo GC, Conry JA, Blake J, DeFrancesco MS, DeNicola N, Martin JN, Jr., McCue KA, Richmond D, Shah A, Sutton P, Woodruff TJ, van der Poel SZ, Giudice LC. International Federation of Gynecology and Obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2015;131(3):219-225.
5. Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP, DiGangi J, Bellanger M, Hauser R, Legler J, Skakkebaek NE, Heindel JJ. Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European union. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(4):1245-1255.
6. Rijk I, van Duursen M, van den Berg M. Health cost that may be associated with Endocrine Disrupting Chemical. Universiteit Utrecht Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Toxicology Division; 2016.
7. Attina TM, Hauser R, Sathyanarayana S, Hunt PA, Bourguignon JP, Myers JP, DiGangi J, Zoeller RT, Trasande L. Exposure to endocrine-disrupting chemicals in the USA: a population-based disease burden and cost analysis. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016;4(12):996-1003.
8. World Health Organization. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals. Geneva: International Programme on Chemical Safety.; 2012.
9. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, Woodruff TJ, Vom Saal FS. Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*. 2012;153:4097-4110.
10. Wang ZY, Walker GW, Muir DCG, Nagatani-Yoshida K. Toward a Global Understanding of Chemical Pollution: A First Comprehensive Analysis of National and Regional Chemical Inventories. *Environ Sci Technol*. 2020;54(5):2575-2584.
11. Frye CA, Bo E, Calamandrei G, Calza L, Dessi-Fulgheri F, Fernandez M, Fusani L, Kah O, Kajta M, Le Page Y, Patisaul HB, Venerosi A, Wojtowicz AK, Panzica GC. Endocrine disruptors: a review of some sources, effects, and mechanisms of actions on behaviour and neuroendocrine systems. *J Neuroendocrinol*. 2012;24(1):144-159.
12. McLachlan JA. Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals. *Endocrine Reviews*. 2001;22:319-341.
13. Godfray H CJ, Stephens AEA, Jepson PD, Jobling S, Johnson AC, Matthiessen P, Sumpter JP, Tyler CR, McLean AR. A restatement of the natural science evidence base on the effects of endocrine disrupting chemicals on wildlife. *Proc Biol Sci*. 2019;286(1897):20182416.
14. Colborn T, Dumanoski D, Myers JP. Our stolen future : are we threatening our fertility, intelligence, and survival? : a scientific detective story. New York: Dutton.



15. Zhang X, Liu W, Wang J, Tian H, Wang W, Ru S. Quantitative analysis of in-vivo responses of reproductive and thyroid endpoints in male goldfish exposed to monocrotophos pesticide. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2018;211:41-47.
16. Zhang X, Tian H, Wang W, Ru S. Exposure to monocrotophos pesticide causes disruption of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in adult male goldfish (*Carassius auratus*). *Gen Comp Endocrinol*. 2013;193:158-166.
17. Rao RP, Kaliwal BB. Monocrotophos induced dysfunction on estrous cycle and follicular development in mice. *Ind Health*. 2002;40(3):237-244.
18. Tian YH, Baek JH, Lee SY, Jang CG. Prenatal and postnatal exposure to bisphenol a induces anxiety-like behaviors and cognitive deficits in mice. *Synapse*. 2010;64(6):432-439.
19. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*. 1971;284:878-881.
20. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine reviews*. 2015;36(6):E1-e150.
21. Bergman Å, Rüegg J, Drakvik E, Consortium EDCM. Report: Final Technical Report of EDC-MixRisk.18.
22. Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC, Thomas S, Thomas BF, Hassold TJ. Bisphenol a exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Current biology : CB*. 2003;13(7):546-553.
23. Skakkebaek NE. Endocrine disrupters and testicular dysgenesis syndrome. *Horm Res*. 2002;57 Suppl 2:43.
24. Champion S, Catlin N, Heger N, McDonnell EV, Pacheco SE, Saffarini C, Sandrof MA, Boekelheide K. Male reprotoxicity and endocrine disruption. *Exp Suppl*. 2012;101:315-360.
25. Levine H, Jorgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, Pinotti R, Swan SH. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Human Reproduction Update*. 2017;23(6):646-659.
26. Walker DM, Gore AC. Epigenetic impacts of endocrine disruptors in the brain. *Front Neuroendocrinol*. 2017;44:1-26.
27. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science (New York, NY)*. 2005;308(5727):1466-1469.
28. Walker DM, Gore AC. Transgenerational neuroendocrine disruption of reproduction. *Nature reviews Endocrinology*. 2011;7(4):197-207.
29. Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLoS one*. 2013;8(1):e55387.
30. Rattan S, Brehm E, Gao L, Flaws JA. Di(2-ethylhexyl) phthalate exposure during prenatal development causes adverse transgenerational effects on female fertility in mice. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2018.
31. Fingerhut M, Nelson DI, Driscoll T, Concha-Barrientos M, Steenland K, Punnett L, Pruss-Ustun A, Leigh J, Corvalan C, Eijkemans G, Takala J. The contribution of occupational risks to the global burden of disease: summary and next steps. *Med Lav*. 2006;97(2):313-321.
32. World Health Organization. Preventing disease through healthy environments - towards an estimate of the environmental burden of disease. Geneva: World Health Organization.; 2006.
33. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, Visser S, Kogan MD. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics*. 2011;127(6):1034-1042.
34. Zablotsky B. Estimated Prevalence of Children With Diagnosed Developmental Disabilities in the United States, 2014-2016. 2017(291):8.

35. Global chemicals outlook: Towards the sound management of chemicals. Geneva, Switzerland: United Nations Environment Programme and the World Health Organization; 2013.
36. Global chemicals outlook: Towards the sound management of chemicals. Geneva, Switzerland: United Nations Environment Programme and the World Health Organization.
37. Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM, Schisterman EF, Maisog J, Kannan K. Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertil Steril*. 2014;In Press.
38. Gerona RR, Woodruff TJ, Dickenson CA, Pan J, Schwartz JM, Sen S, Friesen MW, Fujimoto VY, Hunt PA. Bisphenol-A (BPA), BPA glucuronide, and BPA sulfate in midgestation umbilical cord serum in a northern and central California population. *Environ Sci Technol*. 2013;47(21):12477-12485.
39. Skakkebaek NE, Toppari J, Soder O, Gordon CM, Divall S, Draznin M. The exposure of fetuses and children to endocrine disrupting chemicals: a European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) call to action statement. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(10):3056-3058.
40. Mamsen LS, Bjorvang RD, Mucs D, Vinnars MT, Papadogiannakis N, Lindh CH, Andersen CY, Damdimopoulou P. Concentrations of perfluoroalkyl substances (PFASs) in human embryonic and fetal organs from first, second, and third trimester pregnancies. *Environment international*. 2019;124:482-492.
41. Gore AC, Crews D, Doan LL, Merrill ML, Patisaul H, Zota A. Introduction To Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs).76.
42. DeWitt JC, Germolec DR, Luebke RW, Johnson VJ. Associating Changes in the Immune System with Clinical Diseases for Interpretation in Risk Assessment. *Curr Protoc Toxicol*. 2016;67:18 11 11-18 11 22.
43. Rebuli ME, Gibson P, Rhodes CL, Cushing BS, Patisaul HB. Sex differences in microglial colonization and vulnerabilities to endocrine disruption in the social brain. *Gen Comp Endocrinol*. 2016;238:39-46.
44. Ferraz da Silva I, Freitas-Lima LC, Graceli JB, Rodrigues LCM. Organotins in Neuronal Damage, Brain Function, and Behavior: A Short Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:366.
45. Bell MR, Dryden A, Will R, Gore AC. Sex differences in effects of gestational polychlorinated biphenyl exposure on hypothalamic neuroimmune and neuromodulator systems in neonatal rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018;353:55-66.
46. Bilbo SD, Block CL, Bolton JL, Hanamsagar R, Tran PK. Beyond infection - Maternal immune activation by environmental factors, microglial development, and relevance for autism spectrum disorders. *Experimental neurology*. 2018;299(Pt A):241-251.
47. PlasticsEurope, EPRO. Plastics - the facts 2018. An analysis of European plastics production, demand and waste data. 2018.
48. Rochman CM, Brookson C, Bikker J, Djuric N, Earn A, Bucci K, Athey S, Huntington A, McIlwraith H, Munno K, De Frond H, Kolomijeca A, Erdle L, Grbic J, Bayoumi M, Borrelle SB, Wu T, Santoro S, Werbowski LM, Zhu X, Giles RK, Hamilton BM, Thaysen C, Kaura A, Klasios N, Ead L, Kim J, Sherlock C, Ho A, Hung C. Rethinking microplastics as a diverse contaminant suite. *Environ Toxicol Chem*. 2019;38(4):703-711.
49. Corradini F, Meza P, Eguiluz R, Casado F, Huerta-Lwanga E, Geissen V. Evidence of microplastic accumulation in agricultural soils from sewage sludge disposal. *The Science of the total environment*. 2019;671:411-420.
50. de Souza Machado AA, Lau CW, Kloas W, Bergmann J, Bachelier JB, Faltin E, Becker R, Gorlich AS, Rillig MC. Microplastics Can Change Soil Properties and Affect Plant Performance. *Environ Sci Technol*. 2019;53(10):6044-6052.
51. Kanhai DK, Gardfeldt K, Lyashevskaya O, Hasselov M, Thompson RC, O'Connor I. Microplastics in sub-surface waters of the Arctic Central Basin. *Marine pollution bulletin*. 2018;130:8-18.

