

Mémoire de fin d'études

## **MÉTHODOLOGIE DE GESTION DU RISQUE LIÉ AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS**

Le cas des Phtalates et des maladies infantiles : réduire les risques en réduisant l'exposition à la source.

Projet encadré par Monsieur **André CICOLELLA**

Organisme d'accueil : **Réseau Environnement Santé**

**Projet soutenu par le Département du Tarn**



# Table des matières

<b>Résumé</b> .....	4
<b>Abstract</b> .....	4
<b>Abréviations / Acronymes</b> .....	5
<b>Liste des figures</b> .....	7
<b>Liste des tableaux</b> .....	7
<b>Le Réseau Environnement Santé</b> .....	8
<b>I. Introduction :</b> .....	9
A. La santé de l'enfant « un enjeu négligé ? » :.....	9
B. L'enjeu des perturbateurs endocriniens : .....	9
C. Objectif du mémoire : .....	10
<b>II. Perturbateurs endocriniens : le changement de paradigme</b> .....	11
A. Les perturbateurs endocriniens: Définition et mode d'action : .....	11
B. Le cas des Phtalates : .....	12
1. Les Phtalates c'est quoi? .....	12
2. Propriétés physico-chimiques et classification des Phtalates .....	12
3. Métabolisme des phtalates : .....	14
4. Comportement dans l'environnement des Phtalates : .....	14
5. Sources et voies d'exposition aux Phtalates : .....	15
6. Schéma conceptuel de l'exposition aux phtalates : .....	16
<b>III. Les Phtalates et les maladies infantiles : Revue de la littérature</b> .....	18
A. Justification du choix des maladies : .....	18
B. Méthode de recherche : bases de données et critères de choix : .....	18
C. Analyse des résultats .....	19
1. Phtalates et asthme : .....	19
2. Phtalates et Trouble de Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité TDAH : .....	20
3. Phtalates et troubles du langage : .....	21
4. Phtalates et troubles cognitifs : .....	22
5. Phtalates et troubles reproductifs : .....	22
6. Phtalates, obésité et facteurs de risques cardiométaboliques .....	25
7. Phtalates et hypothyroïdie : .....	27
8. Phtalates et MIH : .....	28
D. Discussion et conclusion : .....	29
<b>IV. Perspectives et mesures de gestion :</b> .....	30
A. Réglementation en vigueur et mesures de gestion actuelles de l'exposition aux Phtalates .....	30
1. Réglementation des phtalates: .....	30
2. Mesures de gestion actuelles : Les politiques publiques : .....	31

B.	Perspectives et propositions de mesures de gestion :.....	32
1.	Rôle des acteurs de santé :.....	33
C.	Mesures possibles pour réduire l'exposition aux phtalates:.....	36
1.	Mélanges de phtalates, effet cocktail et conséquences sur l'évaluation des substances :.....	36
2.	Substitution :.....	36
3.	Un moyen de sensibilisation de la femme enceinte: La consultation environnementale préconceptionnelle :.....	37
4.	Sensibilisation des citoyens :.....	38
D.	Les collectivités locales : .....	38
V.	Conclusion :.....	39
VI.	Bibliographie : .....	40
VII.	Annexes : .....	46

# Résumé

**Introduction :** Selon l’OMS, plus de trois millions d’enfants de moins de cinq ans meurent chaque année de causes et d’affections liées à l’environnement. Les avis respectifs du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) et du Haut Conseil de la Famille de l’Enfant et de l’Age (HCFEA) signalent la nécessité d’agir pour protéger la santé de l’enfant qui devient « un enjeu négligé » surtout en ce qui concerne les perturbateurs endocriniens. Les phtalates en particulier et leur lien avec 8 maladies infantiles constituent le sujet de notre étude. Quels sont les effets des phtalates sur ces maladies et comment peut-on agir pour la gestion du risque sanitaire qu’ils présentent ?

**Contexte :** Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des substances capables d’interférer avec notre système hormonal. Leurs mécanismes d’actions et particularités constituent un changement de paradigme aussi bien dans leurs effets sur l’organisme que sur la méthodologie de leur gestion. Les phtalates en particulier sont des produits chimiques dont certains sont classés perturbateurs endocriniens. Ils sont omniprésents et nous y sommes exposés en permanence. Certaines études ont décrit des effets de ces substances sur la santé des enfants.

**Revue de la littérature :** Nous avons réalisé une revue sur le lien entre exposition prénatale et postnatale aux phtalates et l’apparition de 8 maladies infantiles : L’asthme, le Trouble de Déficit de l’Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH), les troubles du langage, les troubles de la reproduction, l’obésité et les facteurs de risque cardiométaboliques, l’hypothyroïdie, le MIH (Hypominéralisation des Molaires et des Incisives) et les troubles cognitifs. Il s’est avéré que l’apparition de l’asthme et du TDAH chez les enfants est fortement liée à leur exposition aux phtalates. Les troubles du langage et les troubles cognitifs sont également influencés par cette exposition. Les données sur le lien avec les autres maladies restent contrastées et peu conclusives. De la présence d’un lien entre l’exposition aux phtalates et l’apparition des effets sanitaires chez l’enfant découle la nécessité d’agir par la proposition de solutions.

**Mesures de gestion du risque :** La gestion actuelle de l’exposition aux phtalates repose principalement sur la réglementation qui est insuffisante. D’autres mesures proposées par les politiques publiques telles que la deuxième stratégie nationale sur les PE et la stratégie des 1000 jours sont prometteuses. En se basant sur ces mesures et sur nos connaissances, nous avons établi un ensemble de recommandations et de perspectives de gestion de l’exposition aux phtalates. Ces perspectives reposent sur la participation des acteurs de la santé comme la CPAM, les PMI et les CPTS, ainsi que la participation des collectivités territoriales et la sensibilisation des citoyens en particulier les femmes enceintes.

**Conclusion :** Prévenir l’exposition aux phtalates en évitant les sources reste le moyen le plus efficace pour lutter contre leurs effets sur la santé. La population, particulièrement les femmes enceintes, doit par ailleurs adopter les bons gestes pour réduire son exposition à cette pollution invisible de l’environnement.

## Abstract

**Introduction:** According to the WHO, more than three million children aged less than five years old die from environmental causes and diseases each year. The respective opinions of the High Council of Public Health (HCSP) and the « Haut Conseil de la Famille de l’Enfant et de l’Age » (HCFEA) point out the need to act to protect children’s health, which is becoming “a neglected issue”, especially regarding endocrine disruptors. The subject of our study is particularly exploring the link between phthalates exposure and 8 childhood illnesses. What are the effects of phthalates on these diseases and how can we act to manage the risk that they may cause.

**Background:** Endocrine disruptors (EDs) are substances that can interfere with our hormonal system. Their mechanisms of action and particularities constitute a paradigm shift both in their effects on the body and in the methodology of their management. Phthalates in particular are chemicals some of which are classified as endocrine disruptors. They are everywhere and we are constantly exposed to them. Some studies have described health effects of these substances on children.

**Literature review:** We carried out a review on the link between prenatal and postnatal exposure to phthalates and the appearance of 8 childhood diseases: Asthma, Attention Deficit Disorder with or without Hyperactivity (ADHD), language disorders, reproductive disorders, obesity and cardiometabolic risk factors, hypothyroidism, MIH (Hypomineralization of Molars and Incisors) and cognitive disorders. The onset of asthma and ADHD in children has been shown to be strongly related to their exposure to phthalates. Language disorders and cognitive impairment are also influenced by this exposure. The data on the association with other diseases remain inconclusive. The presence of a relation between exposure to phthalates and the appearance of health effects in children requires the need to act by proposing solutions.

**Risk management measures:** The current exposure management of phthalates relies mainly on regulation which is insufficient. Other measures suggested by public policies such as the second national strategy on PE and the 1000 days strategy are promising. Based on these measures and our knowledge, we have established a set of recommendations and perspectives for the management of this exposure. These perspectives are based on the participation of health actors: CPAM, PMI and CPTS, as well as territorial communities and raising awareness among citizens, pregnant women in particular.

**Conclusion:** Preventing exposure to phthalates by avoiding their sources remains the most effective way to reduce their health effects. The population, especially pregnant women, must also take the right actions to reduce their exposure to this invisible environment pollution.

## Abréviations / Acronymes

**AMO :** Assurance Maladie Obligatoire

**ANSES :** Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail

**ATBC :** Tributyl Acétyl Citrate

**BBzP :** Benzyle Butyle Phtalate

**BPA :** Bisphénol A

**CLS :** Contrat Local de Santé

**CMEI :** Conseiller Médical en Environnement Intérieur

**CMR :** Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique

**COSV :** Composé Organique Semi-Volatil

**CPTS :** Communauté Professionnelle Territoriale de Santé

**DAM :** Délégué de l'Assurance Maladie

**DBP :** Phtalate de DiButyle

**DCHP :** DiCycloHéxyl Phthalate

**DEHP :** Di-2- ÉthylHéxyl Phtalate

**DEHTP :** Téréphtalate de bis (2-éthylhexyle)

**DEP :** Diéthyl Phthalate

**DiBP :** Di-isoButyl Phthalate

**DiDP :** Phtalate DiisoDécyclique

**DIHP :** Phtalate de DiIsoHexyle

**DINCH :** Di-isononyl-cyclohexane-1,2-dicarboxylate

**DiNP** : Di-isononyl Phthalate

**DMEP** : Phtalate de Diméthoxyéthyle

**DMP** : Phtalate de DiMéthyle

**DnBP** : Di-n-Butyl-Phtalate

**DnOP** : Di-n-Octyl Phtalate

**ECHA** : European Chemicals Agency

**FT4** : Thyroxine libre

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HCFEA** : Haut Conseil de la Famille de l'Enfant et de l'Age

**HCSP** : Haut Conseil de la Santé Publique

**Inserm** : Institut national de la santé et de la recherche médicale

**IPEN** : International Pollutants Elimination Network

**MBP** : MonoButyl Phthalate

**MBzP** : Mono-Benzyl Phtalate

**MCNP** : Monocarboxy-isononly Phthalate

**MEHHP** : Mono-2- éthyl-5- hydroxyhexyl Phtalate

**MEP** : Monoéthyl phtalate

**MIH** : Hypominéralisation des Molaires et des Incisives

**MnBP** : Mono-n-Butyl-Phtalate

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**OQAI** : Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur

**OR** : Odds Ratio

**PE** : Perturbateur Endocrinien

**PET** : Poly-Téréphtalate d'Éthylène

**QI** : Quotient Intellectuel

**RES** : Réseau Environnement Santé

**RR** : Risque Relatif

**SIN** : Substitute It Now

**SNDS** : Système National des Données de Santé

**SNPE 2** : Deuxième Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens

**SVHC** : Substance of Very High Concern (substance extrêmement préoccupante)

**T4** : Thyroxine

**TDAH** : Trouble de Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

**TSH** : Thyroestimuline

**TXIB** : 2,2,4-Triméthyl-1,3-pentanediol diisobutyrate

**US EPA** : U.S. Environmental Protection Agency (L'Agence de protection de l'environnement des États-Unis)

**WHO** : World Health Organisation

## Liste des figures

Figure 1: Le système endocrinien chez la femme et chez l'homme.

Figure 2 : Relation dose-réponse classique et relation dose-réponse non monotone.

Figure 3 : Schéma conceptuel.

Figure 4 : Association entre exposition aux phtalates et diagnostic de TDAH chez les enfants des 2 sexes.

Figure 5 : Résultats de la méta-analyse des études sur le DEHP et la distance anogénitale chez l'homme.

Figure 6 : Exposition aux phtalates et diminution de la distance anogénitale.

Figure 7 : Association entre exposition aux phtalates et le rapport T/LH chez les enfants de la cohorte Odense

Figure 8 : OR du surpoids/obésité à l'âge de 12 ans par quartile des métabolites urinaires maternels pendant la grossesse.

Figure 9 : Probabilité d'être en surpoids/obèse par quantiles des log des concentrations en Biomarqueurs.

Figure 10: Corrélation entre la concentration urinaire en DnBP et l'IMC chez l'enfant.

Figure 11: Relation entre la concentration en MBP et le niveau de TSH dans le sérum du cordon ombilical.

Figure 12 : Fenêtre d'exposition et sélectivité des atteintes de l'émail dentaire.

Figure 13 : Le suivi de la grossesse : Un parcours pris en charge par l'assurance maladie.

## Liste des tableaux

Tableau I : Les phtalates les plus courants : métabolites et principales sources.

Tableau II : Classification des phtalates.

Tableau III : Classification réglementaire pour les agents toxiques pour la reproduction (règlement CLP 1272/2008).

Tableau IV: Impact des phtalates sur la santé des enfants.

Tableau V : Les critères d'inclusions et d'exclusion des études retrouvées.

Tableau VI : Tableau récapitulatif des conclusions principales de la revue de Minatoya et al.

Tableau VII : Réglementation en vigueur concernant les phtalates.

Tableau VIII: Indicateurs retenus par les CPAM Indre et Aisne.

Tableau IX : Valeurs minimales, maximales et médianes de la contamination des volontaires par les phtalates exprimées en (pg/mg).

## Le Réseau Environnement Santé

Parce que « notre environnement, c'est notre santé », le Réseau Environnement Santé (RES) a été créé en 2009 pour mettre la santé environnementale au cœur des politiques publiques.

Constitué de 31 associations nationales et locales regroupant près de 7 000 personnes, le RES est une association agréée au titre du Ministère de la Santé et siège à ce titre à France Assos Santé.

En 2010, la première campagne lancée par le RES a abouti à l'interdiction du Bisphénol A, dans les biberons, en France puis en Europe.

Le RES poursuit son action en développant depuis 2017 une grande campagne nationale intitulée « Villes et Territoires sans Perturbateur Endocrinien », en partenariat avec de nombreuses grandes villes françaises dans une démarche de diminution de l'exposition des populations aux PE, de promotion de la santé environnementale et de sensibilisation des populations à ces différents sujets.

Actuellement, un Français sur deux est dans une collectivité locale qui a signé la charte, dont récemment la région Centre Val de Loire.

## I. Introduction :

### A. La santé de l'enfant « un enjeu négligé ? » :

Sur les 30 dernières années, un phénomène d'augmentation des maladies chroniques chez les enfants a été observé, notamment une augmentation de l'asthme, de l'obésité, du syndrome d'hyperactivité avec déficit de l'attention, ainsi qu'une augmentation de la fréquence des problèmes autrefois rares comme les séquelles de prématurité [1]. Selon l'OMS, plus de trois millions d'enfants de moins de cinq ans meurent chaque année de causes et d'affections liées à l'environnement [2].

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) et le Haut Conseil de la Famille de l'Enfant et de l'Age (HCFEA) ont émis en date du 15/10/19 un « Avis relatif aux données de recherche et études sur la santé et le développement global de l'enfant » reposant sur 3 constats :

*« - Les données sur l'enfant sont nombreuses mais dispersées, incomplètes et manquent d'exploitation, de synthèse et de visibilité.*

- L'effort de recherche sur les conditions de développement de l'enfant dans son milieu de vie (psychologique, affectif, social, cognitif et déterminants sociaux) n'est pas à la hauteur des enjeux pour son bien-être et son avenir.*
- De nombreux travaux suggèrent un impact significatif de l'environnement sur la santé et le développement du cerveau et de l'organisme des enfants. L'exposition et les conséquences de ces nouveaux risques sont particulièrement marqués chez les jeunes enfants et ceci dès la période intra-utérine. »*

L'avis recommande en conclusion d'accroître les efforts de recherche sur les effets des perturbateurs endocriniens et le développement global des enfants. [3]

En avril 2020, le groupe de travail « Enfants » du HCSP a conclu dans un article de la revue Santé Publique « La santé des enfants en France : un enjeu négligé ? » qu'il est essentiel d'éditer un bilan de synthèse sur la santé des enfants de façon régulière et d'enrichir le dispositif par des données sur l'environnement, la pauvreté et le développement psychomoteur, psychosocial et cognitif [4].

Les conséquences de l'exposition aux perturbateurs endocriniens font l'objet d'un développement spécifique : *« L'enjeu sanitaire est majeur et mérite de mobiliser et d'agir avec détermination. »*

S'intéresser à la santé des enfants, c'est aussi s'intéresser à la santé des adultes de la prochaine génération et l'enjeu consiste à conduire les enfants à la vie d'adulte dans les meilleures conditions possibles pour chacun [5].

### B. L'enjeu des perturbateurs endocriniens :

Parmi les polluants environnementaux qui nous entourent, les perturbateurs endocriniens et en particulier les phtalates constituent une préoccupation de santé publique.

L'Endocrine Society et l'International Pollutants Elimination Network (IPEN) ont publié un rapport conjoint sur les plastiques et les produits chimiques PE pour qu'il soit un guide pour les organisations d'intérêt public et les décideurs. Dans un communiqué présentant ce rapport, Jodi Flaws, Ph.D., de l'Université de l'Illinois à Urbana-Champaign à Urbana a déclaré que : *« De nombreux plastiques que nous utilisons tous les jours à la maison et au travail nous exposent à un cocktail nocif de produits chimiques perturbateurs du système endocrinien »*. Elle a insisté sur le fait que : *« Une action définitive est nécessaire au niveau mondial pour protéger la santé humaine et notre environnement contre ces menaces »*. [6]

Selon une autre déclaration dans ce même communiqué de Pauliina Damdimopoulou, Ph.D., du Karolinska Institutet à Stockholm, en Suède. « *L'exposition aux produits chimiques perturbateurs endocriniens n'est pas seulement un problème mondial d'aujourd'hui, mais elle constitue une menace sérieuse pour les générations futures. Lorsqu'une femme enceinte est exposée, les PE peuvent affecter la santé de son enfant et de ses éventuels petits-enfants.* » [6].

Les effets des perturbateurs endocriniens sont particulièrement graves et silencieux sur un organisme en plein développement, comme celui des enfants, avec des conséquences à distance, parfois difficiles à détecter, comme sur le cerveau, avec des atteintes cognitives [3].

### C. Objectif du mémoire :

Les phtalates sont un exemple de la nécessité d'une approche spécifique en gestion des risques visant la réduction de l'exposition à la source.

Ce mémoire traite le sujet des effets des phtalates sur la santé des enfants en examinant le lien entre l'exposition des enfants aux phtalates et l'apparition de 8 maladies infantiles qui sont : L'asthme, le Trouble de Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH), les troubles du langage, les troubles de la reproduction, l'obésité et les facteurs de risque cardiométaboliques, les troubles cognitifs, l'hypothyroïdie et le MIH (Hypominéralisation des Molaires et des Incisives). En conséquence, l'objectif est de concevoir une stratégie de gestion des risques liés aux phtalates fondée sur l'identification des sources et la diminution de l'exposition à ces sources.

## II. Perturbateurs endocriniens : le changement de paradigme.

### A. Les perturbateurs endocriniens: Définition et mode d'action :

Le système endocrinien est constitué de glandes qui sécrètent des hormones (figure1). Ces hormones appelées aussi “messagers chimiques” sont libérées dans la circulation sanguine et jouent des rôles clés dans de nombreuses fonctions essentielles de l’organisme [7]. Il comprend l’ensemble épiphyse, hypophyse et hypothalamus, la glande thyroïde, le thymus, les glandes surrénales et le pancréas, et les ovaires ou les testicules. Des travaux plus récents montrent que d’autres tissus de l’organisme comme le tissu adipeux peuvent aussi exercer une activité endocrine [8].

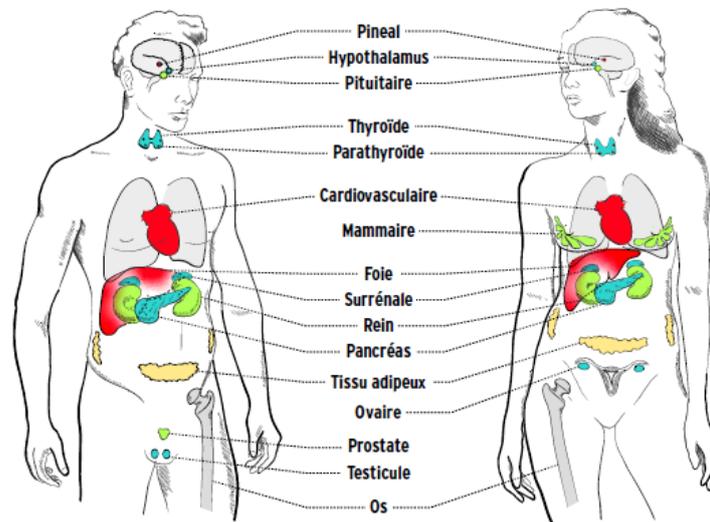


Figure 1: Le système endocrinien chez la femme et chez l’homme [9]

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des substances capables d’interférer avec notre système hormonal. Le concept de perturbateurs endocriniens a vu le jour pour la première fois suite à la Déclaration de Wingspread en juillet 1991 selon laquelle : « *De nombreux composés libérés dans l’environnement par les activités humaines sont capables de dérégler le système endocrinien des animaux, y compris l’homme. Les conséquences de tels dérèglements peuvent être graves, en raison du rôle de premier plan que les hormones jouent dans le développement de l’organisme* ». [10]

Selon l’OMS, un perturbateur endocrinien se définit comme : « Une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)- population» [11].

Les perturbateurs endocriniens agissent selon trois mécanismes principaux. Ils peuvent :

- Soit provoquer des réactions indésirables de l’organisme en **mimant l’action d’une hormone**,
- Soit empêcher une hormone d’agir sur ses cellules cibles en **bloquant son action**.
- Soit **perturber** la production, le transport, l’élimination ou la régulation d’une hormone ou de son récepteur [7].

Les perturbateurs endocriniens présentent d’autres particularités:

- Ils sont suspectés d’être à l’origine d’apparitions d’effets même à **faible dose d’exposition** [12].
- Ils n’obéissent pas à une relation dose-réponse classique où les effets sont proportionnels à la dose reçue par l’individu. En effet, certains effets apparaissent à faibles doses, diminuent lorsque l’on accroît les doses et augmentent à nouveau pour des doses élevées. C’est ce qu’on appelle **une relation dose-réponse non monotone** (figure 2) [7] [9].

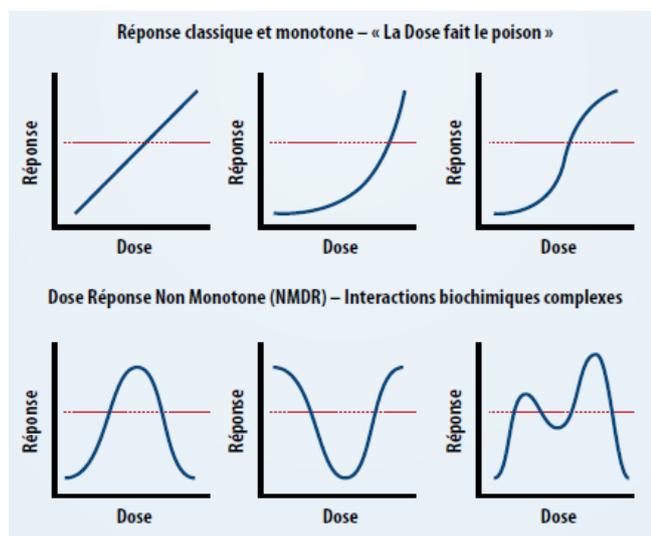


Figure 2 : Relation dose-réponse classique et relation dose-réponse non monotone [9].

- La sensibilité aux perturbateurs endocriniens peut varier selon les périodes de la vie, c'est la notion de **fenêtre d'exposition**. On peut observer une sensibilité accrue à ces substances notamment pendant la période du développement fœto-embryonnaire, ou de la petite enfance. La mise en place de la puberté est également une période sensible au cours de laquelle un dérèglement hormonal peut altérer de manière irréversible certaines fonctions de l'organisme [12].
- Les effets des mélanges de perturbateurs endocriniens apparaissent complexes. En effet, être exposé à un mélange de plusieurs perturbateurs endocriniens pourrait être très différent de l'exposition aux substances seules en termes d'effets. On parle alors d'«**effets cocktail**» [7].