52. Ambrosini R, Azzoni RS, Pittino F, Diolaiuti G, Franzetti A, Parolini M. First evidence of microplastic contamination in the supraglacial debris of an alpine glacier. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2019;253:297-301.
53. Peng G, Bellerby R, Zhang F, Sun X, Li D. The ocean's ultimate trashcan: Hadal trenches as major depositories for plastic pollution. *Water research*. 2020;168:115121.
54. Eriksen M, Lebreton LC, Carson HS, Thiel M, Moore CJ, Borroero JC, Galgani F, Ryan PG, Reisser J. Plastic Pollution in the World's Oceans: More than 5 Trillion Plastic Pieces Weighing over 250,000 Tons Afloat at Sea. *PLoS one*. 2014;9(12):e111913.
55. Lindeque PK, Cole M, Coppock RL, Lewis CN, Miller RZ, Watts AJR, Wilson-McNeal A, Wright SL, Galloway TS. Are we underestimating microplastic abundance in the marine environment? A comparison of microplastic capture with nets of different mesh-size. *Environmental Pollution*. 2020:114721.
56. PlasticsEurope. Bio-based and biodegradable plastics. In: PlasticsEurope, ed2018.
57. Forum WE. The new plastics economy -rethinking the future of plastics. 2016.
58. Karlsson TM, Arneborg L, Brostrom G, Almroth BC, Gipperth L, Hasselov M. The unaccountability case of plastic pellet pollution. *Marine pollution bulletin*. 2018;129(1):52-60.
59. Waring RH, Harris RM, Mitchell SC. Plastic contamination of the food chain: A threat to human health? *Maturitas*. 2018;115:64-68.
60. Improving Plastics Management: Trends, policy responses, and the role of international co-operation and trade. 2018.
61. Hahladakis JN, Velis CA, Weber R, Iacovidou E, Purnell P. An overview of chemical additives present in plastics: Migration, release, fate and environmental impact during their use, disposal and recycling. *J Hazard Mater*. 2018;344:179-199.
62. Stenmarck Å, Belleza EL, Fråne A, Busch N, Larsen Å, Wahlström M. Hazardous substances in plastics -ways to increase recycling. In: Ministers NCo, ed. *TemaNord2017*.
63. Groh KJ, Backhaus T, Carney-Almroth B, Geueke B, Inostroza PA, Lennquist A, Leslie HA, Maffini M, Slunge D, Trasande L, Warhurst AM, Muncke J. Overview of known plastic packaging-associated chemicals and their hazards. *The Science of the total environment*. 2019;651(Pt 2):3253-3268.
64. Ziccardi LM, Edgington A, Hentz K, Kulacki KJ, Kane Driscoll S. Microplastics as vectors for bioaccumulation of hydrophobic organic chemicals in the marine environment: A state-of-the-science review. *Environ Toxicol Chem*. 2016;35(7):1667-1676.
65. Koch HM, Preuss R, Angerer J. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): human metabolism and internal exposure-- an update and latest results. *International journal of andrology*. 2006;29(1):155-165; discussion 181-155.
66. Rochman CM, Hoh E, Kurobe T, Teh SJ. Ingested plastic transfers hazardous chemicals to fish and induces hepatic stress. *Scientific Reports*. 2013;3.
67. Wright SL, Kelly FJ. Plastic and Human Health: A Micro Issue? *Environ Sci Technol*. 2017;51(12):6634-6647.
68. Zuccarello P, Ferrante M, Cristaldi A, Copat C, Grasso A, Sangregorio D, Fiore M, Oliveri Conti G. Exposure to microplastics (<10µm) associated to plastic bottles mineral water consumption: The first quantitative study. *Water research*. 2019;157:365-371.
69. Petrovicova I, Kolena B, Sidlovska M, Pilka T, Wimmerova S, Trnovec T. Occupational exposure to phthalates in relation to gender, consumer practices and body composition. *Environmental science and pollution research international*. 2016;23(23):24125-24134.
70. Dehghani S, Moore F, Akhbarzadeh R. Microplastic pollution in deposited urban dust, Tehran metropolis, Iran. *Environmental science and pollution research international*. 2017;24(25):20360-20371.

71. Kuang J, Abdallah MA, Harrad S. Brominated flame retardants in black plastic kitchen utensils: Concentrations and human exposure implications. *The Science of the total environment*. 2018;610-611:1138-1146.
72. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2007;24(2):139-177.
73. Koo HJ, Lee BM. Human monitoring of phthalates and risk assessment. *Journal of toxicology and environmental health Part A*. 2005;68(16):1379-1392.
74. Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J. Phthalates: toxicology and exposure. *International journal of hygiene and environmental health*. 2007;210(5):623-634.
75. Silva MJ, Barr DB, Reidy JA, Malek NA, Hodge CC, Caudill SP, Brock JW, Needham LL, Calafat AM. Urinary levels of seven phthalate metabolites in the U.S. population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000. *Environmental health perspectives*. 2004;112(3):331-338.
76. Hogberg J, Hanberg A, Berglund M, Skerfving S, Remberger M, Calafat AM, Filipsson AF, Jansson B, Johansson N, Appelgren M, Hakansson H. Phthalate diesters and their metabolites in human breast milk, blood or serum, and urine as biomarkers of exposure in vulnerable populations. *Environmental health perspectives*. 2008;116(3):334-339.
77. Marsee K, Woodruff TJ, Axelrad DA, Calafat AM, Swan SH. Estimated daily phthalate exposures in a population of mothers of male infants exhibiting reduced anogenital distance. *Environmental health perspectives*. 2006;114(6):805-809.
78. Erythropel HC, Maric M, Nicell JA, Leask RL, Yargeau V. Leaching of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) from plastic containers and the question of human exposure. *Applied microbiology and biotechnology*. 2014;98(24):9967-9981.
79. Onundi Y, Drake BA, Malecky RT, DeNardo MA, Mills MR, Kundu S, Ryabov AD, Beach ES, Horwitz CP, Simonich MT, Truong L, Tanguay RL, Wright LJ, Singhal N, Collins TJ. A multidisciplinary investigation of the technical and environmental performances of TAML/peroxide elimination of Bisphenol A compounds from water. *Green Chemistry*. 2017.
80. Liao C, Liu F, Kannan K. Bisphenol s, a new bisphenol analogue, in paper products and currency bills and its association with bisphenol a residues. *Environ Sci Technol*. 2012;46(12):6515-6522.
81. Liao C, Kannan K. Concentrations and profiles of bisphenol a and other bisphenol analogues in foodstuffs from the United States and their implications for human exposure. *J Agric Food Chem*. 2013;61(19):4655-4662.
82. US EPA. Risk management for bisphenol A (BPA). *Assessing and managing chemicals under TSCA*. <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/risk-management-bisphenol-bpa2019>.
83. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology*. 2007;24:139 - 177.
84. Schecter A, Malik N, Haffner D, Smith S, Harris TR, Paepke O, Birnbaum L. Bisphenol A (BPA) in U.S. food. *Environ Sci Technol*. 2010;44(24):9425-9430.
85. Xue J, Liu W, Kannan K. Bisphenols, Benzophenones, and Bisphenol A Diglycidyl Ethers in Textiles and Infant Clothing. *Environ Sci Technol*. 2017;51(9):5279-5286.
86. Hormann AM, Vom Saal FS, Nagel SC, Stahlhut RW, Moyer CL, Ellersieck MR, Welshons WV, Toutain PL, Taylor JA. Holding thermal receipt paper and eating food after using hand sanitizer results in high serum bioactive and urine total levels of bisphenol A (BPA). *PLoS one*. 2014;9(10):e110509.
87. Bernier MR, Vandenberg LN. Handling of thermal paper: Implications for dermal exposure to bisphenol A and its alternatives. *PLoS one*. 2017;12(6):e0178449.
88. Liao C, Liu F, Guo Y, Moon HB, Nakata H, Wu Q, Kannan K. Occurrence of eight bisphenol analogues in indoor dust from the United States and several Asian countries: implications for human exposure. *Environ Sci Technol*. 2012;46(16):9138-9145.