Ces particularités des perturbateurs endocriniens constituent un véritable changement de paradigme. En effet, l'absence d'une relation dose-effet monotone met en cause l'efficacité de la gestion du risque en se basant sur des valeurs seuils. Ceci nécessite donc un changement dans les stratégies de gestion du risque.

## B. Le cas des Phtalates :

Les produits chimiques sont fabriqués et utilisés en grande quantité de nos jours. Une étude récente des inventaires de produits chimiques de 19 pays et régions montre qu'il existe plus de 350 000 produits chimiques et mélanges de produits chimiques enregistrés pour la production et l'utilisation. Parmi ces 350 000 produits chimiques, il y'a une estimation prudente que plus d'un millier pourraient être des perturbateurs endocriniens [9]. Parmi ces perturbateurs endocriniens on trouve les phtalates qui font l'objet de notre travail [13].

### 1. Les Phtalates c'est quoi?

Les phtalates sont des produits chimiques qui constituent une large famille, leur nom dérive du terme "acide phtalique" lui-même dérivant du nom "naphtalène" [14]. Nés dans les années 1920, leur production a connu un essor dans les années 1950 lorsque le polychlorure de vinyle (PVC) est apparu. La production mondiale de plastiques dépasse 150 millions de tonnes par an et la consommation annuelle de phtalates dépasse 6 à 8 millions de tonnes par an [9]. En Europe, leur production était estimée d'environ un million de tonnes par an en 2005 [17].

### 2. Propriétés physico-chimiques et classification des Phtalates

À température ambiante, les phtalates sont des liquides visqueux et transparents, très peu volatils et peu ou non solubles dans l'eau [16]. Ils ont une forte affinité pour les alcools lourds tels que l'éther, le chloroforme etc..., ainsi que pour les graisses [17]. Les phtalates les plus courants, leurs métabolites, et leurs principales utilisations sont regroupés dans le tableau I :

Tableau I : Les phtalates les plus courants : métabolites et principales sources. [18] [19]

Composés	Abréviation	Métabolites	Exemples d'utilisations
Di-2- éthylhexyl phtalate	DEHP	Mono-2- éthylhexyl phtalate (MEHP) Mono-2- éthyl-5- hydroxyhexyl phtalate (MEHHP) Mono-2-éthyl-5oxohéxyl phtalate (MEOHP) Mono-2-éthyl-5carboxypentyl phtalate (MECPP) Mono-2-carboxyméthyl phtalate (MCMHP)	Plastifiants
Diéthyl phtalate	DEP	Monoéthyl phtalate (MEP)	Brosses à dents, pièces automobiles, outils, jouets, emballages alimentaires, produits de beauté, insecticides, plastifiants des gélules
Di-isononyl phtalate	DiNP	Mono-iso-nonyl phtalate (MiNP)	Plastifiants
Di-isobutyl phtalate	DiBP	Mono-isobutyl phtalate (MiBP)	Plastifiants, adhésifs
Di-n-butyl-phtalate	DnBP	Mono-n-butyl-phtalate (MnBP), Mono-3-carboxypropyl-phtalate (MCP) et Mono-3-hydroxy-n-butyl-phtalate (MHBP)	Articles en plastique, véhicules, articles électriques/ électroniques, batteries, textile, articles en faux cuir, articles en métal
Phtalate de benzyle et de butyle	BBzP	Monobenzyl phtalate (MbBP) Mono-n-butyl phtalate (MBP)	Articles en plastique, véhicules, batteries électriques, textile
Phtalate de diméthyle	DMP	Mono-méthyl phtalate (MMP)	Plastifiants, PVC, pesticides
Dicyclohexyl phtalate	DCHP	-	Encre, adhésifs, teinture des textiles, vernis à ongles
Di-n-octyl phtalate	DnOP	-	Plastifiants

On peut classer les phtalates en 3 catégories selon leurs propriétés physico-chimiques et toxicologiques : les phtalates de haut poids moléculaire, de bas poids moléculaires et intermédiaires [14]. Certains phtalates sont classés comme Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique (CMR) et comme substances extrêmement préoccupantes (SVHC). En se basant sur la liste SIN et les données de l'ECHA on a pu établir la classification suivante des phtalates (Voir tableau II) :

Tableau II : Classification des phtalates. [20] [21] [22] [23] [24]

Phtalates	Catégorie de danger	Raison d'inclusion dans la liste SIN	ECHA	Poids moléculaire
<b>DEHP</b>	Repro.1B	Classé CMR dans l'annexe VI de la réglementation 1272/2008	-Substance extrêmement préoccupante - Toxique pour la reproduction	Haut poids moléculaire
<b>DnBP</b>	Repro.1B	Classé CMR dans l'annexe VI de la réglementation 1272/2008	-Substance extrêmement préoccupante -Toxique pour la reproduction	Faible poids moléculaire
<b>DEP</b>	Non classé	Le DEP est un PE avec une activité thyroïdienne et oestrogénique, il affecte plusieurs fonctions et organes du corps, y compris le foie, la reproduction et le métabolisme. C'est une substance qui a été retrouvée dans des études de biomonitoring et dans l'urine humaine. Elle est dans la catégorie PE dans la base de données de la commission Européenne.	-	Faible poids moléculaire
<b>DiNP</b>	Non classé	-Des effets reprotoxiques et des effets sur le développement de cette substance ont été rapportés. -C'est un perturbateur endocrinien suspecté. -Il a été détecté dans l'environnement et chez l'homme.	-	Haut poids moléculaire

<b>DiBP</b>	Repro.1B	Classé CMR dans l'annexe VI de la réglementation 1272/2008	-Substance extrêmement préoccupante - Toxique pour la reproduction	Faible poids moléculaire
<b>BBzP</b>	Repro. 1B Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	Classé CMR dans l'annexe VI de la réglementation 1272/2008	-Substance extrêmement préoccupante -Toxique pour la reproduction	Faible poids moléculaire
<b>DMP</b>	Non classé	Non inclus dans la liste SIN	-	-
<b>DCHP</b>	Repr. 1B Skin Sens. 1	Classé par l'ECHA comme substance extrêmement préoccupante car il est toxique pour la reproduction, perturbateur endocrinien et sensibilisant de la peau.	-Substance extrêmement préoccupante -Toxique pour la reproduction	-
<b>DnOP</b>	Non classé	- Il a des propriétés PE. - Les études in vitro montrent une interférence avec la fonction thyroïdienne. - Des effets reproductifs et sur le développement ont été trouvés in vivo, chez les daphnies, les poissons et les rongeurs. - Cette substance a été reliée à l'endométriase (chez l'homme).	-	-

La signification des catégories de danger est dans le tableau III suivant :

Tableau III : Classification réglementaire pour les agents toxiques pour la reproduction (règlement CLP1272/2008) [20].

Catégories  
Catégorie 1A  
Catégorie 1B  
Catégorie 2

Toxicité pour la reproduction humaine avérée  
Substances présumées toxiques pour la reproduction humaine  
Substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine

### 3. Métabolisme des phtalates :

L'absorption des phtalates dépend de la dose, de la voie d'exposition et de la masse moléculaire du composé [25]. L'absorption par voie orale est rapide et presque totale. L'absorption cutanée concerne plus les phtalates de faible poids moléculaire. Il existe peu de données sur la toxicocinétique des phtalates en cas d'exposition par voie respiratoire. Une fois absorbés, les phtalates sont distribués sans avoir une affinité particulière pour un organe ou tissu, ils vont par la suite subir des étapes de biotransformation pour être enfin éliminés par voie urinaire sous forme de monoesters simples ou de métabolites hydroxylés ou oxydés. Les demi-vies d'élimination des phtalates sont comprises entre 2 et 48 heures ce qui constitue un délai court [22].

### 4. Comportement dans l'environnement des Phtalates :

Les phtalates peuvent être facilement relargués dans le milieu environnant (domicile, écoles, bureaux) dans la mesure où ils ne sont pas liés de manière covalente aux polymères des matériaux plastiques dans lesquels ils sont utilisés [22]. Tel est l'exemple des articles fabriqués en PVC à partir desquels les phtalates peuvent migrer car ils sont peu liés chimiquement à la matrice des polymères. Ils sont très répandus dans l'environnement et ont été détectés dans les eaux de surface et les sédiments [16]. Dans l'atmosphère, les temps de demi-vie des phtalates sont variables, l'air est facilement débarrassé des sous-produits des phtalates par la pluie. Dans le milieu aquatique, les phtalates sont facilement dégradés dans les eaux de surfaces en présence d'oxygène, dans les eaux froides et profondes leur dégradation est ralentie. Dans les sols et sédiments, les phtalates sont biodégradables par aérobiose ou anaérobiose, ils peuvent aussi s'adsorber sur la matière organique des sols ce qui rend leur lixiviation faible [17]. Dans le cadre des évaluations des risques européennes relative au DEHP, une modélisation a été réalisée pour extrapoler les données trouvées à deux autres phtalates : le DiNP et le DiDP. Les temps de demi-vie de ces composés ont été estimés à 50 jours dans les eaux de surface, 300 jours

dans les sols et 3000 jours dans les sédiments. Dans l'atmosphère, le temps de demi-vie pour le DEHP est estimé de 1 jour [17].

#### 5. Sources et voies d'exposition aux Phtalates :

Les phtalates sont des substances toxiques omniprésentes dans notre quotidien. Il existe deux sources principales de ces substances, les industries qui les produisent et les utilisent, et les produits que nous consommons et qui en contiennent [17].

On les retrouve donc dans les produits de consommation tels que :

- les emballages alimentaires
- les matières plastiques comme : les rideaux de douche, certains jouets pour enfants, les ustensiles de cuisine, les revêtements de sol en vinyle, les revêtements muraux, les adhésifs
- les sacs et vêtements de faux cuir
- certaines spécialités pharmaceutiques (comprimés enrobés gastrorésistants)
- les produits coiffants et les produits de soins et cosmétiques (déodorants, shampoings, produits pour cheveux, vernis à ongle etc...)
- les parfums
- les peintures, les laques et les encres
- les insecticides.

On les trouve également dans les dispositifs médicaux et les produits biomédicaux ainsi que dans les appareils électroniques [22] [13] [26] [27]. Plusieurs phtalates peuvent être présents dans un même produit ce qui rend difficile la détermination des usages spécifiques d'un phtalate particulier [22]. Des phtalates ont aussi été mesurés dans les aliments et dans l'eau de boisson [28]. Mais leur présence est faible dans les eaux de distribution au robinet et les eaux conditionnées en bouteilles en poly-téréphtalate d'éthylène (PET) et en verre. On les trouve également dans l'environnement intérieur, notamment dans la poussière et l'air intérieur des logements, des écoles maternelles et des écoles élémentaires.

Une étude sur les Composés Organiques Semi-Volatils (COSV) dans l'air intérieur de 30 logements en France a montré que les phtalates sont les COSV qui ont la concentration médiane la plus élevée dans les logements. Dans la phase gazeuse, les phtalates les plus trouvés sont le DiBP, le DEP et le DBP. Dans les particules en suspension, ce sont les phtalates DEHP, DiBP, DBP et DiNP qui ont la plus grande concentration [29]. Les données de la campagne nationale de mesure de l'OQAI de 2013 et de l'étude Ecos-PER commanditée par l'Anses entre 2010 et 2011 ont montré que les concentrations en phtalates mesurées dans les écoles ont tendance à être plus élevées que celles mesurées dans les logements [30] [22]. Dans une autre étude sur la contamination de 30 écoles en France en COSV, les COSV les plus trouvés dans l'air intérieur et la poussière étaient les phtalates. Les phtalates prédominants dans l'air sont le DiBP, le DBP, le DEP et le DEHP. Dans la poussière on trouve le DEHP, le DiNP, le DiBP et le DBP [31].

On peut donc classer les sources d'exposition en :

- Produits de consommation
- Environnement intérieur (air et poussière des habitats et des écoles)
- Environnement extérieur (eau, air et sol) [17].

Les voies d'exposition sont l'ingestion des aliments et l'ingestion des poussières contenant des phtalates par contact main bouche surtout chez les enfants, l'inhalation d'air et de poussière et le contact direct avec les équipements et produits contenant des phtalates notamment les cosmétiques et les parfums [22]. C'est surtout

la migration des phtalates d'un contenant (emballage en plastique, ustensile de cuisine) vers un contenu (aliments, cosmétique, dentifrice...) qui fait la contamination chez l'homme [13]. Cette migration augmente sous l'effet de la chaleur (par exemple : chauffage au micro-onde) et vers les aliments gras (fromage, viandes, huiles ...) surtout les phtalates de masse moléculaire élevée qui ont un caractère lipophile [32].

Selon l'enquête Esteban, la principale source d'exposition aux phtalates pour la population générale est l'ingestion d'aliments ayant été en contact avec des emballages qui en contiennent, cette source constitue près de 90% de l'exposition totale [22]. Selon une étude américaine, après calcul des doses d'exposition aux phtalates par ingestion d'aliments, inhalation d'air et ingestion de poussière, l'alimentation reste la principale source d'exposition pour la population générale, mais **chez les enfants et les nourrissons**, la source majeure d'exposition est l'ingestion de poussière [33]. La contribution de chaque voie et source d'exposition reste inconnue [28], mais la deuxième stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens prévoit la collecte davantage de données sur l'imprégnation des différents milieux (air intérieur ou extérieur, eaux, sols et sous-sols) par les perturbateurs endocriniens [34]. Selon l'enquête Esteban, ce sont les enfants qui sont les plus imprégnés par les phtalates, excepté pour les phtalates marqueurs de l'utilisation des cosmétiques et des produits d'hygiène [22].

#### 6. Schéma conceptuel de l'exposition aux phtalates :

Afin de mieux illustrer l'exposition aux phtalates, nous avons établi le schéma conceptuel suivant (figure 3) qui montre les différentes sources et voies d'exposition aux phtalates. La population exposée est la population générale mais les enfants et les femmes enceintes sont les plus vulnérables.



Figure 3 : Schéma conceptuel

### III. Les Phtalates et les maladies infantiles : Revue de la littérature

#### A. Justification du choix des maladies :

La prévalence des maladies chroniques infantiles est en augmentation. Il s'agit d'un véritable phénomène d'épidémie silencieuse de maladies chroniques [1]. D'un point de vue scientifique, ces maladies peuvent avoir un lien avec l'exposition aux phtalates. Une revue de la littérature examinant les effets des phtalates sur la santé humaine, a pointé plusieurs impacts sur la santé des enfants regroupés dans le tableau IV [18].

Tableau IV: Impact des phtalates sur la santé des enfants [18].

Catégorie	Effets sur la santé
Système endocrinien	Poids (surpoids et obésité) et taille Insulinorésistance et diabète type II Fonction thyroïdienne et augmentation du risque de cancer de la thyroïde. Augmentation de la pression sanguine systolique Distance anogénitale. Puberté précoce Sexe masculin : développement génital et qualité du sperme Sexe féminin : effets sur la grossesse (avortement, naissances prématurée, faible poids de naissance), hormones reproductives, ménopause précoce.
Autres	Système respiratoire : asthme et allergie Système nerveux : retard neurodéveloppemental, handicap social

Ce lien entre phtalates et maladies infantiles a déjà fait l'objet d'un stage au sein du Réseau Environnement Santé au cours duquel plusieurs études en faveur de cette hypothèse ont été mises en évidence [35]. Notre objectif est de mettre à jour ces données scientifiques. Le choix a été porté sur huit maladies infantiles qui sont : l'asthme, le Trouble de Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH), les troubles du langage, les troubles de la reproduction, l'obésité et les maladies cardiométaboliques, les troubles cognitifs, l'hypothyroïdie et l'Hypominéralisation Molaire et Incisive (MIH).

#### B. Méthode de recherche : bases de données et critères de choix :

Les bases de données consultées pour réaliser notre revue sont : Pubmed, Science direct et Google Scholar. Les critères d'inclusions et d'exclusion choisis sont dans le tableau suivant:

Tableau V : Les critères d'inclusions et d'exclusion des études retrouvées.

Les critères d'inclusions	Les critères d'exclusions sont
<ul style="list-style-type: none"><li>- Date de publication de l'article : 5 dernières années.</li><li>- Type d'étude : cohorte, cas témoin, étude transversale, revue, méta analyses, revue systématique.</li><li>- Disponibilité de l'article : abstract + texte complet</li><li>- Le type d'exposition : exposition prénatale et exposition postnatale aux phtalates</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Les études anciennes</li><li>- Les données animales.</li></ul>

L'ensemble des mots clés utilisés sont : Phthalates, Phthalates exposure, children, infant, reproduction, puberty, language development, MIH (pour : molar incisor hypomineralisation), asthma, ADHD (pour : attention-deficit hyperactivity disorder), hypothyroidism, obesity, cardiometabolic risks, cognitive development, cognition.

Après tri et lecture, un total de 37 nouvelles références a été retenu pour la suite du travail. En se référant à ces articles ainsi qu'à certains articles trouvés au cours du stage précédent nous avons procédé à l'analyse des données de la littérature. 41 articles ont été analysés dont, 6 pour l'asthme, 6 pour le TDAH, 3 pour les troubles du langage, 4 pour les troubles cognitifs, 7 pour les troubles reproductifs, 6 pour l'obésité, 5 pour les facteurs de risque cardiométaboliques, 2 pour l'hypothyroïdie, 1 article pour le MIH et 1 article pour la reproduction et l'hypothyroïdie.

## C. Analyse des résultats

### 1. Phtalates et asthme :

Selon la définition de l'OMS : « L'asthme est une maladie chronique qui se caractérise par des crises récurrentes où l'on observe des difficultés respiratoires et une respiration sifflante et dont la gravité et la fréquence varient d'une personne à l'autre [36]. »

#### Méta-analyses :

Li M C et al. [37] ont étudié l'association entre l'exposition aux phtalates et l'asthme chez l'enfant. Il a été montré qu'une exposition au BBzP est significativement associée au risque d'asthme chez l'enfant avec des OR qui varient de 1,39 à 1,41. Cette association est plus importante en cas d'exposition prénatale au BBzP comparée à une exposition postnatale. L'association était également évidente en cas d'exposition par la poussière aux phtalates DEHP et BBzP avec un OR = 2,71 (IC95% = 1,39 ; 5,28) pour le DEHP, et un OR = 2,08 (IC95% = 1,10 ; 3,92) pour le BBzP. Mais les mécanismes de cette association restent inconnus et nécessitent plus d'études.

Une autre méta-analyse publiée en 2020 a étudié la relation entre l'exposition aux phtalates et le risque d'asthme. 14 études ont été sélectionnées dont les constatations sont les suivantes : Il existe une association significative et robuste entre les niveaux d'exposition aux phtalates dont le métabolite est MBzP et le risque d'asthme. Le risque d'asthme augmente avec les concentrations des métabolites du DEHP (MEHHP et MECPP). Les enfants ayant une concentration importante en métabolites MCNP dans leurs urines ont plus de risque d'avoir l'asthme. [38].

#### Revues :

Une revue de la littérature de Bolling et al. [39] publiée en 2020 a évalué les études épidémiologiques et expérimentales publiées jusqu'à 2019 sur les phtalates et les maladies allergiques tel que l'asthme, la rhinoconjonctivite et l'eczéma. Au total 134 études ont été retenues. Il a été conclu qu'il existe une association entre l'exposition aux phtalates et les maladies allergiques. Même de faibles associations significatives peuvent avoir un impact important sur des populations largement exposées, compte tenu de la nature omniprésente des phtalates.

#### Données et études récentes :

Une étude de cohorte de Gascon M et al.[40], sur l'exposition prénatale aux BPA et phtalates et leur effets sur les allergies et infections respiratoire infantile a montré que l'exposition aux phtalates de haut poids moléculaire pourrait augmenter le risque de symptômes d'asthme et d'infections des voies respiratoires tout au long de l'enfance, avec les risque relatifs suivants : Pour le DEHP : RR (respiration sifflante)=1,25(IC95% = 1,04-1,50) ; RR (infections pulmonaires)= 1,15 (IC95% = 0,97-1,35);RR (bronchites)= 1,20 (IC95% = 1,01-1,43). Pour le MBzP : RR (respiration sifflante) =1,15 (IC95% = 1,00-1,33). Ainsi qu'une augmentation du risque d'asthme pour les deux.

Une autre étude basée sur 2 cohortes mère-enfant a démontré que l'exposition prénatale à un mélange de phtalates de faible poids moléculaire dont les métabolites sont : MEP, MBP, MiBP est associée à une augmentation du risque d'asthme et de respiration sifflante chez les enfants, en particulier les garçons [41].

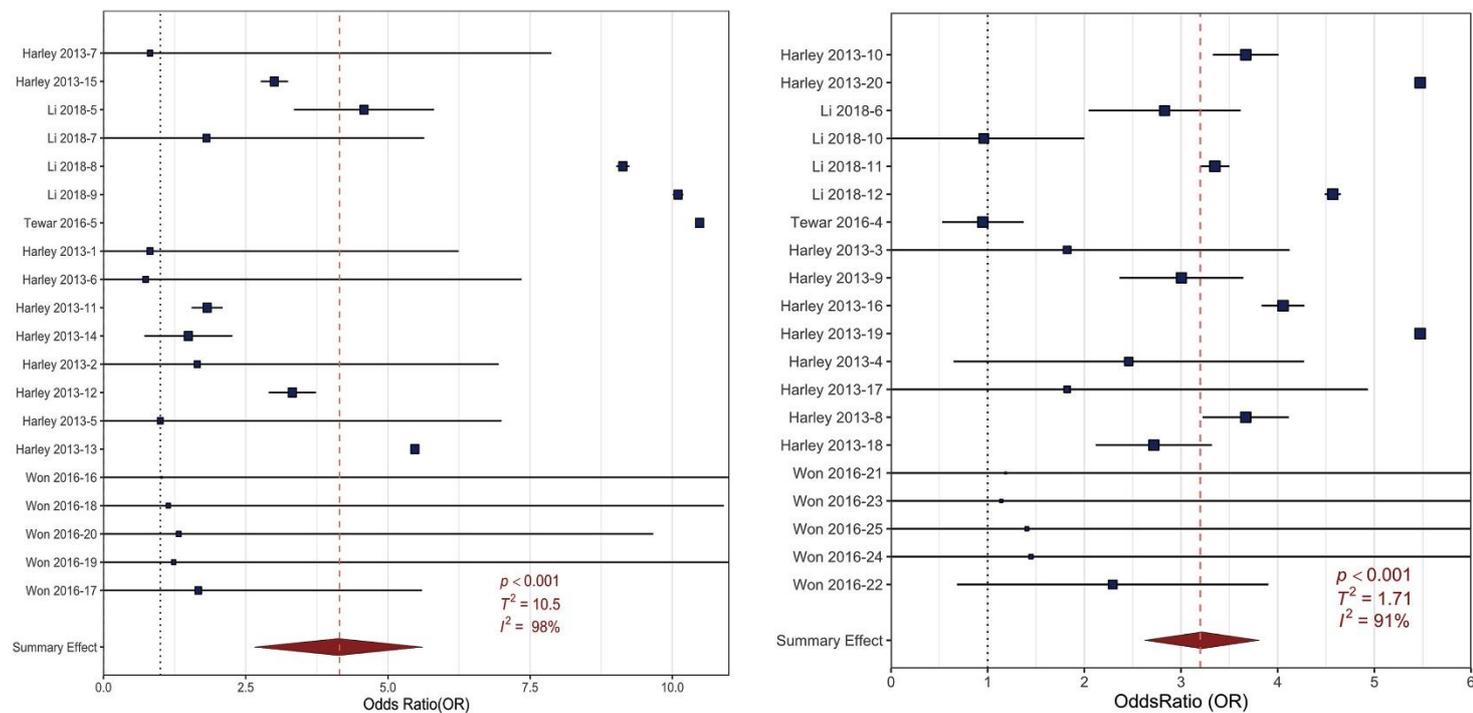
L'exposition au DEHP dans la poussière a également fait l'objet d'une étude canadienne publiée en 2021 qui a examiné l'effet de cette exposition chez les enfants. La première année de vie étant la période d'exposition, cette étude a mis en évidence que le risque de développer un asthme chez l'enfant est d'autant plus important que l'exposition augmente, avec 4 fois plus de risque quand la concentration en DEHP est la plus élevée (4ème quartile). Les concentrations en DEHP du 2<sup>ème</sup> au 4<sup>ème</sup> quartile étaient associées à 2 fois plus de risque d'apparition d'une respiration sifflante récurrente chez l'enfant, comparé au 1<sup>er</sup> quartile. Les associations observées sont liées à des concentrations en DEHP dans la poussière plus faibles que celles reportées dans d'autres études. L'étude a conclu que l'exposition au DEHP dans la poussière à l'âge de 3 mois est associée à une augmentation du risque d'asthme et de respiration sifflante récurrente chez les enfants de 5 ans [42].

## 2. Phtalates et Trouble de Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité TDAH :

Le TDAH est un trouble du neuro-développement de l'enfant qui constitue un problème majeur de santé publique. En effet, 75% des cas chez les enfants persistent jusqu'en âge adulte. [43]

### Méta-analyses :

Une méta-analyse portant sur les causes environnementales du TDAH a été publiée en 2020 par 2 chercheurs de l'US EPA. Quarante-sept références examinant le TDAH chez les enfants ont été incluses dans cette étude dont vingt étaient liées à l'exposition aux phtalates et plastifiants. L'analyse des données de ces études a montré que l'exposition aux phtalates chez les enfants des deux sexes est fortement associée au diagnostic de TDAH avec un OR=3,31 (IC95% = 2,59 - 4,02). L'évaluation séparée de cette association pour chaque sexe a donné des résultats dans le même sens, avec un OR= 3.54 (IC95% = 2,23–4,86) pour les garçons et un OR= 3,12 (IC95% = 2,54–3,70) pour les filles comme le montre la figure 4 [43].



### Revues :

Engel et al. [44] ont étudié les effets neurotoxiques des phtalates sur les enfants. Parmi les études incluses dans leur revue, trois ont traité la relation entre l'exposition aux phtalates et le TDAH chez l'enfant. Dans la première étude, il a été trouvé que les enfants dont les mères font partie des quintiles les plus élevés d'exposition prénatale au DEHP avaient 3 fois plus de risque d'être diagnostiqués pour TDAH (OR=2,99 (IC95% = 1,47-5,49)) comparés aux enfants dont les mères sont situées dans les quintiles d'exposition les plus faibles. Dans la deuxième étude, il a été mis en évidence que l'exposition au DiBP est associée à des comportements agressifs et à de l'inattention chez les enfants tandis que l'exposition au DEHP et au BBzP était liée à des troubles du comportement avec certains cas spécifiques au sexe. Dans la troisième étude, il a été trouvé que l'exposition à l'ensemble des phtalates de faible poids moléculaire (dont le DBP et le DEP) est associée à l'apparition d'hyperactivité, de problèmes d'attention et d'anxiété chez les enfants à l'âge de 16 ans.

Selon Qifan et al. [45] l'exposition aux phtalates affecte largement le neuro-développement du fœtus et de l'enfant. Cette exposition est aussi associée à des troubles du comportement. Plus la concentration en métabolites de DBP et DEHP dans les urines des femmes enceintes est importante, plus le développement des symptômes de TDAH chez leurs enfants est important.

Minatoya et al. [46] ont étudié les effets de l'exposition aux phtalates et au bisphénol A sur le neuro-développement de l'enfant. Trente articles étaient inclus dans cette revue dont trois évaluaient le lien avec le TDAH. (Voir tableau VI)

Tableau VI : Tableau récapitulatif des conclusions principales de la revue de Minatoya et al. [46].

Référence	Type d'étude	Pays	Taille de l'échantillon	Age à l'exposition	Niveau d'exposition	Conclusions principales
Park et al.	Cas-témoin	Corée	180 (cas) 438 (témoin)	6-15 ans	MEHP = 45,60g/g Cr MEOP = 43,82g/g Cr MBP = 68,03g/g Cr (GM)/ urine d'enfant	Le niveau d'exposition au DEHP était plus élevé chez les garçons atteints de TDAH comparé aux témoins. De même le niveau d'exposition au DBP était plus important chez les enfants ayant des troubles hyperactif-impulsifs, comparé à ceux non atteints de ces troubles.
Engel et al.	Cas-témoin nichée dans une cohorte	Norvège	297 (cas) 553 (témoins)	Nés entre 2003 et 2008	(cas) DEHP = 0,31 _mol/L  (témoins) DEHP = 0,27 _mol/L (GM)/ urine d'enfant	L'exposition prénatale au DEHP était associée à une augmentation du risque de TDAH avec un OR = 2,99 (IC95% = 1,47-5,49).
Tsai et al.	Cas-témoin	Taïwan	130 (cas) 68 (témoins)	6-12 ans	-	Le groupe atteint de TDAH a montré une plus grande exposition au MnBP (p = 0,014) chez les garçons.

### Données et études récentes :

Une étude de cohorte mère-enfant (HOME) [47] a examiné l'effet de l'exposition des enfants à un mélange de phtalates pendant la grossesse et en postnatal sur leur comportement. Après analyse des phtalates dans les échantillons d'urine, la conclusion était que l'exposition à un mélange de phtalates est associée à des troubles du comportement chez les enfants exposés.

Une autre étude (Gilbert et al. [48]) a porté sur l'association entre l'exposition à un mélange de phtalates et le comportement des enfants dans la cohorte française SEPAGES. Une augmentation des troubles du comportement a été observée, avec une association plus robuste chez les filles que chez les garçons après stratification sur le sexe. Il a été constaté que ces troubles sont liés à une exposition aux phtalates dont les métabolites sont MEP, MBzP et MnBP.

### 3. Phtalates et troubles du langage :

L'Association américaine de l'orthophonie et de l'audition définit le trouble du langage comme étant un retard significatif dans l'utilisation et/ou la compréhension du langage verbal ou du langage écrit. Les troubles du langage sont reliés au neuro-développement de l'enfant [49]. Le neuro-développement peut être influencé par l'exposition à certains phtalates [50] [51].

Une étude réalisée à partir des données de 2 cohortes (SELMA au Suède et TIDES aux États-Unis) a démontré que l'exposition prénatale aux phtalates DBP et BBzP est significativement associée à un retard du langage chez l'enfant avec une plus grande prévalence chez les garçons [52].

Une autre étude a investigué l'association entre l'exposition prénatale aux phtalates et le développement du langage chez les enfants âgés de 20 à 36 mois. Il s'agit d'une cohorte de 518 couples mère-enfant réalisée à Odense au Danemark. Le protocole inclut un dosage des phtalates dans les urines maternelles avant la naissance et une évaluation du langage des enfants. Cette étude a montré une association significative entre l'exposition prénatale à 3 phtalates (DEP, BBzP et DEHP) et un score de langage diminué chez les garçons même pour une faible exposition [53].

L'évaluation de l'exposition prénatale aux phtalates par analyse de cheveux chez les femmes enceintes a été réalisée dans une autre étude. Les phtalates dosés dans les cheveux permettent de connaître la contamination maternelle sur une période de 3 mois. Après ajustement sur certains facteurs de confusion (éducation maternelle, ethnicité et sexe du nourrisson), une association a été mise en évidence entre l'exposition prénatale aux phtalates, mesurée par le métabolome (ensemble des métabolites) et la diminution des compétences linguistiques expressives chez les enfants [54].

#### 4. Phtalates et troubles cognitifs :

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS) : « Un trouble ou déclin cognitif correspond à une altération d'une ou plusieurs fonctions cognitives, quel que soit le mécanisme en cause, son origine ou sa réversibilité. Un trouble cognitif peut avoir une origine neurologique, psychiatrique, médicamenteuse, etc. » [55].

L'exposition prénatale aux phtalates est associée avec des effets sur la cognition et le comportement des enfants. Des effets comme la diminution du quotient intellectuel (QI), les problèmes d'attention et d'hyperactivité et la faible communication sociale ont déjà été décrits [51].

#### Données et études récentes :

Kim J I et al. ont investigué les effets des phtalates sur l'intelligence et l'attention chez les enfants de 6 ans à travers une cohorte mère-enfant. Une analyse de la concentration en MEHHP, MEOHP et MBP dans les échantillons urinaires des femmes enceintes et des enfants a été faite. Il a été trouvé que l'exposition postnatale aux phtalates avait des effets négatifs sur le QI et l'attention chez les enfants. En contrepartie, l'exposition prénatale n'a montré aucun effet [56].

Dans la cohorte de naissance (MABC), Zhu Y et al. ont étudié l'effet de l'exposition prénatale aux phtalates à différents moments de la grossesse sur le QI des enfants. Il a été trouvé que les phtalates ont des effets négatifs sur le développement cognitif des enfants. L'augmentation de la concentration du métabolite MBP était liée à une diminution des scores : visuel, de compréhension et de QI chez l'enfant. Le premier trimestre était décrit comme étant la période la plus vulnérable à l'exposition en termes de neuro-toxicité [57].

Une autre étude a été faite sur l'association entre l'exposition aux phtalates chez les femmes enceintes et les effets sur le neuro-développement des nourrissons de 48 mois. L'évaluation de l'exposition a été faite en fonction du trimestre de grossesse. Après évaluation des capacités motrices, cognitives et de mémorisation des nourrissons, les résultats ont montré une association entre l'exposition aux phtalates de haut poids moléculaire et la diminution des scores calculés. Cette association est observée dans le cas d'une exposition pendant le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse avec des effets plus marqués en cas d'exposition au 1<sup>er</sup> trimestre. Le début de la grossesse constitue la fenêtre d'exposition la plus sensible aux phtalates (Voir figure 1 de l'annexe) [58].

Une dernière étude basée sur la cohorte IKIDS aux États-Unis a cherché les effets cognitifs des phtalates chez les enfants âgés de 7 à 8 mois. L'évaluation cognitive était basée sur un test de mémoire de reconnaissance visuelle. Les résultats ont montré que l'exposition aux phtalates DEHP et DiNP peut être reliée à un ralentissement du traitement de l'information et une mémoire de reconnaissance plus faible chez les enfants [59].

#### 5. Phtalates et troubles reproductifs :

Les phtalates sont connus pour être toxiques pour les organes reproductifs masculins et féminins. Ils sont à l'origine de toxicité embryonnaire. Ils induisent le stress oxydatif sur les organes reproductifs des deux sexes et l'apoptose des cellules testiculaires. Ils causent aussi des détériorations de l'ADN. [60]

#### Méta-analyses :

Les effets de l'exposition prénatale aux phtalates DEHP sur la distance anogénitale ont fait l'objet d'une méta-analyse incluant cinq études chez l'homme et dix-neuf études chez l'animal. Les résultats de cette étude ont montré une réduction de la distance anogénitale chez les exposés de sexe masculin (Voir figure 5). L'exposition prénatale est mesurée à partir des métabolites urinaires du DEHP dosés chez les mères. Le DEHP est donc considéré comme un danger sur la reproduction chez l'homme vu ses effets sur la distance anogénitale. [61]

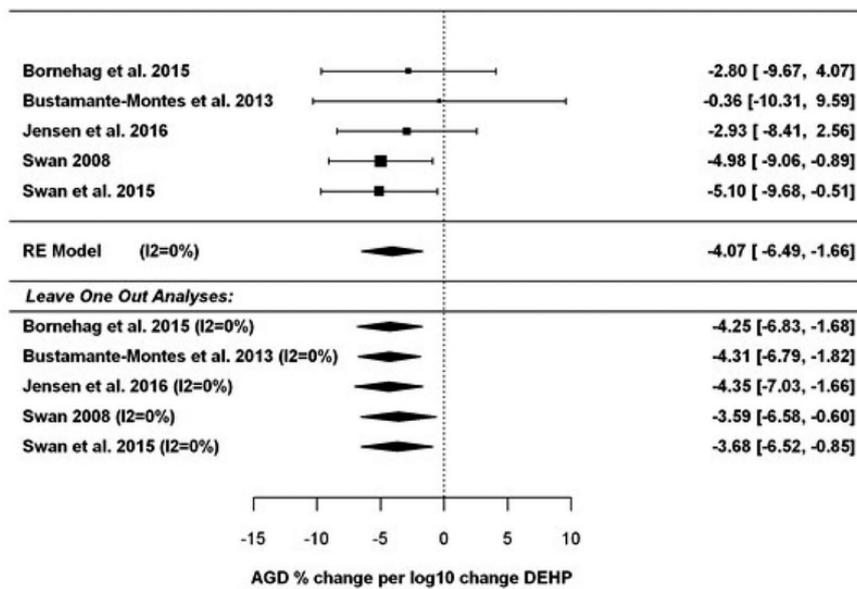


Figure 5 : Résultats de la méta-analyse des études sur le DEHP et la distance anogénitale chez l'homme [61].

Une autre méta-analyse plus récente incluant 10 études a été conduite pour explorer l'effet des phtalates sur la distance anogénitale chez les filles et les garçons. L'exposition au DEHP était associée à une diminution de la distance anogénitale chez les garçons. Une relation significative entre l'exposition aux MBZP et la distance anogénitale chez les filles a aussi été observée. L'ensemble de ces résultats est illustré dans la figure 6 ci-dessous. La diminution de la distance anogénitale chez les garçons est un signe de féminisation. C'est la conséquence de la suppression du pic de testostérone [62].

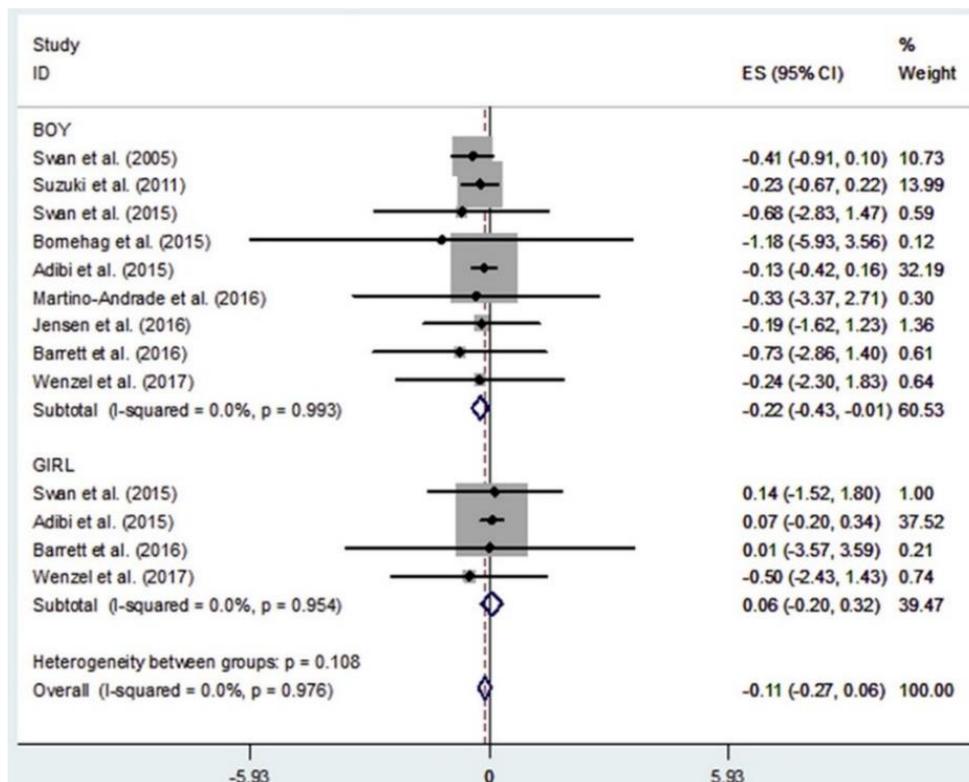


Figure 6 : Exposition aux phtalates et diminution de la distance anogénitale [62]

## Revue :

Une revue systématique de la littérature a examiné les effets de l'exposition aux phtalates sur la reproduction masculine. Les études retenues portaient sur la distance anogénitale, les paramètres spermatiques, le délai pour

concevoir, la testostérone, le développement pubertaire, et l'hypospadias/cryptorchidie (Voir tableau 1 de l'annexe). Une association robuste entre l'exposition au DEHP et l'apparition d'effets sur la distance anogénitale, les paramètres spermatiques et la testostérone a été mise en évidence. Le DBP avait aussi des effets sur les paramètres spermatiques avec une forte association. Des effets modérés sur les paramètres spermatiques liés à l'exposition aux phtalates DiNP et BBP ont aussi été trouvés. Les effets reproductifs liés aux phtalates DiBP et DEP n'étaient pas significatifs. Malgré la présence d'incohérences dans les effets spécifiques liés à l'exposition aux phtalates, les résultats trouvés soutiennent que les phtalates, et particulièrement le DEHP et le DBP peuvent avoir des effets sur la reproduction masculine [63].

Une autre revue systématique a été conduite sur les effets reproductifs féminins des phtalates. Les effets étudiés sont le développement pubertaire, le délai pour concevoir, la naissance prématurée et l'avortement spontané. Les phtalates étudiés sont le DEHP, DiNP, DBP, DiBP, BBP, DEP. Les résultats ont montré que l'exposition au DEHP, DBP et DEP était liée à la naissance prématurée. L'absence d'association avec les autres effets étudiés peut être expliquée par le faible niveau d'exposition aux phtalates BBP, DiBP, et DiNP [64].

Une revue sur les conséquences neuroendocrines de l'exposition aux phtalates en période prénatale et en début de vie (Lucaccioni et al.) a aussi permis de constater de nombreux effets sur la reproduction, tel que l'hypospadias et la réduction de la longueur du pénis étiré (voir tableau 2 de Annexe). Cette étude synthétise les connaissances sur le mécanisme d'action des phtalates sur les hormones stéroïdiennes [65]. (Voir figure 2 de l'annexe)

Une dernière revue de Sedha S et al. trouve que certains effets reproductifs tels que la diminution de la fertilité, la réduction de la masse testiculaire, et plusieurs troubles reproductifs féminins sont largement associés aux phtalates. Parmi les phtalates de haut poids moléculaire, le DiNP provoque des effets mineurs sur le développement du tractus génital masculin. Les phtalates de faible poids moléculaire, DMP et DiBP ont des effets sur le système reproductif masculin. Le DBP et le DEHP ont aussi montré des effets néfastes sur le système reproductif féminin. [60]

#### Données et études récentes :

Selon une cohorte de Berman et al. , les phtalates de poids moléculaire élevé ont un effet sur la reproduction chez les enfants. L'âge aux premières menstruations (ménarche) était légèrement retardé chez les filles ayant une exposition prénatale plus élevée aux métabolites de ces phtalates [66].

L'exposition prénatale aux phtalates peut aussi influencer la concentration des hormones sexuelles chez l'enfant. L'étude de la cohorte Odense montre que le niveau de testostérone est diminué chez les garçons exposés aux phtalates. Une association entre l'exposition aux métabolites des phtalates MBP et DiNP et la diminution du rapport testostérone/LH a également été trouvée comme illustré sur la figure 7. [67]

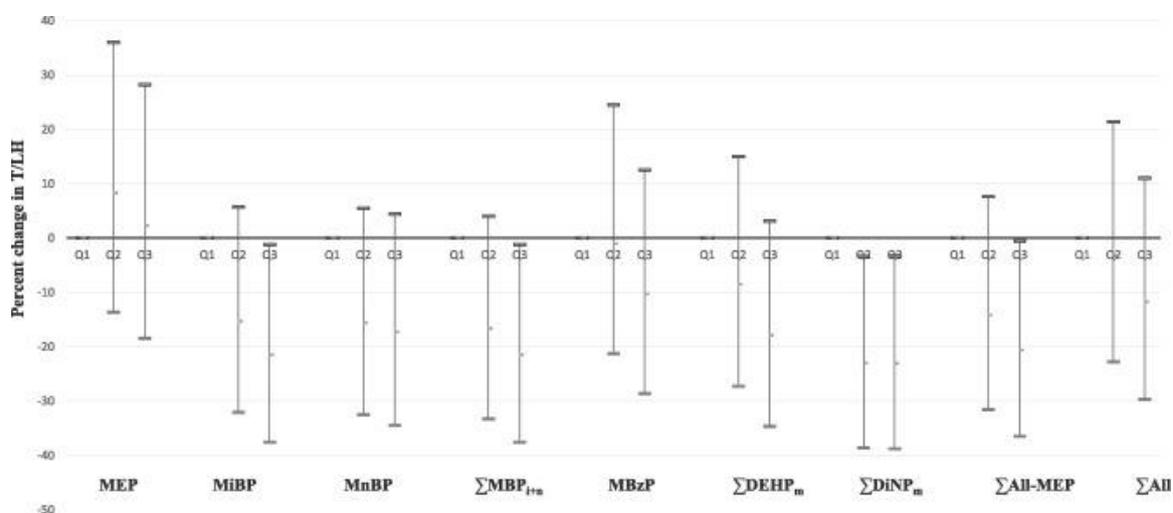


Figure 7 : Association entre exposition aux phtalates et le rapport T/LH chez les enfants de la cohorte Odense [67].

## 6. Phtalates, obésité et facteurs de risques cardiométaboliques

### a) Obésité chez l'enfant :

La prévalence mondiale de l'obésité infantile a considérablement augmenté au cours des dernières décennies (GBD Obesity Collaboration, 2014). L'obésité est plutôt une maladie multifactorielle qu'un simple déséquilibre calorique. L'exposition précoce à des produits chimiques perturbateurs endocriniens tels que les phtalates est supposée être l'une des voies menant au développement de l'obésité infantile [68] [69].

#### Méta-analyses :

Une méta-analyse réalisée par Ribeiro et al. [70] a porté sur le lien entre l'obésité et l'exposition aux PE dont les phtalates. Cette méta-analyse a inclus 18 études portant sur les phtalates pour un total de 21 401 individus. 7 études concernaient l'enfant, 10 l'adulte et 1 l'enfant et l'adulte. Une association globalement positive entre l'exposition aux phtalates et la mesure d'un excès de poids ou d'adiposité a été trouvée. Seulement 4 études ont trouvé une association inverse, et 2 aucune association. (Voir tableau 3 de l'annexe).

#### Revue :

Une revue (Yang et al. [71]) regroupe des preuves épidémiologiques et expérimentales reliant les perturbateurs endocriniens, dont les phtalates, à l'obésité infantile. Cette revue inclus six études en rapport avec les phtalates qui ont été analysées et dont les résultats sont dans le tableau 4 de l'annexe. Les données épidémiologiques ont montré une association significative entre la présence de phtalates ou de leurs métabolites dans les urines et l'Indice de Masse Corporelle (IMC) des enfants et adolescents. Les autres PE induisant ce type d'effet sont le BPA, le DDT, les PCB, les polybromés et les perfluorés ce qui signifie la possibilité d'effets cocktails, compte-tenu de la contamination ubiquitaire de la population à ces substances.

#### Données et études récentes :

Une étude (Harley K G et al. [72]) a regardé l'effet obésogène sur les enfants d'une exposition prénatale aux phtalates. L'échantillon d'étude comprenait 345 femmes enceintes pour lesquelles des échantillons d'urine ont été collectés. Une association entre une concentration urinaire élevée en métabolites des phtalates DEP, BBzP et DEHP chez les femmes enceintes et l'augmentation du risque d'être en surpoids ou obèse chez les enfants âgés entre 5 et 12 ans a été trouvée (figure 8). Les auteurs concluent que l'exposition in utero à certains phtalates est associée à une augmentation de l'IMC et du risque de surpoids ou d'obésité dans l'enfance.