89. Vandenberg LN. Exposure to bisphenol A in Canada: invoking the precautionary principle. *CMAJ*. 2011;online Feb 22:doi:10.1503/cmaj.101408.
90. Sathyanarayana S, Alcedo G, Saelens BE, Zhou C, Dills RL, Yu J, Lanphear B. Unexpected results in a randomized dietary trial to reduce phthalate and bisphenol A exposures. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2013.
91. Carwile JL, Ye X, Zhou X, Calafat AM, Michels KB. Canned soup consumption and urinary bisphenol A: a randomized crossover trial. *JAMA*. 2011;306(20):2218-2220.
92. Carwile JL, Luu HT, Bassett LS, Driscoll DA, Yuan C, Chang JY, Ye X, Calafat AM, Michels KB. Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environmental health perspectives*. 2009;117(9):1368-1372.
93. Vandenberg LN, Hunt PA, Myers JP, Vom Saal FS. Human exposures to bisphenol A: mismatches between data and assumptions. *Rev Environ Health*. 2013;28(1):37-58.
94. Rudel RA, Gray JM, Engel CL, Rawsthorne TW, Dodson RE, Ackerman JM, Rizzo J, Nudelman JL, Brody JG. Food packaging and bisphenol A and bis(2-ethylhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention. *Environmental health perspectives*. 2011;119(7):914-920.
95. Stahlhut RW, Welshons WV, Swan SH. Bisphenol A data in NHANES suggest longer than expected half-life, substantial nonfood exposure, or both. *Environmental health perspectives*. 2009;117(5):784-789.
96. Staub C. EPA: US plastics recycling rate declines. *Plastics Recycling Update: A Resource Recycling, Inc. Publication*. <https://resource-recycling.com/plastics/2018/08/01/epa-u-s-plastics-recycling-rate-declines/2018>.
97. Masoner JR, Kolpin DW, Furlong ET, Cozzarelli IM, Gray JL. Landfill leachate as a mirror of today's disposable society: Pharmaceuticals and other contaminants of emerging concern in final leachate from landfills in the conterminous United States. *Environ Toxicol Chem*. 2016;35(4):906-918.
98. Bexfield LM, Toccalino PL, Belitz K, Foreman WT, Furlong ET. Hormones and Pharmaceuticals in Groundwater Used As a Source of Drinking Water Across the United States. *Environ Sci Technol*. 2019;53(6):2950-2960.
99. Petrie B, Lopardo L, Proctor K, Youdan J, Barden R, Kasprzyk-Hordern B. Assessment of bisphenol-A in the urban water cycle. *The Science of the total environment*. 2019;650(Pt 1):900-907.
100. Chiu JMY, Po BHK, Degger M, Tse A, Liu W, Zheng G, Zhao DM, Xu D, Richardson B, Wu RSS. Contamination and risk implications of endocrine disrupting chemicals along the coastline of China: A systematic study using mussels and semipermeable membrane devices. *The Science of the total environment*. 2018;624:1298-1307.
101. Salgueiro-Gonzalez N, Campillo JA, Vinas L, Beiras R, Lopez-Mahia P, Muniategui-Lorenzo S. Occurrence of selected endocrine disrupting compounds in Iberian coastal areas and assessment of the environmental risk. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2019;249:767-775.
102. Dodds EC, Lawson W. Synthetic estrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature*. 1936;137:996.
103. Krimsky S. Hormonal chaos: the scientific and social origins of the environmental endocrine hypothesis. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.
104. Nadal A, Fuentes E, Ripoll C, Villar-Pazos S, Castellano-Munoz M, Soriano S, Martinez-Pinna J, Quesada I, Alonso-Magdalena P. Extracellular-initiated estrogenic actions of endocrine disrupting chemicals: Is there toxicology beyond paracelsus? *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2018;176:16-22.
105. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, Toppari J, Zoeller RT. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*. 2015;36(6):E1-150.
106. Soriano S, Alonso-Magdalena P, Garcia-Arevalo M, Novias A, Muhammed SJ, Salehi A, Gustafsson JA, Quesada I, Nadal A. Rapid insulinotropic action of low doses of bisphenol-A on mouse and human islets of Langerhans: role of estrogen receptor beta. *PLoS one*. 2012;7(2):e31109.

107. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocrine Reviews*. 2009;30(1):75-95.
108. European Chemicals Agency (ECHA). Hot topics: Bisphenol A. Vol Accessed 19 June 2019. <https://echa.europa.eu/hot-topics/bisphenol-a2018>.
109. Vandenberg LN, Ehrlich S, Belcher SM, Ben-Jonathan N, Dolinoy DC, Hugo ER, Hunt PA, Newbold RR, Rubin BS, Salli KS, Soto AM, Wang H-S, vom Saal FS. Low dose effects of Bisphenol A: An integrated review of in vitro, laboratory animal and epidemiology studies. *Endocrine Disruptors*. 2013;1:e26490.
110. Cao J, Rebuli ME, Rogers J, Todd KL, Leyrer SM, Ferguson SA, Patisaul HB. Prenatal bisphenol A exposure alters sex-specific estrogen receptor expression in the neonatal rat hypothalamus and amygdala. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2013;133(1):157-173.
111. Munoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology*. 2005;146(9):4138-4147.
112. Markey CM, Wadia PR, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Long-term effects of fetal exposure to low doses of the xenoestrogen bisphenol-A in the female mouse genital tract. *Biology of Reproduction*. 2005;72(6):1344-1351.
113. Wadia PR, Vandenberg LN, Schaeberle CM, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Perinatal bisphenol A exposure increases estrogen sensitivity of the mammary gland in diverse mouse strains. *Environmental health perspectives*. 2007;115(4):592-598.
114. Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prins GS. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Research*. 2006;66(11):5624-5632.
115. Lamartiniere CA, Jenkins S, Betancourt AM, Wang J, Russo J. Exposure to the Endocrine Disruptor Bisphenol A Alters Susceptibility for Mammary Cancer. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2011;5(2):45-52.
116. Jenkins S, Raghuraman N, Eltoum I, Carpenter M, Russo J, Lamartiniere CA. Oral exposure to bisphenol A increases dimethylbenzanthracene-induced mammary cancer in rats. *Environmental health perspectives*. 2009;117(6):910-915.
117. Heindel JJ, Blumberg B, Cave M, Machtinger R, Mantovani A, Mendez MA, Nadal A, Palanza P, Panzica G, Sargis R, Vandenberg LN, Vom Saal F. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2017;68:3-33.
118. Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2013;42:132-155.
119. Braun JM. Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nature reviews Endocrinology*. 2017;13(3):161-173.
120. Ejaredar M, Lee Y, Roberts DJ, Sauve R, Dewey D. Bisphenol A exposure and children's behavior: A systematic review. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2017;27(2):175-183.
121. Peretz J, Vrooman L, Ricke WA, Hunt PA, Ehrlich S, Hauser R, Padmanabhan V, Taylor HS, Swan SH, VandeVoort CA, Flaws JA. Bisphenol A and Reproductive Health: Update of Experimental and Human Evidence, 2007-2013. *Environmental health perspectives*. 2014.
122. Hoepner LA, Whyatt RM, Widen EM, Hassoun A, Oberfield SE, Mueller NT, Diaz D, Calafat AM, Perera FP, Rundle AG. Bisphenol A and Adiposity in an Inner-City Birth Cohort. *Environmental health perspectives*. 2016.
123. Valvi D, Casas M, Mendez MA, Ballesteros-Gomez A, Luque N, Rubio S, Sunyer J, Vrijheid M. Prenatal bisphenol A urine concentrations and early rapid growth and overweight risk in the offspring. *Epidemiology*. 2013;24(6):791-799.