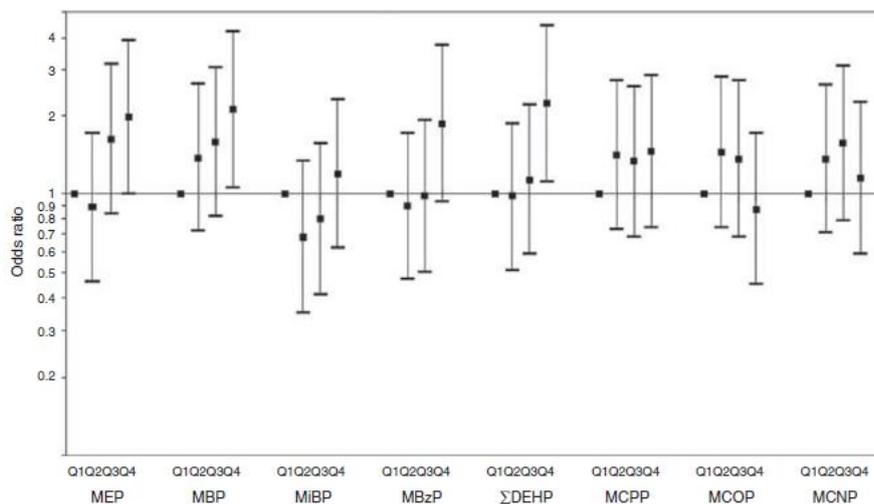


Figure 8 : OR du surpoids/obésité à 12 ans par quartile des métabolites urinaires maternels pendant la grossesse [72]

Une autre étude cas témoin incluant 69 cas et 80 témoins (Xia B et al. [73]) a trouvé une concentration urinaire plus élevée en métabolites des phtalates MnBP chez les enfants obèses (cas), comparée aux enfants ayant un poids normal (témoins). Après ajustement sur des facteurs de confusion (âge, genre, survenue de la puberté, apport calorique quotidien, activité physique et niveau socioéconomique), l'association est restée positive OR = 1,56 (IC95% =1,04-2,41).

Une étude de cohorte mère-enfant (Berger et al. [74]) a étudié l'association entre les biomarqueurs d'exposition de certains polluants : parabènes, phénol et phtalates et leurs effets sur l'IMC, le surpoids et l'obésité chez l'enfant dans un échantillon de 309 enfants. Il a été montré que l'exposition à certains phtalates (DEP, DiDP) pendant la grossesse est associée à une augmentation de l'IMC et du statut de surpoids/obésité chez les enfants quel que soit le modèle statistique utilisé. Le lien avec l'exposition au propyl parabène est également démontré (Voir figure 9). Ces résultats restent robustes même après prise en compte des facteurs de confusion, ce qui suggère que l'exposition à certains phtalates peut augmenter le risque d'obésité au cours de la petite enfance.

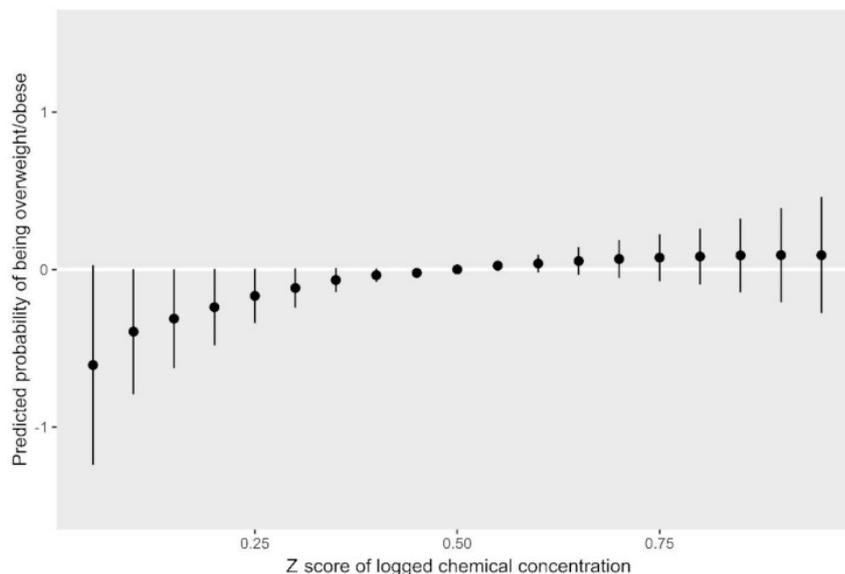


Figure 9 : Probabilité d'être en surpoids/obèse par quantiles des log des concentrations en Biomarqueurs [74].

La dernière étude est une cohorte (Ashley-Martin J et al. [75]) réalisée au Canada qui avait pour objectif d'évaluer l'association entre la concentration en phtalates dans les urines d'enfants âgés entre 2 et 5 ans, et leur indice de masse corporelle (IMC). Sur un échantillon de 189 enfants, une association significative entre la concentration en métabolites du phtalate DnBP et l'augmentation de l'IMC a été trouvée. Les enfants ayant les IMC les plus élevés sont ceux ayant les concentrations les plus élevées en métabolites urinaires du DnBP (risque plus élevé de 45%). Les auteurs concluent que le DnBP est une substance chimique potentiellement préoccupante en ce qui concerne l'obésité infantile. (Voir figure 10)

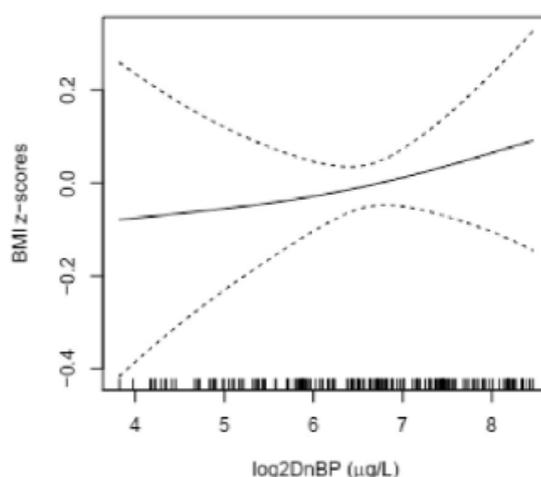


Figure 10: Corrélation entre la concentration urinaire en DnBP et l'IMC chez l'enfant [75].

*b) Facteurs de risque cardiométaboliques :*

En plus de l'obésité, certains facteurs de risque cardiométaboliques chez les enfants ont été attribués aux phtalates.

## Méta-analyses :

Golstanzadeh et al. [76] ont publié en 2019 une méta-analyse incluant 17 études de cohorte, 15 études transversales et 3 études cas-témoins pour étudier l'association de l'exposition aux phtalates aux facteurs de risques cardiométaboliques chez les enfants. Une association significative entre la concentration urinaire des phtalates et de leurs métabolites et l'IMC, le tour de taille, le cholestérol LDL, les triglycérides et le glucose dans le sérum a été observée.

Mariana et al. [77], ont publié en juillet 2020 une revue pour étudier l'implication des phtalates dans le système cardiovasculaire. Cette revue de la littérature récente suggère que l'exposition aux phtalates au début de la vie et à l'âge adulte peut contribuer à des problèmes de santé cardiovasculaire, avec des modifications de la pression artérielle et un risque d'athérosclérose. Compte tenu de ces preuves, ils préconisent qu'il est important d'informer la population générale de ce risque.

## Revues :

Une revue systématique des effets des phtalates sur certains facteurs de risques métaboliques tels que le diabète type 2, l'insulinorésistance, l'obésité, les effets rénaux et le diabète gestationnel a été conduite. Les études retenues portent sur des adultes, des adolescents et des enfants. Les résultats ont montré que l'exposition au DEHP était liée à l'apparition d'insulinorésistance chez les enfants et les adultes. Pour le DBP et le DiBP cette association reste cohérente mais pas forte. Le DEHP est aussi en lien avec l'apparition du diabète type2 chez l'adulte et du diabète gestationnel chez la femme enceinte. [78]

## Données et études récentes :

Une étude réalisée en Grèce (Vafeiadi et al. [79]) a évalué l'association entre l'exposition aux phtalates pendant la grossesse et au cours de l'enfance et l'apparition d'obésité et de facteurs de risques cardiométaboliques chez les enfants. Seule une association entre l'augmentation de l'IMC chez les garçons et leur exposition aux phtalates a été mise en évidence, contrairement aux filles. Ce qui suggère des effets spécifiques au sexe.

Hashemi et al. [80] ont publié en avril 2021 une étude transversale de 108 enfants et adolescents selon laquelle la concentration urinaires de certains métabolites des phtalates : MEHHP, MEHP, et MMP avait une relation significative avec certains facteurs de risque cardiométaboliques tels que la pression artérielle systolique, la glycémie à jeun et les triglycérides (TG) ainsi qu'une association significative avec l'insulino-résistance chez les enfants et les adolescents.

### 7. Phtalates et hypothyroïdie :

L'hypothyroïdie est le trouble le plus fréquent de la glande thyroïde. Il est caractérisé par une incapacité de la glande thyroïde à produire suffisamment d'hormones thyroïdiennes [81].

## Revue :

Des effets des phtalates sur le système endocrinien ont été décrits dans la revue de Lucaccioni et al. [65]. L'exposition des femmes enceintes au DBP interfère avec leur fonction thyroïdienne, les hormones thyroxine (T4) et thyroxine libre (FT4) s'associent négativement avec le niveau du DPB urinaire. Cette altération des hormones thyroïdiennes chez les femmes enceintes a des effets néfastes sur le neurodéveloppement du fœtus avec des effets qui peuvent être visibles ultérieurement pendant l'enfance.

## Données et études récentes :

Deux cohortes mère-enfant ont aussi été retenues au cours de notre recherche sur la relation de l'exposition aux phtalates avec l'hypothyroïdie chez les enfants.

La première étude est une cohorte de Romano et al. [82]. La concentration de 9 phtalates a été mesurée dans les urines de 202 femmes enceintes entre la 16<sup>ème</sup> et la 26<sup>ème</sup> semaine de grossesse. La relation entre exposition aux phtalates et effets sur les hormones thyroïdiennes chez ces femmes et leurs enfants a été étudiée. Il a été mis en évidence que l'augmentation de la concentration des phtalates dans les urines était associée à

une diminution des hormones T4 chez les femmes enceintes ainsi qu'une diminution des hormones thyroïdiennes (TSH) et T4 chez leurs enfants.

La deuxième étude est une cohorte (Huang P C et al. [83]), qui a étudié la corrélation entre l'exposition aux phtalates et le niveau des hormones thyroïdiennes chez 61 femmes enceintes et leurs nouveaux nés. La concentration en MBP dans le sérum du cordon ombilical était associée négativement à la concentration des hormones T4 et TSH chez les nouveaux nés (voir figure 11). Cette diminution en TSH chez les nouveaux nés peut potentiellement retarder leur développement.

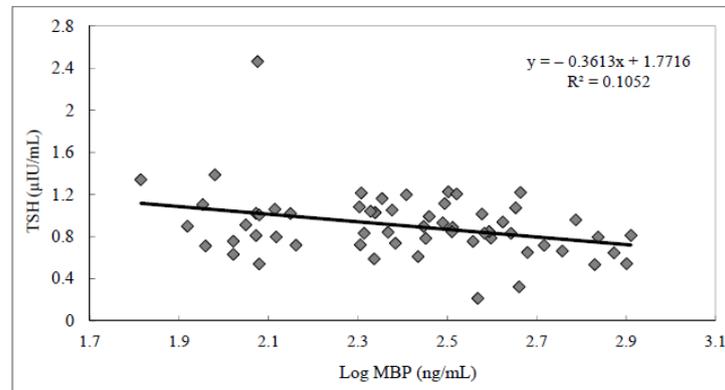


Figure 11: Relation entre la concentration en MBP et le niveau de TSH dans le sérum du cordon ombilical [83]

#### 8. Phtalates et MIH :

L'hypominéralisation des molaires et des incisives (MIH) est une affection de l'émail qui concerne en moyenne 14,2% des enfants dans le monde [84]. En France, elle est estimée de 16 à 19% pour les enfants de 6 ans [85]. Un seul article récent concernant les effets des perturbateurs endocriniens sur le MIH a été analysé (article qui a déjà été trouvé au cours du stage précédent). Des données animales ont montré que l'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la période de gestation chez le rat est déterminante. Les rats exposés à de faibles doses de bisphénol A pendant la grossesse présentent des défauts de l'émail très similaires à l'émail des enfants présentant une MIH [86]. (Voir figure 12)

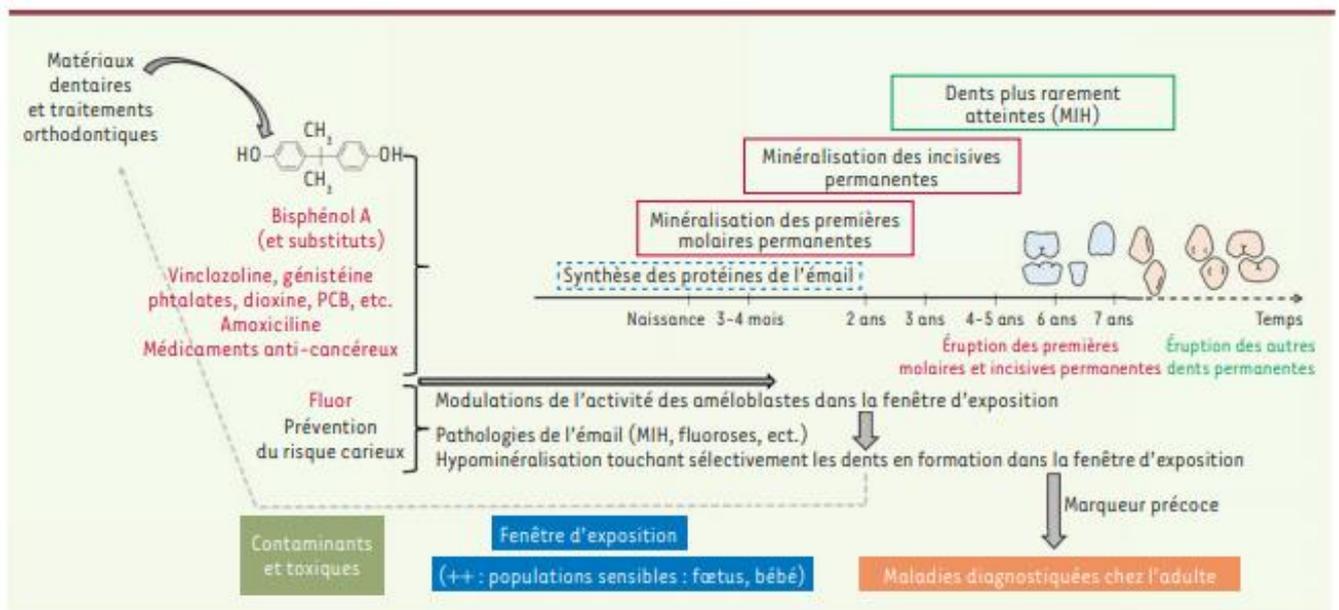


Figure 12 : Fenêtre d'exposition et sélectivité des atteintes de l'émail dentaire [86].

Selon cette même étude, « L'émail dentaire est un marqueur des conditions environnementales », les perturbateurs endocriniens semblent être des candidats intéressants comme facteurs de risque de MIH. Cette

hypothèse est confortée par d'autres études qui ont montré une hypominéralisation de l'émail suite à l'exposition chronique des rongeurs à la vinclozoline, la génistéine, les phtalates ou la dioxine [87] [88].

#### D. Discussion et conclusion :

Notre revue de la littérature a permis de mettre en évidence des données fortes en faveur d'un lien entre l'exposition aux phtalates et l'apparition de l'asthme et du TDAH. Plusieurs études trouvées sont des méta-analyses et des revues avec des résultats qui corroborent l'effet des phtalates sur l'apparition de l'asthme et du TDAH chez l'enfant.

Les données trouvées sur les troubles du langage et les troubles cognitifs sont limitées mais conclusives, avec un niveau de preuve acceptable.

Les données trouvées pour les autres maladies sont plus contrastées. Certaines études soutiennent le lien entre phtalates et obésité, hypothyroïdie, troubles reproductifs et facteurs de risque cardiométaboliques. D'autres trouvent des incohérences et sont moins concluantes. De plus certaines revues ont des populations d'étude mixtes (enfants, adolescents et adultes) ce qui rend les résultats non spécifiques au cas des enfants.

En ce qui concerne le MIH, les données sont très limitées et l'article analysé parle plutôt d'une association entre PE, le bisphénol A comme exemple, et MIH. Cet article porte sur des données animales, mais on l'a retenu car il montre que l'émail dentaire peut constituer un marqueur des expositions environnementales notamment les PE. Aucune étude n'a été menée pour étudier l'association entre exposition aux phtalates et MIH. Mais D'autres études suggèrent une association entre le fait d'être atteint d'asthme et l'apparition de MIH chez l'enfant, en effet, dans une étude de Flexeder et al. une association significative entre l'asthme et l'atteinte de MIH chez les adolescents asthmatiques non traités par inhalateur a été trouvée en comparaison avec ceux non asthmatiques avec un OR=2,56 (IC95% = 1,03-6,37) [89].

Certaines études ont également recensé une augmentation de la fréquence de MIH chez les enfants atteints de TDAH. Une étude de Kohlboeck et al. [90] a montré une association entre les symptômes de TDAH et l'apparition de MIH chez les enfants avec un OR= 1,59 (IC95% = 1,00-2,53). L'association entre exposition aux phtalates et apparition de MIH mérite donc plus d'études.

Le phtalate le plus mis en cause dans les études trouvées est le DEHP. D'autres phtalates ont également été trouvés dans plusieurs études comme le DEP et le BBzP. Certains effets sont trouvés suite à une exposition prénatale, d'autres sont liés à une exposition postnatale mais les données trouvées ne permettent pas de conclure sur la période d'exposition la plus sensible.

Notre étude a donc permis la mise en évidence d'effets sanitaires liés aux phtalates chez les enfants ce qui constitue un sujet innovant. Mais vu la non connaissance des mécanismes d'action des phtalates ainsi que la non possibilité d'établir un lien direct entre l'exposition et les différentes maladies décrites, ce sujet nécessitera plus de recherches dans l'avenir.

Pour conclure, on peut dire qu'on a suffisamment d'éléments qui montrent que l'exposition des enfants et des femmes enceintes aux phtalates constitue une problématique de santé sur laquelle il faut agir.

## IV. Perspectives et mesures de gestion :

Notre revue bibliographique a permis de mettre en évidence des preuves épidémiologiques sur l'implication des phtalates dans le risque d'apparition de certaines maladies infantiles. De la mise en évidence d'un lien entre l'exposition aux phtalates et l'apparition de ces maladies découle la nécessité d'agir sur ce risque qui concerne la santé des enfants. C'est une problématique de santé publique qui nécessite la mise en œuvre de mesures de gestion des risques sanitaires.

Le cas des phtalates constitue un changement de paradigme dans les types de mesures de gestion qu'il faut adopter. En effet, les perturbateurs endocriniens n'obéissent pas à un schéma classique de relation dose-réponse mais plutôt à une relation dose-réponse non monotone. L'apparition d'effets n'est pas liée à une valeur limite d'exposition car même une faible dose d'exposition peut avoir des effets. La gestion du risque en se basant sur des valeurs limites d'exposition peut ne pas être efficace. Il faudrait donc agir sur les sources. Les perspectives de ce travail consistent à mobiliser la caisse primaire d'assurance maladie, les professionnels de la santé et la société civile en commençant par les populations les plus jeunes pour une prise de conscience collective des risques liés aux phtalates. Ainsi qu'établir des mesures de gestion ayant comme objectif principal : la réduction de l'exposition aux phtalates.

### A. Réglementation en vigueur et mesures de gestion actuelles de l'exposition aux Phtalates

#### 1. Réglementation des phtalates:

Comme toute substance chimique produite ou importée à plus d'une tonne par an sous 11 ans, les phtalates sont pris en compte dans le règlement REACH [91]. On trouve quatorze phtalates inclus dans l'annexe XIV de ce règlement dont le BBP, DEHP, DBP, DIBP, DnHP, etc... Les phtalates de cette annexe nécessitent une autorisation pour pouvoir être mis sur le marché au sein de l'Union Européenne [20] [92] [93].

En raison de sa toxicité pour la reproduction, le DIHP a été ajouté à la liste des substances extrêmement préoccupantes (SVHC) candidates en vue d'une autorisation. Des **directives Européennes sectorielles** permettent aussi de contrôler l'utilisation de certains phtalates dans les différents produits de consommation et matériaux. (Voir tableau VII)

Tableau VII : Réglementation en vigueur concernant les phtalates. [20][92] [93]

Article concerné	Directive Européennes sectorielles
<b>Jouets ou articles de puériculture</b>	Pouvant être mis en bouche par les enfants, ces articles ne peuvent contenir plus de 0,1% en masse de matière plastifiée de l'un des quatorze phtalates de l'annexe XIV du règlement REACH comme substance ou dans des mélanges.
<b>Appareils électriques et électroniques</b>	Les concentrations en DEHP, DBP, BBP et DIBP dans les matériaux homogènes de ces appareils (hormis les appareils médicaux et les instruments de contrôle et de mesure) doivent être inférieures à 0,1%.
<b>Appareils médicaux et instruments de contrôle et de mesure</b> (y compris les instruments de contrôle et de mesure industriels)	A compter du 22 juillet 2021, les mêmes directives pour les appareils électriques et électroniques seront appliquées pour les appareils médicaux et instruments.
<b>Matériaux en contact avec les denrées alimentaires</b>	Certaines restrictions à l'utilisation des phtalates DEHP, DBP, BBP, DIDP et DINP sont définies par la Directive 2007/19/CE. Les phtalates (DEHP, DBP, BBP), sont interdits dans les emballages alimentaires en contact avec des aliments gras.
<b>Les dispositifs médicaux</b>	Selon la réglementation européenne sur les dispositifs médicaux (règlement CE n°1272/2008) : il est prescrit que pour l'ensemble des phtalates classés comme carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, de la classe 1A ou 1B, un étiquetage spécifique approprié est nécessaire.
<b>Tubulures</b>	En France, le 24 décembre 2012 l'assemblée nationale a adopté une loi (loi n° 2012-1442) qui interdit l'utilisation de tubulures comportant du DEHP dans les services de pédiatrie, de néonatalogie et de maternité.

<b>Produits de construction et de décoration</b>	En France, l'autorisation de mise sur le marché des produits de construction et de décoration (dont les produits utilisés pour les revêtements pour murs, sols et plafonds) n'est autorisée que lorsque ces derniers émettent moins de 1 µg/m <sup>3</sup> de DEHP et de DBP.
<b>Cosmétiques</b>	Dans la réglementation des cosmétiques, il est interdit d'utiliser des substances CMR de catégorie 1A et 1B, ce qui exclut explicitement le DEHP, DBP et DMEP. La mise sur le marché de cosmétiques qui comportent du DBP, du DEHP, du BBP, du DMEP, le mélange de phtalates en C5 et le mélange de phtalates en C7-C11 a été interdite par l'Union Européenne via le règlement européen n°1223/2009.
<b>Textiles, vêtements, accessoires connexes et chaussures.</b>	Depuis le 1er novembre 2020, la concentration de certains phtalates présents dans des textiles, vêtements, accessoires connexes et chaussures a été fixée à un plafond de 1000 mg/kg (à ne pas dépasser). Ces phtalates sont : le bis (2-methoxyethyl) phtalate, le DiPP, le DPP, le DnHP et l'acide 1,2-benzènedicarboxylique ou di-alkylesters C6-8 ramifiés, riche en C7

La réglementation sur les phtalates est en évolution, mais l'autorisation sur le marché de matériaux contenant des substances classés CMR comme le DEHP (dans les Appareils électriques et électroniques et dans les Produits de construction et de décoration) même avec des émissions très faibles reste inacceptable vu les effets néfastes prouvés même à faible dose ainsi que la présence d'effet cocktail. Le phtalate DEP est un PE qui n'est pas pris en compte dans la réglementation. Ce décalage de la réglementation par rapport aux données scientifiques constitue une limite dans la gestion du risque. L'imprégnation de la population par les phtalates malgré ces mesures réglementaire est une preuve de leur non efficacité.

2. Mesures de gestion actuelles : Les politiques publiques :

a) *La deuxième Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens SNPE2 :*

La SNPE2 a été lancée en France le 3 septembre 2019. Cette stratégie élaborée par le ministère des solidarités et de la santé et le ministère de la transition écologique et solidaire a pour but de protéger la population contre les PE. Elle repose sur 3 grands objectifs [34]:

- **Former informer :**

→ Poursuivre l'expertise des substances PE en prenant en compte leur impact sur la santé environnementale :

L'Anses expertisera 9 substances par an à partir de 2021. Les agences recommanderont les mesures de gestion adaptées au titre des règlements sur les produits de santé et cosmétiques, du règlement REACH et d'autres réglementations sectorielles.