124. Braun JM, Lanphear BP, Calafat AM, Deria S, Khoury J, Howe CJ, Venners SA. Early-life bisphenol A exposure and child body mass index: a prospective cohort study. *Environmental health perspectives*. 2014;122(11):1239-1245.
125. Beydoun HA, Khanal S, Zonderman AB, Beydoun MA. Sex differences in the association of urinary bisphenol-A concentration with selected indices of glucose homeostasis among U.S. adults. *Annals of epidemiology*. 2014;24(2):90-97.
126. Lee MR, Park H, Bae S, Lim YH, Kim JH, Cho SH, Hong YC. Urinary bisphenol A concentrations are associated with abnormal liver function in the elderly: a repeated panel study. *Journal of epidemiology and community health*. 2014;68(4):312-317.
127. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB, Melzer D. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA*. 2008;300(11):1303-1310.
128. Vandenberg LN, Luthi D, Quinerly D. Plastic bodies in a plastic world: multi-disciplinary approaches to study endocrine disrupting chemicals. *J Cleaner Production*. 2017;140(1):373-385.
129. Liao C, Liu F, Alomirah H, Loi VD, Mohd MA, Moon HB, Nakata H, Kannan K. Bisphenol S in urine from the United States and seven Asian countries: occurrence and human exposures. *Environ Sci Technol*. 2012;46(12):6860-6866.
130. Lehmler HJ, Liu B, Gadogbe M, Bao W. Exposure to Bisphenol A, Bisphenol F, and Bisphenol S in U.S. Adults and Children: The National Health and Nutrition Examination Survey 2013-2014. *ACS omega*. 2018;3(6):6523-6532.
131. Ye X, Wong LY, Kramer J, Zhou X, Jia T, Calafat AM. Urinary Concentrations of Bisphenol A and Three Other Bisphenols in Convenience Samples of U.S. Adults during 2000-2014. *Environ Sci Technol*. 2015;49(19):11834-11839.
132. Molina-Molina JM, Amaya E, Grimaldi M, Saenz JM, Real M, Fernandez MF, Balaguer P, Olea N. In vitro study on the agonistic and antagonistic activities of bisphenol-S and other bisphenol-A congeners and derivatives via nuclear receptors. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013;270(1):1-13.
133. Rosenmai AK, Dybdahl M, Pedersen M, Alice van Vugt-Lussenburg BM, Wedebye EB, Taxvig C, Vinggaard AM. Are structural analogues to bisphenol A safe alternatives? *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2014;139(1):35-47.
134. Vinas P, Watson CS. Bisphenol S disrupts estradiol-induced nongenomic signaling in a rat pituitary cell line: effects on cell functions. *Environmental health perspectives*. 2013;121(3):352-358.
135. Kolla S, Morcos M, Martin B, Vandenberg LN. Low dose bisphenol S or ethinyl estradiol exposures during the perinatal period alter female mouse mammary gland development. *Reproductive Toxicology*. 2018;78:50-59.
136. LaPlante CD, Catanese MC, Bansal R, Vandenberg LN. Bisphenol S Alters the Lactating Mammary Gland and Nursing Behaviors in Mice Exposed During Pregnancy and Lactation. *Endocrinology*. 2017;158(10):3448-3461.
137. Tucker DK, Hayes Bouknight S, Brar SS, Kissling GE, Fenton SE. Evaluation of Prenatal Exposure to Bisphenol Analogues on Development and Long-Term Health of the Mammary Gland in Female Mice. *Environmental health perspectives*. 2018;126(8):087003.
138. Kolla S, McSweeney DB, Pokharel A, Vandenberg LN. Bisphenol S alters development of the male mouse mammary gland and sensitizes it to a peripubertal estrogen challenge. *Toxicology*. 2019;427:1-11.
139. Catanese MC, Vandenberg LN. Bisphenol S (BPS) alters maternal behavior and brain in mice exposed during pregnancy/lactation and their daughters. *Endocrinology*. 2017;158(3):516-530.
140. Rochester JR, Bolden AL. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environmental health perspectives*. 2015;123(7):643-650.
141. Wan Y, Huo W, Xu S, Zheng T, Zhang B, Li Y, Zhou A, Zhang Y, Hu J, Zhu Y, Chen Z, Lu S, Wu C, Jiang M, Jiang Y, Liu H, Yang X, Xia W. Relationship between maternal exposure to bisphenol S and pregnancy duration. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2018;238:717-724.