→ Sensibiliser et informer les acteurs et les citoyens :

Un site internet d'information grand public sur les produits chimiques a été mis en ligne par Santé publique France en 2019 ce qui permet de préciser les mesures de prévention possibles au niveau individuel. Santé Publique France a lancé une campagne de promotion du site internet Agir pour bébé et une campagne de communication grand public en 2020, autour de la question des produits chimiques (les perturbateurs endocriniens ont été inclus), avec une attention particulière portée aux populations les plus vulnérables.

→ Former pour renforcer la prévention des expositions aux perturbateurs endocriniens :

Renforcer la formation des professionnels sur les perturbateurs endocriniens. Surtout les professionnels de la petite enfance et ceux en contact avec les plus vulnérables à l'exposition.

- **Protéger l'environnement et la population :**

→ Recueillir des données sur l'imprégnation des milieux :

Pour garantir l'efficacité de la politique de lutte contre les PE, il faut améliorer la connaissance de l'imprégnation des différents compartiments environnementaux et donc des différentes sources d'exposition : milieux aquatiques, sol, air intérieur, alimentation.

→ Prémunir les écosystèmes de l'impact des perturbateurs endocriniens et optimiser leurs capacités de détoxification :

Mettre en place des mesures pour piéger la pollution et ainsi réduire ou supprimer l'imprégnation du milieu : Gestion des déchets, dépollution etc...

→ Adapter le cadre réglementaire aux perturbateurs endocriniens en vue de disposer d'outils effectifs :

La France soutient une approche réglementaire permettant une réduction maximale de l'exposition aux PE; en particulier elle soutient le fait que la gestion des PE doit être identique à celle des substances les plus dangereuses pour la santé ou l'environnement (substances CMR et substances persistantes et bioaccumulables).

À cet effet, la France s'emploiera à promouvoir les actions suivantes :

- Réglementer les PE en utilisant des approches par groupe sur la base de structures similaires et de propriétés similaires pour éviter les substitutions regrettables.

- Ne pas recycler et remettre sur le marché des produits contenant des PE. Développer des filières d'élimination des déchets contenant des PE.

- Réviser les normes environnementales élaborées sur la base du paradigme classique de la toxicologie réglementaire afin de prendre en compte les spécificités d'action des PE et les connaissances scientifiques actuelles.

→ Renforcer le contrôle de l'application de la réglementation et évaluer l'efficacité des réglementations :

Assurer un renforcement des contrôles sur les produits susceptibles de contenir des PE.

Faire des prélèvements et mesures pour évaluer l'évolution de la concentration des PE dans l'environnement.

→ Favoriser la substitution :

En remplaçant les PE, et de manière plus globale les produits chimiques dangereux, par des techniques alternatives y compris des alternatives non chimiques ou des produits chimiques alternatifs plus sûrs.

- **Améliorer les connaissances sur les PE :**

En déployant les moyens pour mieux les identifier, accélérer l'acquisition des connaissances sur leur effets et mode d'action et renforcer la surveillance des milieux, la surveillance sanitaire ainsi que développer l'approche clinique.

*b) Les 1000 premiers jours :*

Les 1000 premiers jours de l'enfant constituent une période sensible pour son développement et pour la santé globale de l'adulte qu'il devient. En septembre 2020, un rapport réalisé par la commission des 1000 premiers jours a été publié par le ministère des solidarités et de la santé. Il annonce une politique publique inédite dont le but est de protéger la santé de l'enfant pendant cette période des 1000 jours. Les PE figurent dans cette politique à travers 2 objectifs :

- S'intéresser à l'environnement des futurs parents et de leurs enfants : les PE font partie des substances toxiques de l'environnement auxquelles il faut faire attention.
- Proposer une consultation préconceptionnelle pour informer les futurs parents sur l'intérêt de la prévention de certains risques liés à l'exposition aux toxiques dont les PE. [94]

**B. Perspectives et propositions de mesures de gestion :**

En se basant sur nos connaissances et les politiques publiques existantes, nous proposons un ensemble de mesures pour réduire l'exposition des enfants et des femmes enceintes aux phtalates. Ces mesures impliquent les acteurs de la santé, les collectivités locales et les citoyens.

## 1. Rôle des acteurs de santé :

Certains acteurs de la santé peuvent intervenir pour agir sur la problématique des phtalates. Nous expliquerons dans cette partie le rôle qu'ils peuvent jouer avec l'aide du RES.

### a) La caisse primaire d'assurance maladie (CPAM):

Deux projets menés par la CPAM conjointement avec le RES s'inscrivent dans les perspectives de notre travail :

#### (1) Tableau de bord des maladies infantiles :

Le premier projet est l'établissement d'un tableau de bord pour les maladies infantiles liées aux phtalates.

#### Définition et objectif :

Il s'agit d'un outil qui va permettre d'établir dans une région donnée un suivi dans le temps de la fréquence des maladies infantiles liées aux phtalates et de leur répartition géographique. À partir de ce suivi, l'évaluation de l'efficacité des politiques publiques qui visent une réduction de l'exposition aux phtalates sur un territoire donné sera possible. La localisation des malades permettra également de regarder de plus près les différentes sources d'exposition aux Phtalates. Pour élaborer ce tableau de bord, on a procédé à une recherche bibliographique afin de déterminer pour chaque maladie un ou plusieurs indicateurs permettant de détecter les personnes malades en utilisant les données de la Caisse primaire de l'assurance maladie.

#### Recherche bibliographique et détermination des indicateurs : Qu'est-ce qu'un indicateur ?

Afin de pouvoir détecter les enfants malades et leur répartition géographique à partir des données de la caisse primaire, on a cherché à établir des indicateurs médicaux ou pharmacologiques pour chaque maladie. Il s'agit de déterminer les prescriptions médicales, les actes médicaux, et les actes chirurgicaux spécifiques pour chaque maladie. Ce qui permettra d'identifier les enfants atteints de l'une des maladies infantiles qui nous intéressent et qui sont traitées ou en cours de traitement.

#### Choix des indicateurs :

Pour déterminer ces indicateurs, une recherche bibliographique sur la base de données Science direct a été faite. Les différents traitements médicaux et prescriptions spécifiques de chacune des maladies infantiles objet de notre étude ont été cherchés. Une liste d'indicateurs a été établie pour toutes les maladies à l'exception du MIH, de l'obésité et des troubles cognitifs. Seuls les indicateurs proposés pour l'asthme, le TDAH et les troubles du langage ont été retenus par les CPAM Indre et Aisne (Voir tableau suivant) :

Tableau VIII: Indicateurs retenus par les CPAM Indre et Aisne.

Maladies	Indicateur
<i>Trouble du Déficit de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH)</i>	Recherche de la délivrance de 'méthylphénidate' dans le SNDS chez les enfants de 6 à 17 ans.
<i>Troubles du langage</i>	Recherche de bilan orthophonique et de consultations pour rééducation chez un orthophoniste : lettre clé AMO dans le SNDS chez les enfants de 3 ans à 17 ans. NB : la rééducation est soumise à accord préalable ( <a href="https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/749478/document/ngap-assurance-maladie-01072021.pdf">https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/749478/document/ngap-assurance-maladie-01072021.pdf</a> )
<i>Asthme</i>	Recherche de consultations chez un pneumologue associée à la recherche de la délivrance de Bronchodilatateurs de courte durée (salbutamol) et de longue durée d'action (terbutaline) dans le SNDS chez les enfants de 2 ans à 17 ans.

Le traitement des données relatives à ces indicateurs sera réalisé par la CPAM de l'Indre afin d'établir le tableau de bord des maladies infantiles. Nous n'avons pas pu présenter les résultats trouvés car les données seront prêtes au cours du mois de septembre.

### (2) Projet de formation des sages-femmes :

Il s'agit de la formation des sages-femmes par les Délégués de l'Assurance Maladie (DAM) sur la thématique de santé environnementale, notamment les perturbateurs endocriniens et les phtalates.

Etant donné que les 1000 premiers jours de la conception aux 2 ans de l'enfant sont déterminants pour la santé future de l'enfant, une préparation à la naissance et à la parentalité est nécessaire pour protéger la santé de l'enfant notamment grâce au parcours de suivi de la grossesse. (Voir figure 13)

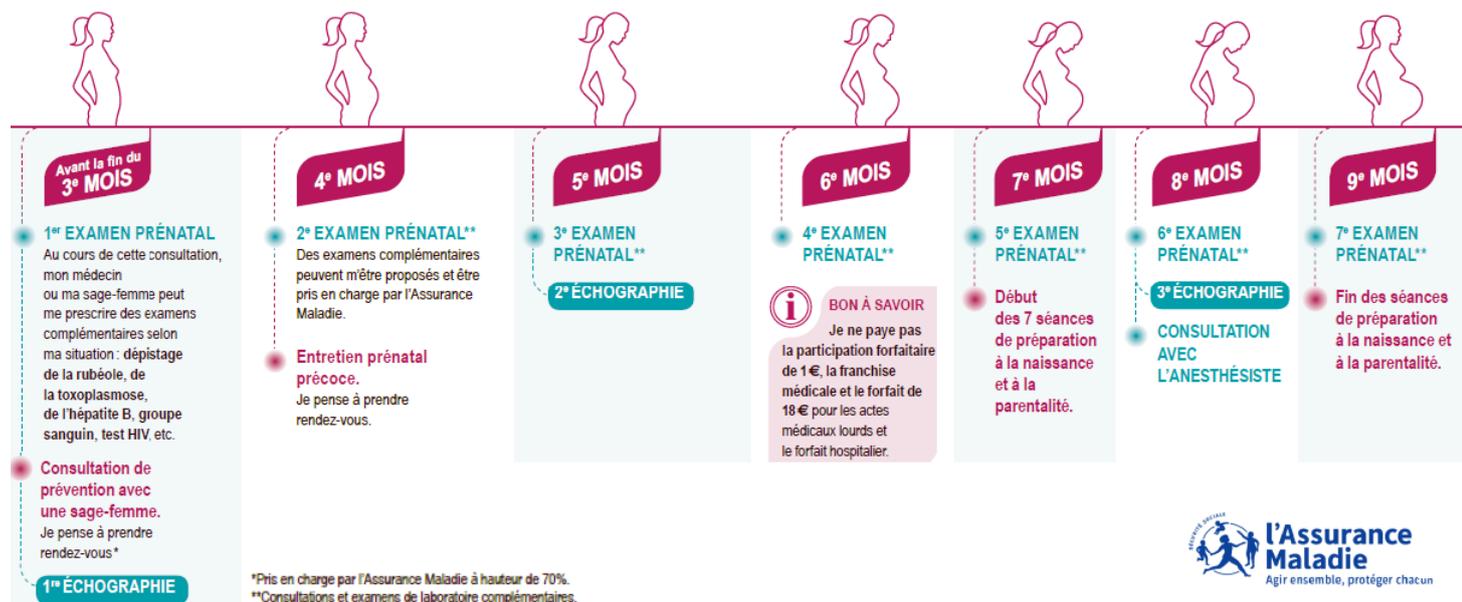


Figure 13 : Le suivi de la grossesse : Un parcours pris en charge par l'assurance maladie [95].

Les femmes enceintes et les parents sont accompagnés par les sages-femmes aux cours de 2 rendez-vous spécifiques :

- le bilan de prévention prénatal
- l'entretien prénatal précoce (devenu obligatoire depuis le 1er mai 2020)

Vu la réceptivité particulière des femmes enceintes aux messages de prévention portant sur leur santé et celle de leur futur enfant. L'abord des thèmes de prévention par les sages-femmes au cours de ces 2 rendez-vous serait important.

Dans un pas innovant, la CPAM de l'Indre/ La CPAM de L'Aisne s'engagent dans le développement d'une offre de service dédiée à la santé environnementale pour les femmes enceintes, orientée vers l'objectif «zéro phtalates» au quotidien [95].

### (3) Autre perspective : Élargir le champ d'action des Conseillers Médicaux en Environnement Intérieur (CMEI) :

Les CMEI sont des professionnels formés pour réaliser un diagnostic de l'environnement du patient atteint de maladies respiratoires, allergiques ou immunitaires. Ils se déplacent au domicile du patient pour auditer son environnement et peuvent être amenés à réaliser des analyses de paramètres physiques, chimiques et biologiques afin d'adapter les mesures d'éviction conseillées. [96]

Vu le lien établi entre l'exposition aux phtalates et l'apparition de l'asthme chez les enfants, il serait intéressant que les CMEI intègrent la dimension phtalates et PE dans leur profession. Ils participeront ainsi dans la gestion du risque lié aux phtalates en cherchant les sources d'exposition dans l'environnement de l'enfant malade.

Comme les CMEI sont remboursés par la CPAM, l'élargissement de leur champ d'action peut relever du rôle de celle-ci.

*b) Les services de Protection Maternelle et Infantile (PMI) :*

Comme mentionné dans la loi de 2007 sur la protection de l'enfance, l'une des missions prioritaires des services de Protection Maternelle et Infantile (PMI) est de **Promouvoir et protéger la santé et le développement des enfants**. Dans une étude publiée dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire de janvier 2020 sur les bilans de santé des enfants de 3-4 ans dans les PMI, des disparités territoriales ont été mise en évidence dans le fonctionnement de ces bilans de santé. Ce qui affecte le nombre d'enfants dépistés et la façon de les dépister [97].

**Comment se déroule un bilan des 4ans ?**

Au cours du bilan de 4 ans, un dépistage des troubles de l'audition, de la vision et du langage est réalisé chaque année. Environ 17 % des enfants ont un dépistage positif des troubles du langage. Le bilan comprend également une évaluation annuelle de la croissance, de l'hygiène de vie et des rythmes quotidiens de l'enfant ainsi qu'une vérification des vaccinations. [98]

L'asthme ne figure pas parmi les affections contrôlées au cours de ce bilan. Il serait intéressant de l'intégrer ainsi que les autres maladies infantiles liées à l'exposition aux phtalates tel que le TDAH dans le bilan de quatre ans. Ceci permet un dépistage et des actions précoces comme la vérification et la réduction de l'exposition aux phtalates des enfants malades. Il est à rappeler que le financement des PMI relève de la responsabilité des départements.

*c) Les Communautés Professionnelles Territoriales de Santé (CPTS) :*

Afin de sensibiliser et mobiliser les acteurs de la santé, notre projet consiste aussi à s'adresser aux professionnels de la santé des Communautés Professionnelles Territoriales de Santé (CPTS).

*(1) Qu'est-ce que une CPTS ?*

Selon la loi santé du 2 décembre 2016 : « Les communautés professionnelles territoriales de santé (CPTS) émanent de l'initiative des acteurs de santé, en particulier des professionnels de santé de ville. Ce sont des équipes projets, s'inscrivant dans une approche populationnelle. Le projet ne vise pas seulement à améliorer la réponse à la patientèle de chaque acteur mais aussi à organiser la réponse à un besoin en santé. » Il s'agit donc d'un collectif d'acteurs de santé créé à leur initiative. Elle a pour rôle de coordonner les professionnels d'un même territoire qui souhaitent s'organiser autour d'un projet de santé pour répondre à des problématiques communes. Les CPTS peuvent adopter une démarche progressive à partir d'un ou plusieurs projets identifiés comme prioritaires. Ils sont au cœur du plan "Ma santé 2022". [99] [100] [101]

*(2) Opération Biomonitoring Amboise :*

Dans le cadre de la campagne Villes et Territoires Sans Perturbateurs Endocriniens, le Réseau Environnement Santé a proposé une opération de « Biomonitoring » dans une Communauté Professionnelle Territoriale de Santé d'Amboise. Le but de cette opération est de rendre visible cette pollution invisible car la prise de conscience des professionnels de la santé de cette contamination constitue un premier pas vers leur appropriation du problème.

Quatorze professionnels de santé de la CPTS Asclépios située en Indre et Loire, ont soumis une mèche de leurs cheveux à l'analyse de leur contamination par les phtalates par le laboratoire Kudzu Science pour lancer le départ d'un projet de sensibilisation sur les risques sanitaires liés à cette famille emblématique de perturbateurs endocriniens et montrer qu'il est possible de réduire l'exposition de la population. [102]

L'analyse a porté sur 9 molécules mères de phtalates. **Tous les volontaires étaient contaminés**. Les valeurs maximales, minimales et médianes trouvées sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau IX : Valeurs minimales, maximales et médianes de la contamination des volontaires par les phtalates exprimées en (pg/mg) [102].

	DEHP	DiNP	DiDP	DiBP	BBP	DnBP	DEP	DMP	DnOP
Médiane	593	3038	690	1021	/	740	498	/	/
Max	8826	27169	11228	2971	/	3365	15457	/	/
Min	155	407	96	648	/	436	131	/	/

Ces résultats concordent avec ceux des études Esteban et Elfe de Santé Publique France qui ont déjà mis en évidence une contamination totale de la population et plus particulièrement des enfants. Ce qui confirme le fait qu'on est exposés quotidiennement et de façon permanente à ces substances.

Les résultats montrent une variabilité interindividuelle de la contamination aux phtalates. Certains participants sont à des taux très bas comme le montrent les valeurs minimales. Il est donc possible de réduire l'exposition aux phtalates de façon importante. Il faut noter que les phtalates ont une élimination rapide par l'organisme humain compte tenu de leur temps de demi-vie court (quelques heures), donc il suffit de réduire l'exposition pour résoudre le problème contrairement à d'autres polluants dont l'élimination est très lente.

Cette opération « Biomonitoring » constitue un premier pas vers la sensibilisation des acteurs de la santé de l'ampleur du problème. Les professionnels de la santé étant au cœur de notre problématique, leur implication est importante pour prévenir l'exposition des femmes enceintes et des enfants.

#### d) Formation des acteurs de la santé et de l'environnement :

Comme mentionné dans la SNPE2, la formation des professionnels de la santé sur la thématique des PE, en particulier les phtalates, est nécessaire. La proposition de formations initiales et continues dans ce domaine est souhaitable.

### C. Mesures possibles pour réduire l'exposition aux phtalates:

Réduire au maximum l'exposition aux phtalates constitue la partie la plus importante des mesures de gestion possibles.

#### 1. Mélanges de phtalates, effet cocktail et conséquences sur l'évaluation des substances :

Les phtalates ont tous des similitudes dans leur structure chimique, leur métabolisme, et leur mode d'action sur le système endocrinien. Ils ont aussi des effets communs sur la santé tels que les effets sur le développement neurologique et reproductif de l'enfant. La population générale est souvent exposée à des mélanges de phtalates. Lorsqu'on parle de mélange, on parle alors d'effet cocktail. [44]

Deux équipes de Montpellier dirigées par des chercheurs de l'Inserm (William Bourguet et Patrick Balaguer) avaient découvert que certains PE a priori peu offensifs quand ils sont séparés et à des doses trouvées dans l'environnement, peuvent avoir un effet plus nocifs une fois mélangés.

« Ces travaux nous permettent de mieux appréhender l'effet cocktail des perturbateurs endocriniens : des molécules de structure très variable peuvent interagir indirectement au sein de l'organisme avec l'obtention de mélanges toxiques pour la santé dans des modèles in vitro et animaux, et ce n'est qu'un début » explique William Bourguet. [103]

De ce fait, il est recommandé de ne plus évaluer substance par substance et d'utiliser plutôt une approche par classe dans la démarche d'évaluation des dangers liés aux phtalates, comme le cas de certaines classes de produits chimiques (pesticides organophosphorés, composés type dioxine...) [44]. Cette approche a aussi été décrite dans la SNPE2.

#### 2. Substitution :

La substitution des phtalates est une solution possible, mais il est essentiel de démontrer auparavant l'innocuité et l'efficacité des produits de remplacement [17].

Des alternatives aux phtalates dans les jouets contenant du PVC ont été identifiées par L'ANSES, dans un rapport de 2016 :

- TXIB (2,2,4-Triméthyl-1,3-pentanediol diisobutyrate)
- ATBC (Tributyl acétyl citrate)
- DEHTP (Téréphtalate de bis (2-éthylhexyle))
- DINCH (Di-isononyl-cyclohexane-1,2-dicarboxylate)

Il est à noter que ces plastifiants sont parfois utilisés en mélange afin d'atteindre les mêmes performances que les phtalates. [104]

La substitution du PVC est aussi une solution. Le polyéthylène ou l'éthylène-acétate de vinyle sont parmi les matériaux les plus utilisés pour substituer le PVC. [104]

Des alternatives pétrochimiques et végétales aux phtalates ont aussi été décrites sur le site de l'agrobiobase. Les alternatives végétales sont des produits biosourcés qui peuvent remplacer le PVC, ou avoir des applications alimentaires. En ce qui concerne les alternatives pétrochimiques nous trouvons : les monoglycerides acétylés, les esters d'acide gras, citrates d'alkyl (triéthyl citrate), l'adipate de di-2-éthylhexyle, les phosphates d'alkyle-aryle, les trimellitates de trialkyle, les polyesters polymérisés, les citrates, malates (etc...) [105].

### 3. Un moyen de sensibilisation de la femme enceinte: La consultation environnementale préconceptionnelle :

Compte tenu de l'exposition des femmes enceintes, et de l'impact de cette exposition sur le développement fœtal, la proposition d'une consultation préconceptionnelle environnementale serait une bonne méthode de prévention de l'exposition fœtale. Cette consultation consiste à proposer des conseils simples et pratiques à la future mère pour réduire l'exposition aux PE en général et aux phtalates en particulier. Le moment idéal de cette consultation doit être avant la grossesse pour préserver la santé du nouveau-né et limiter l'exposition dès le début de la conception et de l'embryogenèse.

#### **Quels conseils avant la grossesse pour éviter l'exposition aux phtalates?**

Greck T et Fenichel P. ont proposé une liste de recommandations parmi lesquelles nous avons choisi celles qui s'adaptent le plus à la prévention de l'exposition aux phtalates :

- Les produits alimentaires consommés devraient de préférence être issus de culture biologique, agriculture intégrée, élevage raisonné, sans pesticides, sans hormones et sans additifs.
- Ne pas consommer les aliments préemballés dans du plastique ou en boîte de conserve.
- Pour cuisiner : privilégier certains revêtements antiadhésifs (acier inoxydable, fonte, fer et porcelaine). Éviter les contenants en plastique (bouilloire, cuisinette, biberon, ...). Il faut éviter le chauffage au micro-onde des aliments couverts de film étirable (passage de bisphénol et phtalates dans les aliments gras).
- En cosmétique, privilégier les produits bio. Il faut bien lire les étiquettes et favoriser les labels bio. Les produits ménagers doivent être bio ou label vert et sans toxique.
- Lors du jardinage, bricolage et d'utilisation de peintures, il est nécessaire de faire très attention aux composants chimiques toxiques. Il faut apprendre à lire les étiquettes et prendre des produits sans phtalates.
- Pour préparer la chambre de bébé, utiliser des produits de peinture et des revêtements non toxiques, sans phtalates ou bios, aérer la pièce. Laisser aérer les meubles en aggloméré deux ou trois mois dans un endroit ventilé avant de les installer dans la chambre. Laisser faire les travaux au futur papa.

- En cas de métier à risque toxique, chimique ou physique il faudra demander l'avis du médecin de travail.

Toutes ces informations doivent être apportées lors de la consultation préconceptionnelle afin d'éliminer les sources toxiques professionnelles et de diminuer celles environnementales et domestiques. [106]

#### 4. Sensibilisation des citoyens :

La sensibilisation des citoyens par l'intermédiaire de plaquettes bien expliquées et faciles à comprendre constitue aussi une bonne mesure de prévention. Conjointement avec la région du Centre-Val de Loire, le Réseau Environnement Santé a réussi à élaborer une plaquette avec les différents conseils qui permettront au grand public de réduire leur exposition aux phtalates. (Voir plaquette dans l'annexe).