142. Aung MT, Ferguson KK, Cantonwine DE, McElrath TF, Meeker JD. Preterm birth in relation to the bisphenol A replacement, bisphenol S, and other phenols and parabens. *Environmental research*. 2019;169:131-138.
143. Liu B, Lehmler HJ, Sun Y, Xu G, Sun Q, Snetselaar LG, Wallace RB, Bao W. Association of Bisphenol A and Its Substitutes, Bisphenol F and Bisphenol S, with Obesity in United States Children and Adolescents. *Diabetes & metabolism journal*. 2019;43(1):59-75.
144. Acir IH, Guenther K. Endocrine-disrupting metabolites of alkylphenol ethoxylates - A critical review of analytical methods, environmental occurrences, toxicity, and regulation. *The Science of the total environment*. 2018;635:1530-1546.
145. US EPA. Nonylphenol (NP) and Nonylphenol ethoxylates (NPE) action plan. [https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/rin2070-za09\\_np-npes\\_action\\_plan\\_final\\_2010-08-09.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/rin2070-za09_np-npes_action_plan_final_2010-08-09.pdf)2010.
146. Vazquez-Duhalt R, Marquez-Rocha F, Ponce E, Licea A, Viana MT. Nonylphenol, an integrated vision of a pollutant. *Applied Ecology and Environmental Research*. 2005;4(1):1-25.
147. Guenther K, Heinke V, Thiele B, Kleist E, Prast H, Raecker T. Endocrine disrupting nonylphenols are ubiquitous in food. *Environ Sci Technol*. 2002;36(8):1676-1680.
148. 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. *Environmental health perspectives*. 2008;116(1):39-44.
149. Park H, Kim K. Urinary Levels of 4-Nonylphenol and 4-t-Octylphenol in a Representative Sample of the Korean Adult Population. *International journal of environmental research and public health*. 2017;14(8).
150. Ademollo N, Ferrara F, Delise M, Fabiotti F, Funari E. Nonylphenol and octylphenol in human breast milk. *Environment international*. 2008;34(7):984-987.
151. Lopez-Espinosa M, Freire C, Arrebola J, Navea N, Taoufiki J, Fernandez M, Ballesteros O, Prada R, Olea N. Nonylphenol and octylphenol in adipose tissue of women in Southern Spain. *Chemosphere*. 2009;76(6):847-852.
152. Soto AM, Justicia H, Wray JW, Sonnenschein C. p-Nonyl-phenol: an estrogenic xenobiotic released from "modified" polystyrene. *Environmental health perspectives*. 1991;92:167-173.
153. White R, Jobling S, Hoare SA, Sumpter JP, Parker MG. Environmentally persistent alkylphenolic compounds are estrogenic. *Endocrinology*. 1994;135(1):175-182.
154. Noorimotlagh Z, Haghghi NJ, Ahmadimoghadam M, Rahim F. An updated systematic review on the possible effect of nonylphenol on male fertility. *Environmental science and pollution research international*. 2017;24(4):3298-3314.
155. Forte M, Di Lorenzo M, Carrizzo A, Valiante S, Vecchione C, Laforgia V, De Falco M. Nonylphenol effects on human prostate non tumorigenic cells. *Toxicology*. 2016;357-358:21-32.
156. Lee PC. Disruption of male reproductive tract development by administration of the xenoestrogen, nonylphenol, to male newborn rats. *Endocrine*. 1998;9(1):105-111.
157. Chen M, Tang R, Fu G, Xu B, Zhu P, Qiao S, Chen X, Xu B, Qin Y, Lu C. Association of exposure to phenols and idiopathic male infertility. *Journal of hazardous materials*. 2013;250:115-121.
158. Peremiquel-Trillas P, Benavente Y, Martín-Bustamante M, Casabonne D, Pérez-Gómez B, Gómez-Acebo I, Oliete-Canela A, Diéguez-Rodríguez M, Tusquets I, Amiano P, Mengual L, Ardanaz E, Capelo R, Molina de la Torre AJ, Salas Trejo D, Fernández-Tardón G, Lope V, Jimenez-Moleon JJ, Marcos-Gragera R, Dierssen-Sotos T, Azpiri M, Muñoz M, Guevara M, Fernández-Villa T, Molina-Barceló A, Aragonés N, Pollán M, Castaño-Vinyals G, Alguacil J, Kogevinas M, de Sanjosé S, Costas L. Alkylphenolic compounds and risk of breast and prostate cancer in the MCC-Spain study. *Environment international*. 2019;122:389-399.
159. Costas L, Infante-Rivard C, Zock J, Van Tongeren M, Boffetta P, Cusson A, Robles C, Casabonne D, Benavente Y, Becker N. Occupational exposure to endocrine disruptors and lymphoma risk in a multi-centric European study. *British journal of cancer*. 2015;112(7):1251.



160. Villeneuve S, Cyr D, Lyng E, Orsi L, Sabroe S, Merletti F, Gorini G, Morales-Suarez-Varela M, Ahrens W, Baumgardt-Elms C. Occupation and occupational exposure to endocrine disrupting chemicals in male breast cancer: a case-control study in Europe. *Occupational and environmental medicine*. 2010;67(12):837-844.
161. Wu XM, Bennett DH, Calafat AM, Kato K, Strynar M, Andersen E, Moran RE, Tancredi DJ, Tulve NS, Hertz-Picciotto I. Serum concentrations of perfluorinated compounds (PFC) among selected populations of children and adults in California. *Environmental research*. 2015;136:264-273.
162. US EPA. Basic Information on PFAS. *PFOA, PFOS and other PFASs*. Vol Accessed 19 June 2019. <https://www.epa.gov/pfas/basic-information-pfas2019>.
163. Surma M, Wiczkowski W, Zieliński H, Cieślík E. Determination of Selected Perfluorinated Acids (PFCAs) and Perfluorinated Sulfonates (PFASs) in Food Contact Materials Using LC-MS/MS. *Packaging Technology and Science*. 2015;28(9):789-799.
164. Ahrens L, Bundschuh M. Fate and effects of poly- and perfluoroalkyl substances in the aquatic environment: A review. *Environmental toxicology and chemistry*. 2014;33(9):1921-1929.
165. Ross I, McDonough J, Miles J, Storch P, Thelakkat Kochunarayanan P, Kalve E, Hurst J, S. Dasgupta S, Burdick J. A review of emerging technologies for remediation of PFASs. *Remediation Journal*. 2018;28(2):101-126.
166. Ahrens L, Norstrom K, Viktor T, Cousins AP, Josefsson S. Stockholm Arlanda Airport as a source of per- and polyfluoroalkyl substances to water, sediment and fish. *Chemosphere*. 2015;129:33-38.
167. Banzhaf S, Filipovic M, Lewis J, Sparrenbom CJ, Barthel R. A review of contamination of surface-, ground-, and drinking water in Sweden by perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs). *Ambio*. 2017;46(3):335-346.
168. IPEN. PFAS pollution across the Middle East and Asia. [https://ipen.org/sites/default/files/documents/pfas\\_pollution\\_across\\_the\\_middle\\_east\\_and\\_asia.pdf2019](https://ipen.org/sites/default/files/documents/pfas_pollution_across_the_middle_east_and_asia.pdf2019).
169. Ye X, Strynar MJ, Nakayama SF, Varns J, Helfant L, Lazorchak J, Lindstrom AB. Perfluorinated compounds in whole fish homogenates from the Ohio, Missouri, and Upper Mississippi Rivers, USA. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2008;156(3):1227-1232.
170. Jian J-M, Guo Y, Zeng L, Liang-Ying L, Lu X, Wang F, Zeng EY. Global distribution of perfluorochemicals (PFCs) in potential human exposure source—a review. *Environment international*. 2017;108:51-62.
171. Eriksson U, Kärrman A. World-wide indoor exposure to polyfluoroalkyl phosphate esters (PAPs) and other PFASs in household dust. *Environ Sci Technol*. 2015;49(24):14503-14511.
172. Post GB, Louis JB, Cooper KR, Boros-Russo BJ, Lippincott RL. Occurrence and potential significance of perfluorooctanoic acid (PFOA) detected in New Jersey public drinking water systems. *Environ Sci Technol*. 2009;43(12):4547-4554.
173. OECD. Toward a new comprehensive global database of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs): Summary report on updating the OECD 2007 list of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs). In: Environment Directorate, ed. *Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology*. [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV-JM-MONO\(2018\)7&doclanguage=en2018](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV-JM-MONO(2018)7&doclanguage=en2018).
174. Olsen GW, Mair DC, Lange CC, Harrington LM, Church TR, Goldberg CL, Herron RM, Hanna H, Nobiletti JB, Rios JA. Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in American Red Cross adult blood donors, 2000-2015. *Environmental research*. 2017;157:87-95.
175. Jian J-M, Chen D, Han F-J, Guo Y, Zeng L, Lu X, Wang F. A short review on human exposure to and tissue distribution of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs). *Science of The Total Environment*. 2018;636:1058-1069.
176. Sagiv SK, Rifas-Shiman SL, Webster TF, Mora AM, Harris MH, Calafat AM, Ye X, Gillman MW, Oken E. Sociodemographic and perinatal predictors of early pregnancy per- and polyfluoroalkyl substance (PFAS) concentrations. *Environ Sci Technol*. 2015;49(19):11849-11858.
177. Olsen GW. PFAS biomonitoring in higher exposed populations. *Toxicological Effects of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances*: Springer; 2015:77-125.