Des actions similaires ont été réalisées avec le département du Tarn en émettant des conseils et astuces pour une maison sans PE ainsi qu'en adoptant des politiques d'achats sans PE et de sensibilisation des lycéens et des citoyens. [107] (Voir plaquette dans l'annexe).

En ce qui concerne les enfants, il serait important de veiller à limiter leur exposition en appliquant les mêmes recommandations pour l'alimentation et les méthodes de cuisson que pour l'adulte. Il faut aussi veiller à supprimer toute source de phtalates à leur portée : jouets en plastiques, sols en PVC ... Ces recommandations doivent être adressées prioritairement aux parents mais pas seulement. Il faut aussi recenser les sources de phtalates dans les crèches et les écoles afin de pouvoir réduire l'exposition des enfants dans ces lieux. Par exemple, la ville de Limoges a remplacé dans les crèches les plateaux repas en plastique par des plateaux repas en porcelaine allégée. [108]

#### D. Les collectivités locales :

Les collectivités locales peuvent également participer dans les mesures de gestion. La charte des « Villes et Territoires Sans Perturbateurs Endocriniens » lancée par le RES en 2017 et signée par 4 régions dont la région Centre Val de Loire témoigne du fait que les collectivités locales ont un rôle particulier car, outre leur capacité à toucher l'ensemble des citoyens, elles disposent du levier économique de la commande publique et peuvent agir sur la formation des professionnels au niveau local (petite enfance, santé, bâtiment, etc..). Actuellement 1 Français sur 2 est dans une collectivité locale qui a signé la charte. (Voir figure 3 de l'annexe [109])

Dans le cadre de la sensibilisation des lycéens, un projet a été réalisé par le RES avec le soutien de la région Ile-de-France. Des bracelets en silicones captant les perturbateurs endocriniens ont été distribués à des lycéens afin de mesurer leur exposition aux phtalates. Pour 155 lycéens dans 6 lycées, les phtalates BBP, DnBP, DEP, DEHP, DiBP, DMP, DiDP, DiNP étaient présents dans 100% des échantillons. La conscience des plus jeunes de leur exposition aux phtalates est un pas vers l'avant pour éveiller leur perception de ce danger. [110]

Les collectivités locales peuvent également intervenir pour encourager la substitution des phtalates par des matériaux moins nocifs, la substitution des sols souples en PVC dans les logements comme exemple.

Le Contrat Local de Santé (CLS) est aussi un moyen par lequel les villes peuvent agir. Par exemple, le CLS de la ville de Montreuil a une action intitulée : « Réduire l'exposition de la population aux Perturbateurs Endocriniens ». Ces CLS reçoivent des financements de l'Agence Régionale de Santé. [111]

## V. Conclusion :

Notre étude a montré que l'exposition aux phtalates est liée à l'apparition de certaines maladies chroniques infantiles telles que l'asthme et le TDAH. Les phtalates constituent un danger pour la santé des enfants et ceci dès leur conception.

La prise en charge de la santé des enfants nécessite plus d'efforts surtout avec l'enjeu des phtalates et le manque de moyens consacrés aux recherches et au traitement des données de santé des enfants annoncés par les avis respectifs du HCSP et du HCFEA. [3]

Nous avons recensé un grand nombre de sources d'exposition aux phtalates, mais cette liste reste non exhaustive et nécessite d'être complétée pour une gestion plus efficace des risques. Il faut identifier en particulier les sources auxquelles les enfants sont les plus exposés.

Prévenir l'exposition aux phtalates en évitant les sources reste le moyen le plus efficace pour lutter contre leurs effets sur la santé. La population, particulièrement les femmes enceintes, doit par ailleurs adopter les bons gestes pour réduire son exposition à cette pollution invisible de l'environnement en suivant les recommandations décrites précédemment.

La participation des acteurs de la santé, des pouvoirs publics et des collectivités locales constitue un tournant clé dans la démarche de gestion de ce risque sanitaire.

## VI. Bibliographie :

- [1] Halfon N, Newacheck PW. Evolving Notions of Childhood Chronic Illness. JAMA. 2010;303(7):665–666. doi:10.1001/jama.2010.130
- [2] OMS, Environnement et santé de l'enfant ; Les effets de l'environnement sur la santé de la mère et de l'enfant disponible sur : <https://www.who.int/ceh/publications/factsheets/fs284/fr/> (consulté le 12 Avril 2021)
- [3] HCSP, HCFEA, Communiqué de presse, Améliorer les connaissances pour étayer les politiques de l'enfance, Jeudi 7 novembre 2019
- [4] Lang, T., Saurel-Cubizolles, M. & de Villemeur, A. (2020). La santé des enfants en France : un enjeu négligé ?. Santé Publique, 32, 329-338. <https://doi.org/10.3917/spub.204.0329>
- [5] IRDES, La santé des enfants en France Bibliographie thématique, Février 2019
- [6] Communiqué de presse sous embargo, Les Plastiques Constituent une Menace pour la Santé Humaine : Des Rapports Faisant Autorité Montrent que les Plastiques et les Microplastiques sont des Sources Omniprésentes d'Exposition aux Produits Chimiques Dangereux Perturbateurs Endocriniens, IPEN, Endocrine society, 15 décembre
- [7] INRS, Dossier perturbateurs endocriniens, 2020, Disponible sur : [www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens](http://www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens) (consulté le 26 Août 2021)
- [8] ANSES, Les perturbateurs endocriniens Comprendre où en est la recherche, édition scientifique, juillet 2019
- [9] Flaw J, Damdimopoulou P, Patisaul H B, Gore A, Raetzman L, Vandenberg L N, Plastiques, santé et produits chimiques perturbateurs endocriniens (PE) , un guide pour les organisations d'intérêt public et les décideurs politiques sur les produits chimiques perturbateurs endocriniens et les plastiques, IPEN-Endocrine Society, Décembre 2020.
- [10] La naissance du concept de perturbateurs endocriniens : <https://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-76514.html> (consulté le 26 Août 2021)
- [11] Santé Publique France, Que sont les perturbateurs endocriniens? Mis à jour le 28 mai 2019. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/articles/que-sont-les-perturbateurs-endocriniens> (consulté le 26 Août 2021)
- [12] ANSES, Travaux et implication de l'Anses sur les perturbateurs endocriniens, Mis à jour le 15/04/2021, Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/travaux-et-implication-de-lanses-sur-les-perturbateurs-endocriniens> (consulté le 26 Août 2021)
- [13] La liste des substances et composés chimiques reconnus comme perturbateurs endocriniens « avérés » : <https://www.perturbateur-endocrinien.com/liste-perturbateurs-endocriniens/> (consulté le 26 Août 2021)
- [14] Swan SH. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. Environ Res. 2008 Oct;108(2):177-84. doi: 10.1016/j.envres.2008.08.007. PMID: 18949837; PMCID: PMC2775531.
- [15] CENOP, troubles autistiques(TSA), disponible sur : <https://cenop.ca/troubles-comportement/tsa-trouble-spectre-autisme.php> (consulté le 26 Août 2021)
- [16] Saillenfait AM, Laudet-Hesbert A, Phtalates, EMC - Toxicologie-Pathologie Volume 2, Issue 1, Fevrier 2005, Pages 1-13
- [17] Almeras C, Cancan Y, Gereec V, Millet M, Projet d'Estimation des Risques Sanitaires (PERSAN) LES PHTALATES, EHESP, 2010
- [18] Wang Y, Qian H. Phthalates and Their Impacts on Human Health. Healthcare. 2021; 9(5):603. <https://doi.org/10.3390/healthcare9050603>
- [19] Fiches toxicologiques de l'INRS consultées sur le site : <https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox.html> (consulté le 26 Août 2021)
- [20] Saillenfait A.-M., Les phtalates. Point sur la réglementation en vigueur, Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement, Volume 76, Issue 1, 2015, Pages 32-35, ISSN 1775-8785, <https://doi.org/10.1016/j.admp.2014.08.007>.
- [21] German S, Monographie Les phtalates, présentée le 11/12/2014, Université du Québec à Chicoutimi, DESS de cosmétologie.
- [22] Santé publique France, Études et enquêtes imprégnation de la population française par les phtalates, Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016, Septembre 2019
- [23] Chemsec SIN List : <https://sinlist.chemsec.org/> (Consulté le 26 Août 2021)
- [24] ECHA : <https://echa.europa.eu/fr/> (Consulté le 26 Août 2021)

- [25] Institut national de la santé et de la recherche médicale. *Reproduction et environnement - Expertise collective*. Paris: 2011. p64
- [26] Ye BS, Leung AOW, Wong MH, The association of environmental toxicants and autism spectrum disorders in children. *Environ Pollut*. 2017 Aug;227:234-242. doi: 10.1016/j.envpol.2017.04.039. Epub 2017 May 2. PMID: 28475976.
- [27] Miodovnik A, Edwards A, Bellinger DC, Hauser R. Developmental neurotoxicity of ortho-phthalate diesters: review of human and experimental evidence. *Neurotoxicology*. 2014 Mar; 41:112-22. doi: 10.1016/j.neuro.2014.01.007. Epub 2014 Jan 31. PMID: 24486776.
- [28] Swan SH. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res*. 2008 Oct;108(2):177-84. doi: 10.1016/j.envres.2008.08.007. PMID: 18949837; PMCID: PMC2775531.
- [29] Blanchard O, Glorennec P, Mercier F, Bonvallot N, Chevrier C, Ramalho O, Mandin C, Bot BL. Semivolatile organic compounds in indoor air and settled dust in 30 French dwellings. *Environ Sci Technol*. 2014 Apr 1;48(7):3959-69. doi: 10.1021/es405269q. Epub 2014 Mar 19. PMID: 24588211.
- [30] Observatoire de la qualité de l'air intérieur. *Bulletin n°11. Qualité de l'air et confort dans les écoles en France : premiers résultats de la campagne nationale*. Juin 2018.
- [31] Raffy G, Mercier F, Blanchard O, Derbez M, Dassonville C, Bonvallot N, Glorennec P, Le Bot B. Semi-volatile organic compounds in the air and dust of 30 French schools: a pilot study. *Indoor Air*. 2017 Jan;27(1):114-127. doi: 10.1111/ina.12288. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26880519.
- [32] Torres-Olascoaga LA, Watkins D, Schnaas L, Meeker JD, Solano-Gonzalez M, Osorio-Valencia E, Peterson KE, Tellez-Rojo MM, Tamayo-Ortiz M. Early Gestational Exposure to High-Molecular-Weight Phthalates and Its Association with 48-Month-Old Children's Motor and Cognitive Scores. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Nov 4;17(21):8150. doi: 10.3390/ijerph17218150. PMID: 33158190; PMCID: PMC7662459.
- [33] Wang Y, Zhu H, Kannan K. A Review of Biomonitoring of Phthalate Exposures. *Toxics*. 2019 Apr 5;7(2):21. doi: 10.3390/toxics7020021. PMID: 30959800; PMCID: PMC6630674.
- [34] Ministère de la transition écologique et solidaire, ministère des solidarités et de la santé *Deuxième Stratégie Nationale sur les Perturbateurs Endocriniens 2019-2022*
- [35] Poulin L, *Mémoire professionnel, Perturbateurs endocriniens et inégalités sociales de santé : Le cas des Maladies infantiles et des Phtalates, 2019-2020*
- [36] OMS, affections respiratoires chroniques, l'asthme, disponible sur: <https://www.who.int/respiratory/asthma/fr/> (consulté le 12 Avril 2021)
- [37] Li MC, Chen CH, Guo YL. Phthalate esters and childhood asthma: A systematic review and congener-specific meta-analysis. *Environ Pollut*. 2017 Oct;229:655-660. doi: 10.1016/j.envpol.2017.06.083. Epub 2017 Jul 7. PMID: 28692937.
- [38] Wu W, Wu C, Ji C, Diao F, Peng J, Luo D, Mu X, Ruan X. Association between phthalate exposure and asthma risk: A meta-analysis of observational studies. *Int J Hyg Environ Health*. 2020 Jul;228:113539. doi: 10.1016/j.ijheh.2020.113539. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32335495.
- [39] Bolling AK, Sripada K, Becher R, Bekö G. Phthalate exposure and allergic diseases: Review of epidemiological and experimental evidence. *Environ Int*. 2020 Jun;139:105706. doi: 10.1016/j.envint.2020.105706. Epub 2020 May 1. PMID: 32371302.
- [40] Gascon M, Casas M, Morales E, Valvi D, Ballesteros-Gómez A, Luque N, Rubio S, Monfort N, Ventura R, Martínez D, Sunyer J, Vrijheid M. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and childhood respiratory tract infections and allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Feb;135(2):370-8. doi: 10.1016/j.jaci.2014.09.030. Epub 2014 Oct 30
- [41] Adgent MA, Carroll KN, Hazlehurst MF, Loftus CT, Szpiro AA, Karr CJ, Barrett ES, LeWinn KZ, Bush NR, Tylavsky FA, Kannan K, Sathyanarayana S. A combined cohort analysis of prenatal exposure to phthalate mixtures and childhood asthma. *Environ Int*. 2020 Oct;143:105970. doi: 10.1016/j.envint.2020.105970. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32763629; PMCID: PMC7708520.
- [42] Navaranjan G, Diamond ML, Harris SA, Jantunen LM, Bernstein S, Scott JA, Takaro TK, Dai R, Lefebvre DL, Azad MB, Becker AB, Mandhane PJ, Moraes TJ, Simons E, Turvey SE, Sears MR, Subbarao P, Brook JR. Early life exposure to phthalates and the development of childhood asthma among Canadian children. *Environ Res*. 2021 Jun;197:110981. doi: 10.1016/j.envres.2021.110981. Epub 2021 Mar 7. PMID: 33691158.
- [43] Nilsen FM, Tulve NS. A systematic review and meta-analysis examining the interrelationships between chemical and non-chemical stressors and inherent characteristics in children with ADHD. *Environ Res*. 2020 Jan;180:108884. doi: 10.1016/j.envres.2019.108884. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31706600; PMCID: PMC6937727.
- [44] Engel S M et al., *Neurotoxicity of Ortho-Phthalates: Recommendations for Critical Policy Reforms to Protect Brain Development in Children*, *AJPH* April 2021, Vol 111, No. 4

- [45] Yu Qifan, Shen Xuezhi, Chen Hongqing, Chen Qianye, Zheng Guofen, Luo Yufeng, Li Aiqing, Ding Yuemin. Research Progresses on the Relationship Between the Phthalates Exposure and Children's Neurodevelopmental Disorders. *Science Journal of Public Health*. Vol. 9, No. 3, 2021, pp. 72-76. doi: 10.11648/j.sjph.20210903.11
- [46] Minatoya M, Reiko K, A Review of Recent Studies on Bisphenol A and Phthalate Exposures and Child Neurodevelopment, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 3585. <https://doi.org/10.3390/ijerph18073585>
- [47] Li N, Papandonatos GD, Calafat AM, Yolton K, Lanphear BP, Chen A, Braun JM. Gestational and childhood exposure to phthalates and child behavior. *Environ Int.* 2020 Nov;144:106036. doi: 10.1016/j.envint.2020.106036. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32798801; PMCID: PMC7572811.
- [48] Guilbert A et al. Associations between a mixture of phenols and phthalates and child behaviour in a French mother-child cohort with repeated assessment of exposure, *Environment International* 156 (2021) 106697
- [49] Clark M., Kamhi, A., Troubles du langage chez l'enfant. (2021), The University of North Carolina at Greensboro, disponible sur le site internet : [https://www.researchgate.net/profile/Alan-Kamhi/publication/255670209\\_Troubles\\_du\\_langage\\_chez\\_l%27enfant/links/584e04e408aed95c25032ddf/Troubles-du-langage-chez-lenfant.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Alan-Kamhi/publication/255670209_Troubles_du_langage_chez_l%27enfant/links/584e04e408aed95c25032ddf/Troubles-du-langage-chez-lenfant.pdf). (Consulté le 26 Août 2021)
- [50] Doherty BT, Engel SM, Buckley JP, Silva MJ, Calafat AM, Wolff MS. Prenatal phthalate biomarker concentrations and performance on the Bayley Scales of Infant Development-II in a population of young urban children. *Environ Res.* 2017 Jan;152:51-58. doi: 10.1016/j.envres.2016.09.021. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27741448; PMCID: PMC5135594.
- [51] Ejaredar M, Nyanza EC, Ten Eycke K, Dewey D. Phthalate exposure and children's neurodevelopment: A systematic review. *Environ Res.* 2015 Oct;142:51-60. doi: 10.1016/j.envres.2015.06.014. Epub 2015 Jun 20. PMID: 26101203.
- [52] Bornehag CG, Lindh C, Reichenberg A, Wikström S, Unenge Hallerback M, Evans SF, Sathyanarayana S, Barrett ES, Nguyen RHN, Bush NR, Swan SH. Association of Prenatal Phthalate Exposure With Language Development in Early Childhood. *JAMA Pediatr.* 2018 Dec 1;172(12):1169-1176. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.3115. Erratum in: *JAMA Pediatr.* 2018 Dec 1;172(12):1205. PMID: 30383084; PMCID: PMC6583016.
- [53] Olesen TS, Bleses D, Andersen HR, Grandjean P, Frederiksen H, Trecca F, Bilenberg N, Kyhl HB, Dalsager L, Jensen IK, Andersson AM, Jensen TK. Prenatal phthalate exposure and language development in toddlers from the Odense Child Cohort. *Neurotoxicol Teratol.* 2018 Jan-Feb;65:34-41. doi: 10.1016/j.ntt.2017.11.004. Epub 2017 Dec 1. PMID: 29198963.
- [54] Jones, B., Han, TL., Delplancke, T. et al. Association between maternal exposure to phthalates and lower language ability in offspring derived from hair metabolome analysis. *Sci Rep* 8, 6745 (2018).
- [55] HAS, Parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée, les parcours de soin Mai 2018, disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/fiche\\_1\\_troubles\\_cognitifs\\_et\\_trouble\\_neurocognitifs.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/fiche_1_troubles_cognitifs_et_trouble_neurocognitifs.pdf) (Consulté le 26 Août 2021)
- [56] Kim JI, Hong YC, Shin CH, Lee YA, Lim YH, Kim BN. The effects of maternal and children phthalate exposure on the neurocognitive function of 6-year-old children. *Environ Res.* 2017 Jul;156:519-525. doi: 10.1016/j.envres.2017.04.003. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28431379.
- [57] Zhu YD, Wu XY, Yan SQ, Huang K, Tong J, Gao H, Xie Y, Tao SM, Ding P, Zhu P, Tao FB. Domain- and trimester-specific effect of prenatal phthalate exposure on preschooler cognitive development in the Ma'anshan Birth Cohort (MABC) study. *Environ Int.* 2020 Sep;142:105882. doi: 10.1016/j.envint.2020.105882. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32593839.
- [58] Torres-Olascoaga LA, Watkins D, Schnaas L, Meeker JD, Solano-Gonzalez M, Osorio-Valencia E, Peterson KE, Tellez-Rojo MM, Tamayo-Ortiz M. Early Gestational Exposure to High-Molecular-Weight Phthalates and Its Association with 48-Month-Old Children's Motor and Cognitive Scores. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Nov 4;17(21):8150.
- [59] Dzwilewski KLC, Woodbury ML, Aguiar A, Shoaff J, Merced-Nieves F, Korrick SA, Schantz SL. Associations of prenatal exposure to phthalates with measures of cognition in 7.5-month-old infants. *Neurotoxicology.* 2021 May;84:84-95. doi: 10.1016/j.neuro.2021.03.001. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33705789; PMCID: PMC8119356.
- [60] Sedha S, Lee H, Singh S, Kumar S, Jain S, Ahmad A, Bin Jordan YA, Sonwal S, Shukla S, Simal-Gandara J, Xiao J, Huh YS, Han YK, Bajpai VK. Reproductive toxic potential of phthalate compounds - State of art review. *Pharmacol Res.* 2021 May;167:105536. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105536. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33677105.
- [61] Dorman DC, Chiu W, Hales BF, Hauser R, Johnson KJ, Mantus E, Martel S, Robinson KA, Rooney AA, Rudel R, Sathyanarayana S, Schantz SL, Waters KM. Systematic reviews and meta-analyses of human and animal evidence of prenatal diethylhexyl phthalate exposure and changes in male anogenital distance. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2018;21(4):207-226. doi: 10.1080/10937404.2018.1505354. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30199328; PMCID: PMC6786271.

- [62] Zarean M, Keikha M, Feizi A, Kazemitabae M, Kelishadi R, The role of exposure to phthalates in variations of anogenital distance: A systematic review and meta-analysis, *Environmental Pollution*, Volume 247, 2019, Pages 172-179, ISSN 0269-7491, <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.01.026>.
- [63] Elizabeth G. Radke, Joseph M. Braun, John D. Meeker, Glinda S. Cooper, Phthalate exposure and male reproductive outcomes: A systematic review of the human epidemiological evidence, *Environment International*, Volume 121, Part 1, 2018, Pages 764-793, ISSN 0160-4120, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.029>.
- [64] Elizabeth G. Radke, Barbara S. Glenn, Joseph M. Braun, Glinda S. Cooper, Phthalate exposure and female reproductive and developmental outcomes: a systematic review of the human epidemiological evidence, *Environment International*, Volume 130, 2019, 104580, ISSN 0160-4120, <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.02.003>
- [65] Lucaccioni L, Trevisani V, Passini E, et al. Perinatal Exposure to Phthalates: From Endocrine to Neurodevelopment Effects. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4063. Published 2021 Apr 14. doi:10.3390/ijms22084063
- [66] Berman YE, Doherty DA, Main KM, Frederiksen H, Hickey M, Keelan JA, Newnham JP, Hart RJ. Associations between Prenatal Exposure to Phthalates and Timing of Menarche and Growth and Adiposity into Adulthood: A Twenty-Years Birth Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Apr 29;18(9):4725. doi: 10.3390/ijerph18094725. PMID: 33946657; PMCID: PMC8125681.
- [67] Muerköster AP, Frederiksen H, Juul A, Andersson AM, Jensen RC, Glintborg D, Kyhl HB, Andersen MS, Timmermann CAG, Jensen TK. Maternal phthalate exposure associated with decreased testosterone/LH ratio in male offspring during mini-puberty. *Odense Child Cohort. Environ Int.* 2020 Nov;144:106025. doi: 10.1016/j.envint.2020.106025. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798799.
- [68] Felix Grün, Bruce Blumberg, Endocrine disrupters as obesogens, *Molecular and Cellular Endocrinology*, Volume 304, Issues 1–2, 2009, Pages 19-29, ISSN 0303-7207, <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.02.018>.
- [69] Heindel JJ, Newbold R, Schug TT. Endocrine disruptors and obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Nov;11(11):653-61. doi: 10.1038/nrendo.2015.163. Epub 2015 Sep 22. PMID: 26391979.
- [70] Ribeiro CM, Beserra BTS, Silva NG, et al. Exposure to endocrine-disrupting chemicals and anthropometric measures of obesity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2020;10:e033509. doi:10.1136/bmjopen-2019-033509
- [71] Yang C, Lee HK, Kong APS, Lim LL, Cai Z, Chung ACK. Early-life exposure to endocrine disrupting chemicals associates with childhood obesity. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;23(4):182-195. doi:10.6065/apem.2018.23.4.182
- [72] Harley KG, Berger K, Rauch S, Kogut K, Claus Henn B, Calafat AM, Huen K, Eskenazi B, Holland N. Association of prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and childhood BMI and obesity. *Pediatr Res.* 2017 Sep;82(3):405-415. doi: 10.1038/pr.2017.112. Epub 2017 May 31. PMID: 28426647; PMCID: PMC5581502.
- [73] Xia B, Zhu Q, Zhao Y, Ge W, Zhao Y, Song Q, Zhou Y, Shi H, Zhang Y. Phthalate exposure and childhood overweight and obesity: Urinary metabolomic evidence. *Environ Int.* 2018 Dec;121(Pt 1):159-168. doi: 10.1016/j.envint.2018.09.001. Epub 2018 Sep 9. PMID: 30208345.
- [74] Berger, K.; Hyland, C.; Ames, J.L.; Mora, A.M.; Huen, K.; Eskenazi, B.; Holland, N.; Harley, K.G. Prenatal Exposure to Mixtures of Phthalates, Parabens, and Other Phenols and Obesity in Five-Year-Olds in the CHAMACOS Cohort. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 1796. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041796>
- [75] Ashley-Martin J, Dodds L, Arbuckle TE, Lanphear B, Muckle G, Foster WG, Ayotte P, Zidek A, Asztalos E, Bouchard MF, Kuhle S. Urinary phthalates and body mass index in preschool children: The MIREC Child Development Plus study. *Int J Hyg Environ Health.* 2021 Mar;232:113689. doi: 10.1016/j.ijheh.2021.113689. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33445101.
- [76] Golestanzadeh M, Riahi R, Kelishadi R. Association of exposure to phthalates with cardiometabolic risk factors in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019 Dec;26(35):35670-35686. doi: 10.1007/s11356-019-06589-7. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31728953.
- [77] Mariana M, Cairrao E. Phthalates Implications in the Cardiovascular System. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2020;7(3):26. Published 2020 Jul 22. Doi :10.3390/jcdd7030026
- [78] Radke EG, Galizia A, Thayer KA, Cooper GS. Phthalate exposure and metabolic effects: a systematic review of the human epidemiological evidence. *Environ Int.* 2019 Nov;132:104768. doi: 10.1016/j.envint.2019.04.040. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31196577.
- [79] Vafeiadi M, Myridakis A, Roumeliotaki T, Margetaki K, Chalkiadaki G, Dermitzaki E, Venihaki M, Sarri K, Vassilaki M, Leventakou V, Stephanou EG, Kogevinas M, Chatzi L. Association of Early Life Exposure to Phthalates With Obesity and Cardiometabolic Traits in Childhood: Sex Specific Associations. *Front Public Health.* 2018 Nov 27;6:327. doi: 10.3389/fpubh.2018.00327. PMID: 30538977; PMCID: PMC6277685.