178. Zhou Z, Shi Y, Vestergren R, Wang T, Liang Y, Cai Y. Highly elevated serum concentrations of perfluoroalkyl substances in fishery employees from Tangxun lake, china. *Environ Sci Technol*. 2014;48(7):3864-3874.
179. Benninghoff AD, Bisson WH, Koch DC, Ehresman DJ, Kolluri SK, Williams DE. Estrogen-like activity of perfluoroalkyl acids in vivo and interaction with human and rainbow trout estrogen receptors in vitro. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2011;120(1):42-58.
180. Dixon D, Reed CE, Moore AB, Gibbs-Flournoy EA, Hines EP, Wallace EA, Stanko JP, Lu Y, Jefferson WN, Newbold RR, Fenton SE. Histopathologic changes in the uterus, cervix and vagina of immature CD-1 mice exposed to low doses of perfluorooctanoic acid (PFOA) in a uterotrophic assay. *Reproductive Toxicology*. 2012;33(4):506-512.
181. Henry ND, Fair PA. Comparison of in vitro cytotoxicity, estrogenicity and anti-estrogenicity of triclosan, perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoic acid. *Journal of Applied Toxicology*. 2013;33(4):265-272.
182. Takacs ML, Abbott BD. Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptors (alpha, beta/delta, gamma) by perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2007;95(1):108-117.
183. Wolf CJ, Takacs ML, Schmid JE, Lau C, Abbott BD. Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptor alpha by perfluoroalkyl acids of different functional groups and chain lengths. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2008;106(1):162-171.
184. Hines EP, White SS, Stanko JP, Gibbs-Flournoy EA, Lau C, Fenton SE. Phenotypic dichotomy following developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) in female CD-1 mice: Low doses induce elevated serum leptin and insulin, and overweight in mid-life. *Molecular and cellular endocrinology*. 2009;304(1-2):97-105.
185. Wan HT, Zhao YG, Leung PY, Wong CK. Perinatal exposure to perfluorooctane sulfonate affects glucose metabolism in adult offspring. *PLoS one*. 2014;9(1):e87137.
186. White SS, Calafat AM, Kuklenyik Z, Villanueva L, Zehr RD, Helfant L, Strynar MJ, Lindstrom AB, Thibodeaux JR, Wood C, Fenton SE. Gestational PFOA exposure of mice is associated with altered mammary gland development in dams and female offspring. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2007;96(1):133-144.
187. White SS, Stanko JP, Kato K, Calafat AM, Hines EP, Fenton SE. Gestational and chronic low-dose PFOA exposures and mammary gland growth and differentiation in three generations of CD-1 mice. *Environmental health perspectives*. 2011;119(8):1070-1076.
188. Negri E, Metruccio F, Guercio V, Tosti L, Benfenati E, Bonzi R, La Vecchia C, Moretto A. Exposure to PFOA and PFOS and fetal growth: a critical merging of toxicological and epidemiological data. *Critical reviews in toxicology*. 2017;47(6):482-508.
189. Rappazzo KM, Coffman E, Hines EP. Exposure to Perfluorinated Alkyl Substances and Health Outcomes in Children: A Systematic Review of the Epidemiologic Literature. *International journal of environmental research and public health*. 2017;14(7).
190. Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen UB, Timmermann A, Budtz-Jørgensen E. Estimated exposures to perfluorinated compounds in infancy predict attenuated vaccine antibody concentrations at age 5-years. *J Immunotoxicol*. 2017;14(1):188-195.
191. Ballesteros V, Costa O, Iniguez C, Fletcher T, Ballester F, Lopez-Espinosa MJ. Exposure to perfluoroalkyl substances and thyroid function in pregnant women and children: A systematic review of epidemiologic studies. *Environment international*. 2017;99:15-28.
192. Lopez-Espinosa MJ, Fletcher T, Armstrong B, Genser B, Dhatariya K, Mondal D, Ducatman A, Leonardi G. Association of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) with age of puberty among children living near a chemical plant. *Environ Sci Technol*. 2011;45(19):8160-8166.
193. Bonfeld-Jørgensen EC, Long M, Bossi R, Ayotte P, Asmund G, Kruger T, Ghisari M, Mulvad G, Kern P, Nzulumiki P, Dewailly E. Perfluorinated compounds are related to breast cancer risk in Greenlandic Inuit: a case control study. *Environmental health : a global access science source*. 2011;10:88.

194. Mancini FR, Cano-Sancho G, Gambaretti J, Marchand P, Boutron-Ruault MC, Severi G, Arveux P, Antignac JP, Kvaskoff M. Perfluorinated alkylated substances serum concentration and breast cancer risk: Evidence from a nested case-control study in the French E3N cohort. *International journal of cancer*. 2019.
195. Vieira VM, Hoffman K, Shin HM, Weinberg JM, Webster TF, Fletcher T. Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a geographic analysis. *Environmental health perspectives*. 2013;121(3):318-323.
196. Lyche JL, Rosseland C, Berge G, Polder A. Human health risk associated with brominated flame-retardants (BFRs). *Environment international*. 2015;74:170-180.
197. Ritscher A, Wang Z, Scheringer M, Boucher JM, Ahrens L, Berger U, Bintein S, Bopp SK, Borg D, Buser AM, Cousins I, DeWitt J, Fletcher T, Green C, Herzke D, Higgins C, Huang J, Hung H, Knepper T, Lau CS, Leinala E, Lindstrom AB, Liu J, Miller M, Ohno K, Perkola N, Shi Y, Smastuen Haug L, Trier X, Valsecchi S, van der Jagt K, Vierke L. Zurich Statement on Future Actions on Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs). *Environmental health perspectives*. 2018;126(8):84502.
198. Ivarsson J. Elements for an EU-strategy for PFASs. 2019:21.
199. Domingo JL, Rovira J, Nadal M, Schuhmacher M. High cancer risks by exposure to PCDD/Fs in the neighborhood of an Integrated Waste Management Facility. *The Science of the total environment*. 2017;607-608:63-68.
200. Programme UE. UNEP-POPS-COP.4-SC-4-14. 2009.
201. Programme UE. UNEP-POPS-COP.4-SC-4-18. 2009.
202. Programme UE. UNEP/POPs/COP.5/15. 2011.
203. Samsonek J, Puype F. Occurrence of brominated flame retardants in black thermo cups and selected kitchen utensils purchased on the European market. *Food additives & contaminants Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment*. 2013;30(11):1976-1986.
204. Strakova J, DiGangi J, Jensen GK. Toxic Loophole: recycling hazardous waste into new products. 2018.
205. Okonski K, Melymuk L, Kohoutek J, Klanova J. Hexabromocyclododecane: concentrations and isomer profiles from sources to environmental sinks. *Environmental science and pollution research international*. 2018;25(36):36624-36635.
206. Gao CJ, Xia LL, Wu CC, Wong CS, Guo Y. The effects of prosperity indices and land use indicators of an urban conurbation on the occurrence of hexabromocyclododecanes and tetrabromobisphenol A in surface soil in South China. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2019;252(Pt B):1810-1818.
207. Scientific Opinion on Tetrabromobisphenol A (TBBPA) and its derivatives in food. *EFSA Journal*. 2011;9(12):2477.
208. Some Industrial Chemicals. *LARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* Vol 1152018.
209. Kim YR, Harden FA, Toms LM, Norman RE. Health consequences of exposure to brominated flame retardants: a systematic review. *Chemosphere*. 2014;106:1-19.
210. Garcia-Villarino M, Riano-Galan I, Rodriguez-Dehli AC, Vizcaino E, Grimalt JO, Tardon A, Fernandez-Somoano A. Prenatal Exposure to Persistent Organic Pollutants and Anogenital Distance in Children at 18 Months. *Hormone research in paediatrics*. 2018;90(2):116-122.
211. Albert O, Huang JY, Aleksa K, Hales BF, Goodyer CG, Robaire B, Chevrier J, Chan P. Exposure to polybrominated diphenyl ethers and phthalates in healthy men living in the greater Montreal area: A study of hormonal balance and semen quality. *Environment international*. 2018;116:165-175.
212. Gibson EA, Siegel EL, Eniola F, Herbstman JB, Factor-Litvak P. Effects of Polybrominated Diphenyl Ethers on Child Cognitive, Behavioral, and Motor Development. *International journal of environmental research and public health*. 2018;15(8).