- [80] Hashemi M, Amin MM, Chavoshani A, Rafiei N, Ebrahimpour K, Kelishadi R. Relationship of Urinary Phthalate Metabolites with Cardiometabolic Risk Factors and Oxidative Stress Markers in Children and Adolescents. *J Environ Public Health*. 2021 Apr 27;2021:5514073. doi: 10.1155/2021/5514073. PMID: 33995534; PMCID: PMC8096563.
- [81] Comprendre l'hypothyroïdie : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/hypothyroïdie/comprendre-hypothyroïdie> (Consulté le 26 Août 2021)
- [82] Romano ME, Eliot MN, Zoeller RT, Hoofnagle AN, Calafat AM, Karagas MR, Yolton K, Chen A, Lanphear BP, Braun JM. Maternal urinary phthalate metabolites during pregnancy and thyroid hormone concentrations in maternal and cord sera: The HOME Study. *Int J Hyg Environ Health*. 2018 May;221(4):623-631. doi: 10.1016/j.ijheh.2018.03.010. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29606598; PMCID: PMC5972051.
- [83] Huang, P.-C.; Kuo, P.-L.; Chang, W.-H.; Shih, S.-F.; Chang, W.-T.; Lee, C.-C. Prenatal Phthalates Exposure and Cord Thyroid Hormones: A Birth Cohort Study in Southern Taiwan. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 4323. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084323>
- [84] Babajko S, Bui A T, Houari S, Berda A, Disruption of amelogenesis by Adult Exposure to Di(2-ethylhexyl) Phthalate in Mice, *ndocrine Abstracts* (2018) 56 P615 | DOI: 10.1530/endoabs.56.P615
- [85] Giuca MR, Lardani L, Pasini M, Beretta M, Gallusi G, Campanella V. State-of-the-art on MIH. Part. 1 Definition and aepidemiology. *Eur J Paediatr Dent*. 2020 Mar;21(1):80-82. doi: 10.23804/ejpd.2020.21.01.16. PMID: 32183535.
- [86] Babajko, Sylvie et al. 2020. « La sphère orale, cible et marqueur de l'exposition environnementale - I. Défauts du développement dentaire ». *médecine/sciences* 36(3): 225-30.
- [87] Jedeon K, Marciano C, Loiodice S, et al. Enamel hypomineralization due to endocrine disruptors. *Connect Tissue Res* 2014 ; 55 : 43-7.
- [88] Alalususua S, Calderara P, Gerthoux PM, et al. Developmental dental aberrations after the dioxin accident in Seveso. *Environ Health Perspect* 2004 ; 112 : 1313-8.
- [89] Flexeder C, Kabary Hassan L, Standl M, Schulz H, Kühnisch J. Is There an Association between Asthma and Dental Caries and Molar Incisor Hypomineralisation? *Caries Res*. 2020;54(1):87-95. doi: 10.1159/000504382. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31786571.
- [90] Kohlboeck G, Heitmueller D, Neumann C, Tiesler C, Heinrich J, Heinrich-Weltzien R, Hickel R, Koletzko S, Herbarth O, Kühnisch J; GINIplus Study Group, LISApplus Study Group. Is there a relationship between hyperactivity/inattention symptoms and poor oral health? Results from the GINIplus and LISApplus study. *Clin Oral Investig*. 2013 Jun;17(5):1329-38. doi: 10.1007/s00784-012-0829-7. Epub 2012 Aug 29. PMID: 22927131.
- [91] Cours Elodie PASQUIER, Règlement REACH n°1907/2006/CE Exigences pour l'évaluation des risques Contribution de l'expertise publique à la sécurité des produits chimiques, Pôle Appui à la Gestion Unité d'Evaluation des Substances Chimiques Direction de l'Evaluation des Risques – ANSES, Novembre 2020.
- [92] Substitution des phtalates, Information règlementaire : <https://substitution-phtalates.ineris.fr/fr/information-reglementaire> (Consulté le 26 Août 2021)
- [93] Substitution des phtalates : <https://substitution-phtalates.ineris.fr/fr> (Consulté le 26 Août 2021)
- [94] Ministère des solidarités et de la santé, Les 1000 premiers jours là où tout commence, Rapport de la commission des 1000 premiers jours, SEPTEMBRE 2020.
- [95] L'assurance maladie Indre, Visite Dam, Facteurs de risque liés à la grossesse, focus sur les perturbateurs endocriniens, 28 juin 2021.
- [96] Les CMEI un conseiller à votre service : <https://cmei-france.fr/> (Consulté le 26 Août 2021)
- [97] Bois C, Milcent K, Dufourg MN, Charles MA. Bilan de santé des enfants de 3-4 ans en école maternelle par la Protection maternelle et infantile en 2014-2016 : disparités départementales des pratiques. *Bull Epidémiol Hebd*. 2020;(1):9-17. [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/1/2020\\_1\\_2.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/1/2020_1_2.html)
- [98] Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2020;(1):9-17. Disponible sur : [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/1/2020\\_1\\_2.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2020/1/2020_1_2.html) (Consulté le 26 Août 2021)
- [99] Communautés professionnelles territoriales de santé : se mobiliser pour organiser les soins de ville : <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/acces-territorial-aux-soins/article/communautes-professionnelles-territoriales-de-sante-se-mobiliser-pour-organiser> (Consulté le 26 Août 2021)
- [100] Créer une communauté professionnelle territoriale de santé (CPTS) : tout ce qu'il faut savoir <https://www.macsf.fr/exercice-liberal/Exercer-en-groupe/cpts-definition> (Consulté le 26 Août 2021)

- [101] Ministère des affaires sociales et de la santé, Ministère des familles, de l'enfance et des droits des femmes, Instruction no DGOS/R5/2016/392 du 2 décembre 2016 relative aux équipes de soins primaires (ESP) et aux communautés professionnelles territoriales de santé (CPTS)
- [102] Résultats de l'Opération Zéro Phtalates N°6 – CPTS Asclepios, Disponible sur : <http://www.reseau-environnement-sante.fr/resultats-operation-zero-phtalates-n6-cpts-asclepios/> (consulté le 26 Août 2021)
- [103] « L'effet cocktail » des perturbateurs endocriniens mieux compris : <https://presse.inserm.fr/leffet-cocktail-des-perturbateurs-endocriniens-mieux-compris/41920/#:~:text=La%20toxicit%C3%A9%20de%20plusieurs%20d,alt%C3%A9r%C3%A9%20la%20fonction%20de%20reproduction> (Consulté le 26 Août 2021)
- [104] Substitution des phtalates : <https://substitution-phtalates.ineris.fr/fr/faq> (Consulté le 26 Août 2021)
- [105] Alternatives végétales aux phtalates : <http://agrobiobase.com/fr/dossier/alternatives-v%C3%A9g%C3%A9tales-aux-phtalates> (Consulté le 26 Août 2021)
- [106] Greck T, Fenichel P, La consultation préconceptionnelle environnementale Cahier FMC Vendredi 11 octobre 2019 | numéro 2884
- [107] Plan départemental de prévention et de lutte contre les perturbateurs endocriniens - Bilan des actions menées en 2019 : <https://www.tarn.fr/actualites/plan-departemental-de-prevention-et-de-lutte-contre-les-perturbateurs-endocriniens-bilan-des-actions-menees-en-2019> (Consulté le 26 Août 2021)
- [108] Plaquette la ville de Limoges n°1 contre les perturbateurs endocriniens disponible sur : <https://www.limoges.fr/pratique/lutte-contre-les-perturbateurs-endocriniens> (Consulté le 26 Août 2021)
- [109] Les villes et territoires signataires : <http://www.reseau-environnement-sante.fr/vtspe> (Consulté le 26 Août 2021)
- [110] Chauvière E., Mémoire de master 2 Toxicologie humaine, évaluation des risques et vigilances, Intérêt des bracelets en silicone dans l'évaluation de l'exposition aux perturbateurs endocriniens, 2020-2021.
- [111] Contrat Local de Santé Montreuil (93100) 2018-2022 disponible sur : [https://www.montreuil.fr/fileadmin/user\\_upload/08\\_Sante/2019\\_11\\_15\\_CLS3\\_document\\_complet\\_pem.pdf](https://www.montreuil.fr/fileadmin/user_upload/08_Sante/2019_11_15_CLS3_document_complet_pem.pdf) (Consulté le 26 Août 2021)

## VII. Annexes :

Tableau I : Principaux effets étudiés dans la revue systématique [58]

Primary outcomes included in the systematic review.

Outcome	Background and relevance to male reproductive toxicity
Anogenital distance (AGD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Distance from the anus to the genitalia (sexually dimorphic trait with AGD longer in males than females) (Liu et al., 2014).</li> <li>Externally visible marker shown in animal studies to be a sensitive indicator of prenatal androgen exposure. Decreases in AGD reflect alterations in androgen levels or function during the masculinization programming window (Dent et al., 2015; Dean and Sharpe, 2013).</li> </ul>
Semen parameters	<ul style="list-style-type: none"> <li>Susceptible to anti-androgenic environmental exposures.</li> <li>When a couple experiences difficulty getting pregnant, male factor issues (i.e., semen quality) is the sole factor in about 20% of cases and a contributory cause in another 20–30% (Thonneau et al., 1991).</li> </ul>
Time to pregnancy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fecundity is the biological capacity to reproduce. Time to pregnancy is the primary outcome measure used to study fecundity.</li> <li>Time to pregnancy displays a reverse j-shaped cumulative distribution with many couples (30–40% conceiving in the first cycle (Buck Louis et al., 2011) and 80–90% of couples being pregnant after up to 12 months of trying (Gnoth et al., 2003).</li> <li>Time to pregnancy within a couple can be influenced by either male or female exposures, or both (this review focuses on male exposure).</li> <li>Increases in time to pregnancy are considered indicative of reproductive toxicity (U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency), 1996, 30,019).</li> </ul>
Testosterone	<ul style="list-style-type: none"> <li>Plays an important role in the development of the male reproductive system and is necessary for normal male fertility.</li> <li>Low testosterone levels are associated with adverse conditions (e.g., abnormal sexual differentiation, decreased fertility (U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency), 1996).</li> </ul>
Hypospadias/cryptorchidism	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypospadias is the abnormal development of the urethra in males, resulting in the location of the opening of the penis on the underside instead of at the tip.</li> <li>Cryptorchidism, or undescended testes, can be present at birth (congenital cryptorchidism) or can occur later during infancy and childhood (acquired cryptorchidism).</li> </ul>
Pubertal development	<ul style="list-style-type: none"> <li>Puberty is a continuous process involving maturation of both the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.</li> <li>Hormonal changes during puberty underlie the natural dynamic period of physical and sexual maturation that culminates in the ability to reproduce.</li> <li>Either early or delayed pubertal onset is considered an adverse effect (U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency), 1996).</li> </ul>

Tableau II : Human studies on endocrine effects of phthalates during prenatal life. DEHP: 2-Ethylhexyl phthalate; MEHP: mono(2-ethylhexyl) phthalate; AGD: anogenital distance; MEOHP: mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate; MEHHP: mono (2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate; MECPP: methylerythritol cyclodiphosphate; LMW: low molecular weight phthalates. [65]

Reference	Patients	Sex	Phthalates	Hypothetic Effect	Clinical Findings at Birth
Bustamante-Montes et al., 2013 [45]	73	Male	Maternal urinary level of MEHP collected during their last prenatal visit		reduction in the stretched length of the penis
Arbuckle T.E. et al., 2018 [57]	396 (198 girls)	Female	mono-benzyl phthalate (MBzP) and mono-ethyl phthalate (MEP) on urinary samples of the first trimester	Androgen and antiandrogen	Anoclititoris distance (ACD) was negatively associated with MBzP (feminizing) and positively associated with MEP (masculinizing).
	396 (198 boys)	Male	mono-n-butyl phthalate (MnBP) and the molar sum of low-molecular-weight phthalates on urinary samples of the first trimester	Androgen	Anopenile distance (APD) was positively associated with MnBP and ΣLMW
Sathyanarayana S. et al., 2016 [58]	371	Male	First trimester maternal urinary level of DEHP (75 <sup>th</sup> ile = 3.63 µg/L)	delayed closure of the processus vaginalis	hydrocele, undescended testes and hypospadias
Sunman B. et al., 2019 [59]	100	Male	Cord blood DEHP		DEHP was inversely related to male AGD
Sathyanarayana S. et al., 2017 [61]	591	Male	oxidized DEHP metabolites (MEOHP, MEHHP, and MECPP) during the second trimester maternal urinary DEHP metabolite concentrations measured during the first trimester	Antiandrogen	Penile width was inversely associated with phthalates concentration
Barret ES et al., 2016 [63]	754 (370 boys)	Male	maternal urinary DEHP metabolite concentrations measured during the first trimester		inversely associated with AGD in male newborn
	754 (384 girls)	Female	maternal urinary DEHP metabolite concentrations measured during the first trimester		AGD measurements in girls were not associated with any maternal phthalate metabolite concentration

Tableau III : Revue systématique sur l'obésité et l'exposition aux phtalates Ribeiro et al. [70]

Table 4 Human studies addressing exposure to PHTs and obesity (N=18) <sup>72-83</sup>										
Authors, year	Country	Study design, quality	Study objective	Source population	Sex and age	Sample size	Sample, compounds (DR) and method	Outcomes	Adjustment for confounding factors	Main findings
Stahlhut et al, 2007 <sup>29</sup>	USA	Cross-sectional, 4	To investigate the association between [urinary PHTs] and abdominal obesity and insulin resistance	General population, NHANES 1999–2002	Male, >18 years	1443	Urine PHT metabolites MBP, MEP, MBzP, MEHHP, MEOHP, MEHP (>80%), MNP (25%) HPLC-MS	WC	Age, race/ethnicity, family history of diabetes, dietary fat and caloric intake, physical activity, income, renal function, hepatic function, exposure to tobacco	MBzP, MEHHP, MEOHP and MEP positively associated with increased WC
Hatch et al, 2008 <sup>29</sup>	USA	Cross-sectional, 5	To investigate the association between [urinary PHT metabolites] and BMI and WC	General population, NHANES 1999–2002	Male and female, 6–80 years	4836	Urine MEP, MEHP, MBzP, MBP, MEHHP, MEOHP (>80%), MCP, MNP, MOP (<80%) HPLC-MS	BMI, WC	Age, gender, urinary creatinine, height, diet variables, physical activity, race/ethnicity, education, family income, education level, smoking, alcohol consumption, menopausal status, parity, TV/video/ computer use	Urinary MBzP] positively associated with BMI and WC in men aged 20–59 years [Urinary MEP] positively associated with BMI and WC in adolescent girls [Urinary MEHP] inversely associated with BMI in adolescent girls and women aged 20–59 years
Lind et al, 2012 <sup>57</sup>	Sweden	Cohort, 7	To investigate the association between [serum PHT monoester] and measures of adiposity after 2 years	Subjects from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors	Male and female, 70 years	1016	Serum MEHP, MEP, MiBP, MMP (>96%) LC-MS/MS	Fat mass (DXA and MRI)	Serum TC and TG, education, exercise, smoking	[Serum MiBP] positively associated WC, total FM, trunk FM, SAT after 2 years in women [MMP] positively associated with trunk fat mass and trunk:leg ratio after 2 years in women
Teitelbaum et al, 2012 <sup>20</sup>	USA	Cohort, 7	To investigate the association between [urinary PHT metabolites] and BMI and WC in children	Children from the Growing Up Healthy prospective cohort study	Male and female, 6–8 years	387	Urine MEP, MBP, MCP, MBzP, MiBP, MEOHP, MECPP, MEHHP (>97%), MEHP (81%–90%) HPLC-MS	BMI, BMI z-score, WC after 1 year of PHT exposure measurement	Age at baseline, sex, hours of sedentary activity, day of week for reported sedentary activity, MET hours, total caloric intake, race, ethnicity, family income, parental education	[Urinary MEP] and [urinary sum of low molecular-weight PHTs] positively associated with BMI and WC in overweight girls after 1 year

Table 4 Continued										
Authors, year	Country	Study design, quality	Study objective	Source population	Sex and age	Sample size	Sample, compounds (DR) and method	Outcomes	Adjustment for confounding factors	Main findings
Wang et al, 2013 <sup>75</sup>	China	Cross-sectional, 6	To investigate the association between [urinary PHT metabolites] and BMI and WC in school children	Obese, OW and normal weight (20:10:30) children selected from primary and middle schools in Shanghai, China	Male and female, 8–15 years	259	Urine MEHP, MEOHP, MECPP, MEHHP, MBP, MiBP, MEP, MCMHP, MHP, MMP, MCHP (>94.6%) MBzP (38.6%) MNP, MOP (0%) Sum MBP, MHP, MiBP, MMP, MEP Sum MEHP, MECPP, MEHHP, MEOHP, MCMHP, MCHP, MBzP, RPULC-ESI-MS/MS	BMI, WC, normal weight, OW and OB defined according to age and sex-specific criterion (Working Group on Obesity in China)	Age, sex, urine PHT metabolites, urine specific gravity	MEHP and MEP positively associated with BMI and WC
Choi et al, 2014 <sup>67</sup>	South Korea	Cross-sectional, 4	To investigate the association between exposure to POPs and obesity	Participants recruited among subjects from a medical college in Seoul	Female, 6–14 years	127 (58 controls, 69 obese)	Urine and serum MEP, DBP, DEHP, MEHP, PA, MBzP (NS) GC-MS	BMI (OB defined by BMI > p85)	None	MEP, DBP and PA positively associated with obesity
Song et al, 2014 <sup>41</sup>	USA	Cross-sectional, 6, and cohort, 8	To investigate the association between [urinary PHT metabolites] and weight change after 10 years	Adult female non-diabetic (control) population from NHS and NHSII	Female, 53–79 years	977	Urine PA, MEP, MBzP, Sum of butyl PHTs, DEHP metabolites, total PHTs (NS) HPLC-MS	BMI, weight change (kg)	Urinary creatinine, cohort origin, age, menopausal status, smoking, physical activity, alcohol consumption, AHEI and total energy intake	Higher [PHT metabolites] associated with modestly greater weight gain in a dose-dependent fashion
Hou et al, 2015 <sup>76</sup>	Taiwan	Cross-sectional, 8	To investigate the association between [urinary PHTs] and obesity and pubertal maturity among adolescents	Children and adolescents selected from primary schools in Taipei, Taiwan	Male and female, 6.5–15 years	270	Urine DEHP metabolites (MEHP (78.1%), MEOHP, MEHHP, MECPP (>99.6%)) LMW PHT metabolites (MMP, MEP, MiBP, MnBP (>94.8%)) MBzP (94.4%) HMW PHT (DEHP metabolites, MBzP (NS)) UPLC-MS/MS	BMI, WC, WHR, skin fold thickness, OB defined by BMI (criteria from Taiwan's Health Promotion Administration and by the Ministry of Health and Welfare)	Age, gender, urinary creatinine	[Urinary PHT metabolites] positively associated with abdominal obesity (assessed by skinfold thickness, WC and WHR), in a dose-response manner

Medic et al, 2015 <sup>58</sup>	Serbia	Cross-sectional, 5	To investigate the association between [urinary DHEP and DEP] and BMI, WC, plasma lipids and lipoproteins	Volunteers randomly recruited during physical examinations at the Institute of Occupational Medicine of Novi Sad, Serbia	Female, 18–55 years	103	Urine MEP (24.3%) and MEHP (16.5%) GC-MS	BMI, WC	None	[Urinary MEHP] positively associated with WC
Petrovicova et al, 2016 <sup>59</sup>	Slovakia	Cross-sectional, 6	To investigate the association between [urinary PHTs], occupation, consumer practices and body composition	Occupationally exposed subjects and non-occupationally exposed from the general population of the Nitra Region in Slovakia	Female and male, >18 years	129 (45 occupationally exposed subjects, 35 workers from plastic industry, 49 from the general population)	Urine MEHHP, MEOHP, MEHP, MiBP, MnBP ( $\geq 82.2\%$ ) Sum DEHP HPLC-MS	BMI, WC, FMI, FFMI, HC, WHR, WHtR, WC > 102 cm (male) or > 88 cm (female)	Gender, occupational exposure	[Urinary MEHP] inversely related to WHtR, BMI, WHR, HC and WC, and positively related to FFMI among women but not men
Yaghiyan et al, 2016 <sup>31</sup>	USA	Cross-sectional, 6	To investigate the association between [urinary PHTs] and individual characteristics, including BMI	General population, NHANES 2001–2012	Female and male, > 18 years (non-obese, non-pregnant, and non-diabetic)	6653	Urine DEHP metabolites (MEHP, MEHHP, MEOHP, MECPP), %MEHP (ratio of MEHP to sum of secondary metabolites) (NS) HPLC-MS	BMI, OW (BMI 25.0–29.9)	Age, gender, race, smoking, alcohol use, cancer history, daily caffeine consumption, prescription medication, menopausal status, postmenopausal hormone use	[Urinary MEHP:MEHHP] and [urinary %MEHP] inversely associated with the presence of overweight
Hong et al, 2017 <sup>72</sup>	Korea	Cross-sectional, 6	To investigate the association between exposure to EDCs and insulin resistance and obesity in healthy, reproductive-aged women	Women recruited from the community health and service centre and Ewha Womans University Mokdong Outpatient Clinic	Female, 30–49 years	296	Urine MEHHP, MEOHP, MnBP (NS) HPLC-MS	BMI, WC	Age, urinary creatinine, smoking and alcohol status, TG, TC, HDL-C	[Urinary PHTs] not associated with BMI and WC
Kataria et al, 2017 <sup>73</sup>	USA	Cross-sectional, 5	To investigate the association between [urinary bisphenols and PHTs] and body mass in children	Children from the General Paediatric Clinic at Bellevue Medical Centre	Female and male, 10–13 years	41	Urine MMP, MEP, MBP, MiBP, MBzP, MCHP, MOP, MCPP, MIDP, MCNP, MNP, MIDP, MCOP, MEHP, MECPP, MEHHP, MEOHP, MCMHP, MHxP, MHpP (NS) HPLC-MS/MS	BMI	Urinary creatinine, gender, age, caloric intake, physical activity	[Urinary high molecular weight PHT metabolites] positively associated with BMI