213. Lam J, Lanphear BP, Bellinger D, Axelrad DA, McPartland J, Sutton P, Davidson L, Daniels N, Sen S, Woodruff TJ. Developmental PBDE Exposure and IQ/ADHD in Childhood: A Systematic Review and Meta-analysis. *Environmental health perspectives*. 2017;125(8):086001.
214. Marchesini GR, Meimaridou A, Haasnoot W, Meulenbergh E, Albertus F, Mizuguchi M, Takeuchi M, Irth H, Murk AJ. Biosensor discovery of thyroxine transport disrupting chemicals. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008;232(1):150-160.
215. Wilson J, Berntsen HF, Zimmer KE, Verhaegen S, Frizzell C, Ropstad E, Connolly L. Do persistent organic pollutants interact with the stress response? Individual compounds, and their mixtures, interaction with the glucocorticoid receptor. *Toxicology letters*. 2016;241:121-132.
216. Zhang Q, Wang J, Zhu J, Liu J, Zhao M. Potential Glucocorticoid and Mineralocorticoid Effects of Nine Organophosphate Flame Retardants. *Environ Sci Technol*. 2017;51(10):5803-5810.
217. Net S, Sempere R, Delmont A, Paluselli A, Ouddane B. Occurrence, fate, behavior and ecotoxicological state of phthalates in different environmental matrices. *Environ Sci Technol*. 2015;49(7):4019-4035.
218. Hannon PR, Flaws JA. The effects of phthalates on the ovary. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:8.
219. Di(2-ethylhexyl) phthalate. *Report on carcinogens : carcinogen profiles / US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program*. 2011;12:156-159.
220. Blount BC, Milgram KE, Silva MJ, Malek NA, Reidy JA, Needham LL, Brock JW. Quantitative detection of eight phthalate metabolites in human urine using HPLC-APCI-MS/MS. *Analytical chemistry*. 2000;72(17):4127-4134.
221. Wittassek M, Koch HM, Angerer J, Bruning T. Assessing exposure to phthalates - the human bio-monitoring approach. *Molecular nutrition & food research*. 2011;55(1):7-31.
222. Becker K, Seiwert M, Angerer J, Heger W, Koch HM, Nagorka R, Roskamp E, Schluter C, Seifert B, Ullrich D. DEHP metabolites in urine of children and DEHP in house dust. *International journal of hygiene and environmental health*. 2004;207(5):409-417.
223. Kato K, Silva MJ, Reidy JA, Hurtz D, 3rd, Malek NA, Needham LL, Nakazawa H, Barr DB, Calafat AM. Mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate and mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate as biomarkers for human exposure assessment to di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Environmental health perspectives*. 2004;112(3):327-330.
224. Krotz SP, Carson SA, Tomey C, Buster JE. Phthalates and bisphenol do not accumulate in human follicular fluid. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2012;29(8):773-777.
225. Hernandez-Diaz S, Mitchell AA, Kelley KE, Calafat AM, Hauser R. Medications as a potential source of exposure to phthalates in the U.S. population. *Environmental health perspectives*. 2009;117(2):185-189.
226. Hernandez-Diaz S, Su YC, Mitchell AA, Kelley KE, Calafat AM, Hauser R. Medications as a potential source of exposure to phthalates among women of childbearing age. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 2013;37:1-5.
227. Aldyreva MV, Klimova TS, Iziumova AS, Timofeevskaja IA. [The effect of phthalate plasticizers on the generative function]. *Gigiena truda i professional'nye zabolevaniia*. 1975(12):25-29.
228. Meeker JD, Ferguson KK. Urinary phthalate metabolites are associated with decreased serum testosterone in men, women, and children from NHANES 2011-2012. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(11):4346-4352.
229. Mathieu-Denoncourt J, Wallace SJ, de Solla SR, Langlois VS. Plasticizer endocrine disruption: Highlighting developmental and reproductive effects in mammals and non-mammalian aquatic species. *Gen Comp Endocrinol*. 2015;219:74-88.
230. Kay VR, Chambers C, Foster WG. Reproductive and developmental effects of phthalate diesters in females. *Critical reviews in toxicology*. 2013;43(3):200-219.
231. Grindler NM, Allsworth JE, Macones GA, Kannan K, Roehl KA, Cooper AR. Persistent organic pollutants and early menopause in U.S. women. *PLoS one*. 2015;10(1):e0116057.

232. Messerlian C, Souter I, Gaskins AJ, Williams PL, Ford JB, Chiu YH, Calafat AM, Hauser R. Urinary phthalate metabolites and ovarian reserve among women seeking infertility care. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2016;31(1):75-83.
233. Tabacova S LR, Balabaeva L. Maternal exposure to phthalates and complications of pregnancy. *Epidemiology*. 1999(10).
234. Radke EG, Braun JM, Meeker JD, Cooper GS. Phthalate exposure and male reproductive outcomes: A systematic review of the human epidemiological evidence. *Environment international*. 2018;121(Pt 1):764-793.
235. Kaul AF, Souney PF, Osathanondh R. A review of possible toxicity of di-2-ethylhexylphthalate (DEHP) in plastic intravenous containers: effects on reproduction. *Drug intelligence & clinical pharmacy*. 1982;16(9):689-692.
236. Agarwal DK, Lawrence WH, Turner JE, Autian J. Effects of parenteral di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) on gonadal biochemistry, pathology, and reproductive performance of mice. *Journal of toxicology and environmental health*. 1989;26(1):39-59.
237. Barakat R, Lin PP, Rattan S, Brehm E, Canisso IF, Abosalum ME, Flaws JA, Hess R, Ko C. Prenatal exposure to DEHP induces premature reproductive senescence in male mice. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2017.
238. Gore AC, Krishnan K, Reilly MP. Endocrine-disrupting chemicals: Effects on neuroendocrine systems and the neurobiology of social behavior. *Hormones and behavior*. 2018.
239. Quinnes KM, Harris EP, Snyder RW, Sumner SS, Rissman EF. Direct and transgenerational effects of low doses of perinatal di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on social behaviors in mice. *PLoS one*. 2017;12(2):e0171977.
240. Shoshtari-Yeganeh B, Zarean M, Mansourian M, Riahi R, Poursafa P, Teiri H, Rafiei N, Dehdashti B, Kelishadi R. Systematic review and meta-analysis on the association between phthalates exposure and insulin resistance. *Environmental science and pollution research international*. 2019.
241. Amin MM, Ebrahimpour K, Parastar S, Shoshtari-Yeganeh B, Hashemi M, Mansourian M, Poursafa P, Fallah Z, Rafiei N, Kelishadi R. Association of urinary concentrations of phthalate metabolites with cardiometabolic risk factors and obesity in children and adolescents. *Chemosphere*. 2018;211:547-556.
242. Lind L, Lind PM. Can persistent organic pollutants and plastic-associated chemicals cause cardiovascular disease? *Journal of internal medicine*. 2012;271(6):537-553.
243. He TT, Zhang T, Liu SB, Shi JC, Huang YS, Zheng HP, Liu WH. Toxicological effects benzotriazole to the marine scallop *Chlamys nobilis*: a 2-month exposure study. *Environmental science and pollution research international*. 2019;26(10):10306-10318.
244. Fent K, Chew G, Li J, Gomez E. Benzotriazole UV-stabilizers and benzotriazole: Antiandrogenic activity in vitro and activation of aryl hydrocarbon receptor pathway in zebrafish eleuthero-embryos. *The Science of the total environment*. 2014;482-483:125-136.
245. Liang X, Li J, Martyniuk CJ, Wang J, Mao Y, Lu H, Zha J. Benzotriazole ultraviolet stabilizers alter the expression of the thyroid hormone pathway in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Chemosphere*. 2017;182:22-30.
246. Zhuang S, Lv X, Pan L, Lu L, Ge Z, Wang J, Wang J, Liu J, Liu W, Zhang C. Benzotriazole UV 328 and UV-P showed distinct antiandrogenic activity upon human CYP3A4-mediated biotransformation. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*. 2017;220(Pt A):616-624.
247. Weatherly LM, Gosse JA. Triclosan exposure, transformation, and human health effects. *Journal of toxicology and environmental health Part B, Critical reviews*. 2017;20(8):447-469.
248. Programme UE. UNEP-POPS-COP.8-SC-8-11. 2017.
249. Miller P, DiGangi J. TOXIC INDUSTRIAL CHEMICAL RECOMMENDED FOR GLOBAL PROHIBITION CONTAMINATES CHILDREN'S TOYS.14.
250. Petrlik J, Ismawati Y, DiGangi J, Arisandi P, Si M, Bell L, Beeler B. PLASTIC WASTE FLOODING INDONESIA LEADS TO TOXIC CHEMICAL CONTAMINATION OF THE FOOD CHAIN.40.

251. Hernandez-Ochoa I, Karman BN, Flaws JA. The role of the aryl hydrocarbon receptor in the female reproductive system. *Biochemical pharmacology*. 2009;77(4):547-559.
252. Karman BN, Basavarajappa MS, Craig ZR, Flaws JA. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin activates the aryl hydrocarbon receptor and alters sex steroid hormone secretion without affecting growth of mouse antral follicles in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;261(1):88-96.
253. Eskenazi B, Warner M, Marks AR, Samuels S, Gerthoux PM, Vercellini P, Olive DL, Needham L, Patterson D, Jr., Mocarelli P. Serum dioxin concentrations and age at menopause. *Environmental health perspectives*. 2005;113(7):858-862.
254. Warner M, Eskenazi B, Olive DL, Samuels S, Quick-Miles S, Vercellini P, Gerthoux PM, Needham L, Patterson DG, Mocarelli P. Serum dioxin concentrations and quality of ovarian function in women of Seveso. *Environmental health perspectives*. 2007;115(3):336-340.
255. Karman BN, Basavarajappa MS, Hannon P, Flaws JA. Dioxin exposure reduces the steroidogenic capacity of mouse antral follicles mainly at the level of HSD17B1 without altering atresia. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;264(1):1-12.
256. Chain EPoCitF. Scientific Opinion Cadmium in Food. *EFSA Journal*. 2009;980:1-139.
257. Chain EPoCitF. Scientific Opinion on Lead in Food. *EFSA Journal*. 2010;8(4):1570.
258. Varga B, Zsolnai B, Paksy K, Naray M, Ungvary G. Age dependent accumulation of cadmium in the human ovary. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 1993;7(3):225-228.
259. IARC. Inorganic and Organic Lead Compounds. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol Volume 872004.
260. Jarup L. Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull*. 2003;68:167-182.
261. IARC. Cadmium and cadmium compounds. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol Volume 100C2012.
262. Byrne C, Divekar SD, Storchan GB, Parodi DA, Martin MB. Metals and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2013;18(1):63-73.
263. Ali I, Damdimopoulou P, Stenius U, Halldin K. Cadmium at nanomolar concentrations activates Raf-MEK-ERK1/2 MAPKs signaling via EGFR in human cancer cell lines. *Chem Biol Interact*. 2015;231:44-52.
264. Gao X, Yu L, Moore AB, Kissling GE, Waalkes MP, Dixon D. Cadmium and proliferation in human uterine leiomyoma cells: evidence of a role for EGFR/MAPK pathways but not classical estrogen receptor pathways. *Environmental health perspectives*. 2015;123(4):331-336.
265. Martin MB, Reiter R, Pham T, Avellanet YR, Camara J, Lahm M, Pentecost E, Pratap K, Gilmore BA, Divekar S, Dagata RS, Bull JL, Stoica A. Estrogen-like activity of metals in MCF-7 breast cancer cells. *Endocrinology*. 2003;144(6):2425-2436.
266. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. *Environmental health : a global access science source*. 2017;16(1):94.
267. Gollenberg AL, Hediger ML, Lee PA, Himes JH, Louis GM. Association between lead and cadmium and reproductive hormones in peripubertal U.S. girls. *Environmental health perspectives*. 2010;118(12):1782-1787.
268. Liu Y, Tellez-Rojo MM, Sanchez BN, Zhang Z, Afeiche MC, Mercado-Garcia A, Hu H, Meeker JD, Peterson KE. Early lead exposure and pubertal development in a Mexico City population. *Environment international*. 2019;125:445-451.
269. Williams PL, Bellavia A, Korrick SA, Burns JS, Lee MM, Sergeev O, Hauser R, Russian Children's Study T. Blood lead levels and timing of male sexual maturity: A longitudinal study of Russian boys. *Environment international*. 2019;125:470-477.
270. Popovic M, McNeill FE, Chettle DR, Webber CE, Lee CV, Kaye WE. Impact of occupational exposure on lead levels in women. *Environmental health perspectives*. 2005;113(4):478-484.

271. Eum KD, Weisskopf MG, Nie LH, Hu H, Korrick SA. Cumulative lead exposure and age at menopause in the Nurses' Health Study cohort. *Environmental health perspectives*. 2014;122(3):229-234.
272. Telisman S, Cvitkovic P, Jurasovic J, Pizent A, Gavella M, Rocic B. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environmental health perspectives*. 2000;108(1):45-53.
273. Pollack AZ, Schisterman EF, Goldman LR, Mumford SL, Albert PS, Jones RL, Wactawski-Wende J. Cadmium, lead, and mercury in relation to reproductive hormones and anovulation in premenopausal women. *Environmental health perspectives*. 2011;119(8):1156-1161.
274. Buck Louis GM, Sundaram R, Schisterman EF, Sweeney AM, Lynch CD, Gore-Langton RE, Chen Z, Kim S, Caldwell KL, Barr DB. Heavy metals and couple fecundity, the LIFE Study. *Chemosphere*. 2012;87(11):1201-1207.
275. Tulic L, Vidakovic S, Tulic I, Curcic M, Bulat Z. Toxic Metal and Trace Element Concentrations in Blood and Outcome of In Vitro Fertilization in Women. *Biol Trace Elem Res*. 2019;188(2):284-294.
276. Wdowiak A, Mazurek PA, Wdowiak A, Bojar I. Low frequency electromagnetic waves increase human sperm motility - A pilot study revealing the potent effect of 43 kHz radiation. *Int J Occup Med Environ Health*. 2018;31(6):723-739.
277. Bloom MS, Kim K, Kruger PC, Parsons PJ, Arnason JG, Steuerwald AJ, Fujimoto VY. Associations between toxic metals in follicular fluid and in vitro fertilization (IVF) outcomes. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2012;29(12):1369-1379.
278. Al-Saleh I, Coskun S, Mashhour A, Shinwari N, El-Doush I, Billedo G, Jaroudi K, Al-Shahrani A, Al-Kabra M, El Din Mohamed G. Exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) and its effect on the outcome of in-vitro fertilization treatment. *International journal of hygiene and environmental health*. 2008;211(5-6):560-579.
279. Izah SC, Inyang IR, Angaye TCN, Okowa IP. A Review of Heavy Metal Concentration and Potential Health Implications of Beverages Consumed in Nigeria. *Toxics*. 2016;5(1).
280. Hirano S, Suzuki KT. Exposure, metabolism, and toxicity of rare earths and related compounds. *Environmental health perspectives*. 1996;104 Suppl 1:85-95.
281. de Araujo JFP, Podratz PL, Merlo E, Sarmiento IV, da Costa CS, Nino OMS, Faria RA, Freitas Lima LC, Graceli JB. Organotin Exposure and Vertebrate Reproduction: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:64.
282. Lagadic L, Katsiadaki I, Biever R, Guiney PD, Karouna-Renier N, Schwarz T, Meador JP. Tributyltin: Advancing the Science on Assessing Endocrine Disruption with an Unconventional Endocrine-Disrupting Compound. *Reviews of environmental contamination and toxicology*. 2018;245:65-127.
283. <https://www.unenvironment.org/explore-topics/chemicals-waste/what-we-do/emerging-issues/scientific-knowledge-endocrine-disrupting>
284. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653520307724>
285. *Weak Controls: European E-waste Poisons Africa's Food Chain*. IPEN, 2019. <https://ipen.org/documents/weak-controls>
286. *Plastic Waste Poisons Indonesia's Food Chain*. IPEN, 2019. <https://ipen.org/documents/plastic-waste-poisons-indonesias-food-chain-full-report>



*Hormone Science to Health*

[www.endocrine.org](http://www.endocrine.org)



**pour un avenir sans toxiques**

[www.ipen.org](http://www.ipen.org)

[ipen@ipen.org](mailto:ipen@ipen.org)

[@ToxicsFree](#)