Authors, year	Country	Study design, quality	Study objective	Source population	Sex and age	Sample size	Sample, compounds (DR) and method	Outcomes	Adjustment for confounding factors	Main findings
Yang et al, 2017 <sup>61</sup>	Mexico	Cross-sectional, 8	To investigate the association between exposure to BPA and PHTs and obesity	Participants from the 22-year Early Life Exposure in Mexico to Environmental Toxicants cohort	Female and male, 8–14 years	249	Urine MEP, MBP, MCPP, MiBP, MBzP, MEHP, MEHHP, MEOHP, MECPP (94%–100%) LC-MS/MS	WC, BF (skinfold thickness), BMI z-score	Urine-specific gravity, mother's age, BMI, years of schooling and smoking status, child's age and gender	[Urinary MEHP] positively associated with WC and skinfold thickness. [urinary MEH] inversely associated with skinfold thickness among boys
Oktar et al, 2017 <sup>64</sup>	Turkey	Cross-sectional, 1	To investigate the association between [serum and urinary PHTs] and obesity	Patients from the research hospital of Mustafa Kemal University	Male and female, 17–62 years	196	Serum and urine DMP, DEP, DBP, DPP, BBP, DEHP, DOP, GC	BMI, WC	None	[Urinary and serum PHTs] positively associated with BMI and WC
Dong et al, 2017 <sup>65</sup>	China	Cross-sectional, 5	To investigate the association between [urinary PHT metabolites] and obesity	Participants from the Shanghai Food Consumption Survey 2012	Male and female, >18 years	2330	Urine MMP, MEP, MnBP, MiBP, MBzP, MEHP, MEOHP, MEHHP, MECPP, MCMHP LC-MS/MS	OB and OW defined by BMI, abdominal obesity ( $\geq 85$ cm for men and $\geq 80$ cm for women)	OB: age, gender, education, marriage, smoking, total caloric intake calories, and total fat intake Abdominal obesity: age, marriage, education, smoking status, BMI, total caloric intake, and total fat intake.	[Urinary MMP, MEHHP, MECPP] associated with abdominal obesity; the association was stronger among young females
Lee et al, 2017 <sup>63</sup>	South Korea	Cross-sectional, 6	To investigate the association between [urinary PHTs] and demographic characteristics	Subjects randomly recruited from the population of the Korean National Human Biomonitoring Survey	Male and female, 18–69 years	1870	Urine MnBP, MiBP, MBzP, MCHP, MnOP, MEHP, MEOHP, MEHHP, MiNP, MIDP HPLC-MS	OB and OW defined by BMI	Urinary creatinine	[Urinary PHT metabolites] not associated with OB or OW

Table 4 Continued

Authors, year	Country	Study design, quality	Study objective	Source population	Sex and age	Sample size	Sample, compounds (DR) and method	Outcomes	Adjustment for confounding factors	Main findings
Shoaff et al, 2017 <sup>41</sup>	USA	Cohort, 8	To investigate the association between [urinary PHTs] and the measures of adiposity in children	Participants from the Health Outcomes and Measures of the Environment	Male and female, 1 years	219	Urine MEP, MnBP, MiBP, MCP, MBzP, MEHP, MEHHP, MEOHP, MECPP, SumDEHP HPLC-MS/MS Measurements conducted six times, from 1 to 8 years	BMI, WC, %BF at the age of 8 years	Urinary creatinine, maternal age at delivery, race, marital status, insurance, income, education, parity, cotinine, depressive symptoms, midpregnancy BMI, food security, prenatal fruit/vegetable and fish consumption, prenatal vitamin use, child sex, and child age at the 8-year visit	[Urinary MBzP] inversely associated with adiposity; [urinary sum DEHP] at 1 and 5 years associated with decrease and increase in adiposity at 8 years, respectively; [urinary MEP] at 5 and 8 years associated with higher adiposity at 8 years

AHEI, Alternative Healthy Eating Index; BBP, benzyl butyl phthalate; BF, body fat; BMI, body mass index; BPA, bisphenol A; DBP, dibutyl phthalate; DEHP, diethylhexyl-phthalate; DEP, diethyl phthalate; DMP, dimethyl phthalate; DOP, dioctyl phthalate; DPP, dipentyl phthalate; DR, detection rate; DXA, dual-energy X-ray absorptiometry; EDC, endocrine disrupting chemical; FFMI, fat-free mass index; FM, fat mass; FMI, fat mass index; GC-MS, gas chromatography-mass spectrometry; HC, hip circumference; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HMW, high-molecular-weight; HPLC-MS, high-performance liquid chromatography-mass spectrometry; HPLC-MS/MS, high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LC-MS/MS, liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LMW, low-molecular-weight; MBP, monobutylphthalate; MBzP, monobenzyl phthalate; MCHP, mono-cyclohexyl phthalate; MCMHP, mono(2-carboxymethylhexyl) phthalate; MCNP, monocarboxylisononyl phthalate; MCOOP, monocarboxylisooctyl phthalate; MCP, mono-cyclohexyl phthalate; MCP, mono (3-carboxypropyl) phthalate; MECPP, mono-(2-ethyl-5-carboxypentyl) phthalate; MEHHP, mono-2-ethyl-5-hydroxyhexyl phthalate; MEHP, monoethylhexyl phthalic acid; MEOHP, mono(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate; MEP, monoethyl phthalate; MET, metabolic equivalent; MHP, Mono-3-hydroxybutyl phthalate; MHP, mono-2-neptyl phthalate; MHxP, mono-hexylphthalate; MIBP, mono-isobutyl phthalate; MIDP, mono-8-methyl-1-nonyl-phthalate; MINP, mono-isononyl phthalate; MMP, mono-methyl phthalate; MnBP, Mono-n-butyl phthalate; MnOP, mono-n-octyl phthalate; MNP, mono-isononyl phthalate; MOP, mono-n-octyl phthalate; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; NHS, Nurses' Health Study; NHSII, Nurses' Health Study II; NS, not stated; OB, obesity; OW, overweight; PA, phthalic acid; PHT, phthalate; POPs, persistent organic pollutant; RPULC-ESI-MS/MS, reversed-phase ultraperformance liquid chromatography-electrospray ionisation-tandem MS; SAT, subcutaneous adipose tissue; TC, total cholesterol; TG, triglycerides; UPLC-MS/MS, ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry; WC, waist circumference; WHR, waist-to-hip ratio; WHtR, waist-to-height ratio.

Tableau 4 : Preuves épidémiologiques sur l'association entre les phtalates et l'obésité chez l'enfant [71]

Author/Year	Population/study design	Location	Objects	Measured EDCs	Outcome (IDR/aOR; 95% CI)
Buser <sup>32</sup> /2014	NA/cross-sectional study	United States	6–19 years old	Phthalates: MnBP, MEP, MiBP, MECPP, MEHHP, MEOHP, MEHP, MBzP, MCNP, MCP	LMP (MnBP, MEP, and MiBP) are significantly associated with higher odds for obesity in male children in second, third and highest quartiles (aOR, 2.96; 95% CI, 1.66–5.30; aOR, 2.80; 95% CI, 1.60–4.90; aOR, 2.84; 95% CI, 1.40–5.78) and adolescents in second, third and highest quartiles (aOR, 3.97; 95% CI, 2.23–7.08; aOR, 3.13; 95% CI, 1.69–5.81; aOR, 5.39; 95% CI, 1.87–15.53).
Zhang <sup>33</sup> /2014	593/cross-sectional study	Shanghai, China	School-aged children	Phthalates: MEP, MBP, MMP, MEHP, MEOHP, MEHHP	Urinary concentrations of MBP and sum of LMP was positively associated with obesity in boys (OR, 5.768; 95% CI, 1.622–20.515; OR, 6.841; 95% CI, 2.073–22.575), while concentrations of MEOHP (OR, 0.092; 95% CI, 0.009–0.958), MEHHP (OR, 0.084; 95% CI, 0.008–0.910), and sum of DEHP metabolites (gMEHP) (OR, 0.078; 95% CI, 0.008–0.791) were negatively associated with girls' obesity.
Kim <sup>34</sup> /2015	128/cohort study	Republic of Korea	Healthy pregnant women and newborns	DEHP metabolites: MEHHP, MEOHP	MEHHP and MEOHP were positively associated with triglyceride levels ( $\beta=0.15$ , 95% CI, 0.024–0.267; $\beta=0.13$ , 95% CI, 0.009–0.256); total urinary DEHP was positively associated with triglyceride ( $\beta=0.14$ , 95% CI, 0.020–0.267); besides, urinary DEHPs were positively associated with the BMI z-scores of new born (first 3 month) (OR, 4.35; 95% CI, 1.20–15.72). Both MEHHP and MEOHP showed increased OR for body mass increase over the 50th centile (OR, 4.43; 95% CI, 1.22–16.04; OR, 3.91; 95% CI, 1.12–13.65).
Hatch <sup>35</sup> /2008	4,369/cohort study	United States	2–59 years old	Phthalates: MEP, MEHP, MBP, MBzP, MEHHP, MEOHP	MEHP was inversely related to BMI in adolescent girls (adjusted mean BMI=25.4, 23.8; 95% CI, 23.4–22.9)
Teitelbaum <sup>36</sup> /2012	521/cohort study	New York	6–8 years old children	Phthalates: low MWP: MEP, MBP and MiBP; high MWP: MECPP, MEHHP, MEOHP, MEHP and MBzP	MEP (67,131,235,948 $\mu\text{g/g}$ creatinine) has a dose relationship with quartiles girls adjusted BMI ( $\beta=21.3$ , 95% CI, 20.5–22.2; $\beta=21.7$ , 95% CI, 20.7–22.8; $\beta=23.8$ , 95% CI, 22.7–24.8; $\beta=23.5$ , 95% CI, 22.5–24.3); adjusted waist circumference ( $\beta=73.4$ , 95% CI, 71.0–75.7; $\beta=73.5$ , 95% CI, 70.7–76.4; $\beta=79.2$ , 95% CI, 76.3–82.0; $\beta=78.8$ , 95% CI, 76.3–81.3)

## Quels sont les principaux produits CONTENANT DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ?

Plus de 1 000 molécules sont suspectées d'avoir des effets néfastes sur notre système hormonal. Leur origine est diverse et elles peuvent se classer en différentes familles.



### Les pesticides et les fertilisants

Insecticides, herbicides, fongicides, fertilisants et certains antioxydants sont particulièrement contaminants. On retrouve ces substances dans l'air, l'eau et le sol alors qu'une partie d'entre elles sont déjà interdites.



### Les médicaments

Les produits pharmaceutiques, rejetés par notre organisme, polluent les eaux et peuvent être absorbés de façon involontaire. La pilule contraceptive, les hormones stéroïdiennes ou certains parabènes sont des exemples fréquents de polluants.



### Les produits cosmétiques

Les additifs utilisés dans l'industrie cosmétique peuvent être des perturbateurs endocriniens. C'est le cas des parabènes et de certains filtres solaires. Leur utilisation quotidienne les rend préoccupants.



### Les métaux

Naturellement présents dans les sols, les métaux, toxiques, peuvent se retrouver dans des concentrations fortes dans l'environnement pour une utilisation industrielle (cadmium, mercure, arsenic, plomb, manganèse).



### Des substances chimiques diverses

Bisphénols, phtalates, perfluorés, dioxines... De nombreux produits de la chimie de synthèse sont nocifs. Les produits d'entretien sont une importante source de contamination, tout comme certains contenants alimentaires et les surfaces antiadhésives.

## Comment les perturbateurs endocriniens NOUS CONTAMINENT-ILS ?

Trois mécanismes de contamination principaux sont identifiés.



### L'ingestion

Les voies digestives ; par l'intermédiaire de la nourriture ou de l'eau que nous buvons, éventuellement de médicaments ou de produits ingérés : maquillages, rouge ou baume à lèvres, dentifrices, rince-bouches, objets sucsés tels que les jouets portés à la bouche.



### Le contact

Le passage percutané : certaines substances hydro ou surtout liposolubles passent facilement la barrière de la peau, ou la peau lésée, c'est le cas de médicaments, produits cosmétiques, mousses à raser, colorants pour les cheveux, et autres composants contenus dans certains savons, lotions, déodorants, linceottes nettoyantes, etc.



### L'inhalation

Les voies respiratoires : elles permettent à des poussières, micro et nanoparticules inhalées de passer dans l'organisme. Les molécules en cause proviennent de parfums, de peintures et matériaux synthétiques, détergents, solvants, etc.

## Quelles sont les sources d'exposition AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ?

On trouve malheureusement les perturbateurs endocriniens dans tout notre environnement. Certaines sources sont plus marquées que d'autres.

### L'alimentation, premier vecteur

Ce que nous mangeons et buvons est la première source de contamination.

Les perturbateurs endocriniens peuvent être contenus dans les liquides et les aliments ou bien provenir des contenants eux-mêmes (de stockage ou de chauffe) : cultures traitées, transmission indirecte par un contenant, eau polluée...



### L'eau

Difficiles à éliminer par les stations d'épuration, les perturbateurs endocriniens se retrouvent dans les réseaux d'eaux usées.



### Les objets en plastique

Qu'ils soient utilisés pour les contenants ou les ustensiles de cuisine, base de la fabrication de jouets et d'objets divers, les plastiques peuvent libérer les perturbateurs lors d'une chauffe ou par contact.



### L'air extérieur

Notre environnement pollué est source de contamination. L'air que nous respirons peut en effet contenir de nombreuses substances qui vont agir comme perturbateurs endocriniens.



### L'air de nos intérieurs

Nos maisons et appartements sont une source majeure de contamination. Les substances dangereuses s'y retrouvent dans l'air, la peinture et les meubles ainsi que dans les poussières.

## Qui est davantage menacé PAR LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ?



Les perturbateurs endocriniens n'engendrent pas les mêmes risques selon les périodes de la vie. On parle de « fenêtre de vulnérabilité », un moment durant lequel ils provoquent davantage de dégâts.



### La femme enceinte

L'exposition de la femme enceinte peut avoir des effets néfastes sur l'embryon. De nombreuses maladies peuvent ensuite, bien plus tard, survenir à l'âge adulte (infertilité, cancers...).



### Le petit enfant

Avec un organisme en « construction », peu protégé et des pratiques favorisant la transmission (objets mis à la bouche, contact de la main), l'enfant en bas âge est davantage exposé.



### L'adolescent

Les perturbateurs endocriniens peuvent être à l'origine de puberté précoce, de problèmes de santé divers. L'adolescence est une période de changement durant laquelle l'organisme est particulièrement vulnérable.



### Le professionnel

Agriculteurs, laborantins, employés de pressing, peintres, salariés du secteur du nettoyage... de nombreux métiers sont exposés aux perturbateurs endocriniens.

# QUELQUES CONSEILS PRATIQUES...



Chez vous et avec vos proches, quelques gestes simples permettent de **LIMITER** votre exposition aux perturbateurs endocriniens. Tour d'horizon...

## Dans l'assiette...



- Privilégiez les aliments frais, certifiés Agriculture biologique, non transformés, sans emballage plastique et d'origine locale.
- Lavez et épluchez les fruits et légumes non bio.
- Côté viande, privilégiez le label AB (Ecoert). Côté poisson, préférez les petits poissons aux grosses espèces qui emmagasinent les métaux lourds.
- Réchauffez vos aliments dans des récipients en verre ou en céramique.
- Mettez en place un système de filtration à base de charbon actif pour votre eau.



## Pour cuisiner



- Préparez vos repas dans des contenants en fonte ou en céramique, sans revêtement anti-adhésif. Remplacez vos poêles et casseroles en téflon dès les premiers signes d'usure.
- Privilégiez l'inox, le bois et le métal aux différents plastiques.
- Oubliez les gourdes en plastique pour les modèles en métal (sans film plastique à l'intérieur) ou en verre.
- Pour les conserves, choisissez les bocaux en verre et non les boîtes métalliques.



## Pendant le ménage

- Privilégiez les produits d'entretien bio ou d'origine naturelle comme le savon de Marseille.
- Utilisez des aspirateurs avec filtre Haute efficacité pour les particules aériennes (HEPA).
- Réduisez l'usage de détergents en utilisant la vapeur pour nettoyer.



## Bricolage et jardinage : les précautions

- Désherbez mécaniquement. Les pesticides sont interdits pour les particuliers depuis 2019.
- Attention au stockage de vos produits toxiques et d'entretien : ils ne doivent pas pouvoir contaminer votre intérieur.

## Hygiène et beauté

- Choisissez des produits bio qui excluent les perturbateurs endocriniens (Cosmos, Cosmebio ou Ecoert).
- Achetez des déodorants à la pierre d'alun ou aux huiles essentielles et non les déodorants chimiques.
- Regardez attentivement la liste des ingrédients et privilégiez ceux de la liste officielle des ingrédients cosmétiques INCI.
- Fabriquez facilement vos propres déodorants à base de bicarbonate de soude.



## Et pour s'habiller ?



- Lavez les vêtements neufs avant de les porter. Utilisez de la lessive bio.
- Choisissez les fibres naturelles et non les synthétiques. Privilégiez l'EVA et le caoutchouc naturel.
- Évitez les textiles anti-bactériens.

## Jeux et jouets...



- Évitez le plastique souple, qui peut contenir des phtalates.
- Lavez les jouets avant usage.
- Respectez les limites d'âge.
- Choisissez les jouets fabriqués au sein de la Communauté européenne.

## A l'intérieur de chez vous

- Privilégiez pour vos sols le carrelage et le vrai lino à la moquette. Le PVC est lui à proscrire.
- Aérez régulièrement vos pièces au moins 10 min, surtout si elles ont un sol en parquet verni ou vitrifié.
- Privilégiez le bois massif pour vos meubles à ceux en aggloméré ou en contre-plaqué.
- Laissez toujours allumée votre VMC et entretenez-la régulièrement.



Pour plus d'informations : [agir-pour-bebe.fr](http://agir-pour-bebe.fr)





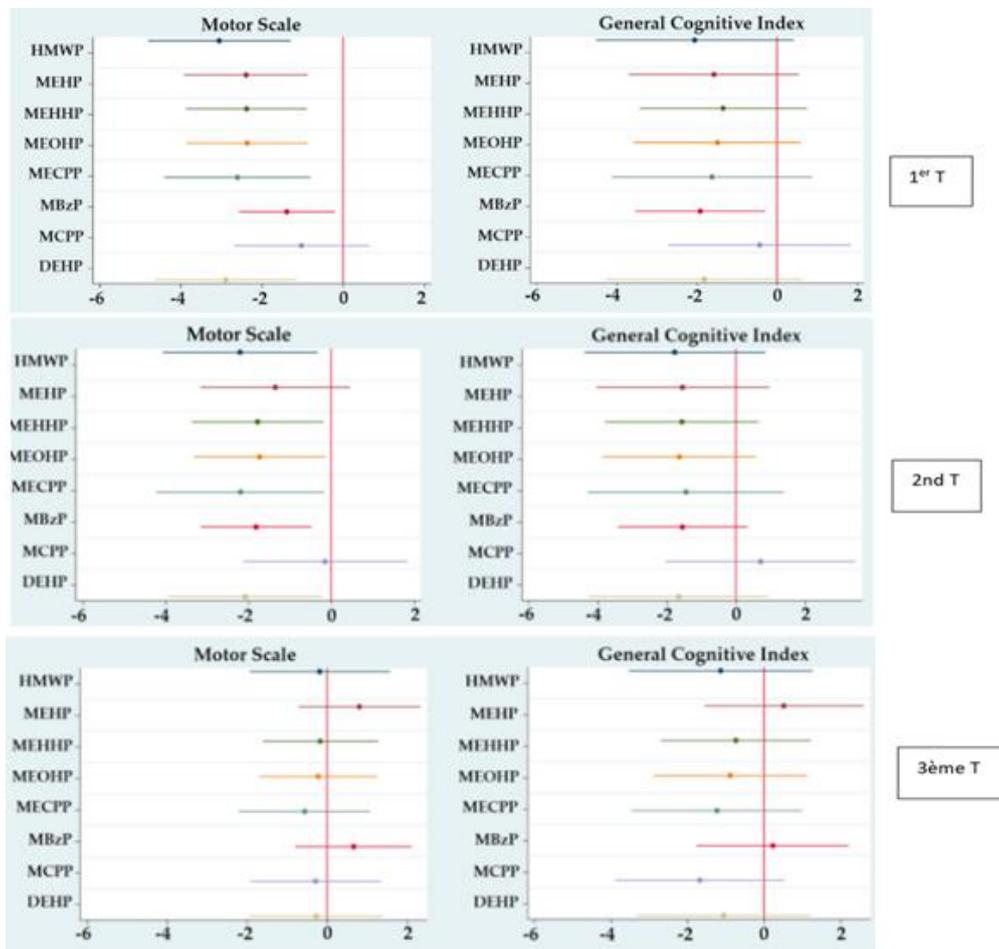


Figure 1 : Troubles psychomoteurs et cognitifs chez l'enfant de 4 ans en fonction de la concentration urinaire maternelle des métabolites de phtalates mesurée pendant les 3 trimestres de la grossesse. [58]

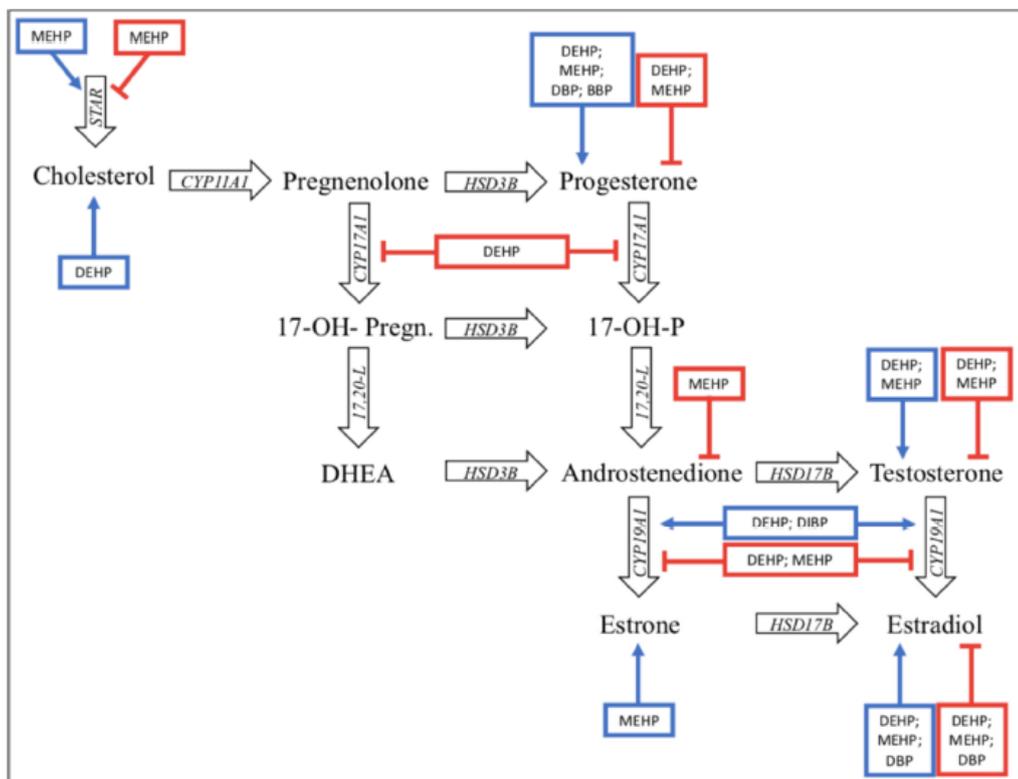
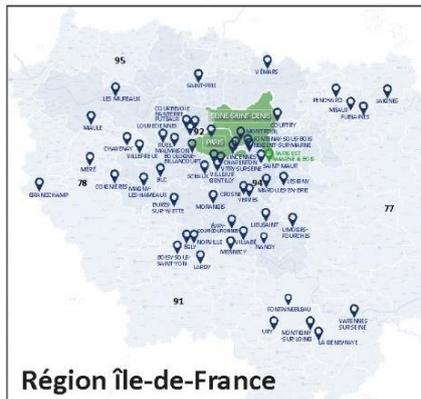
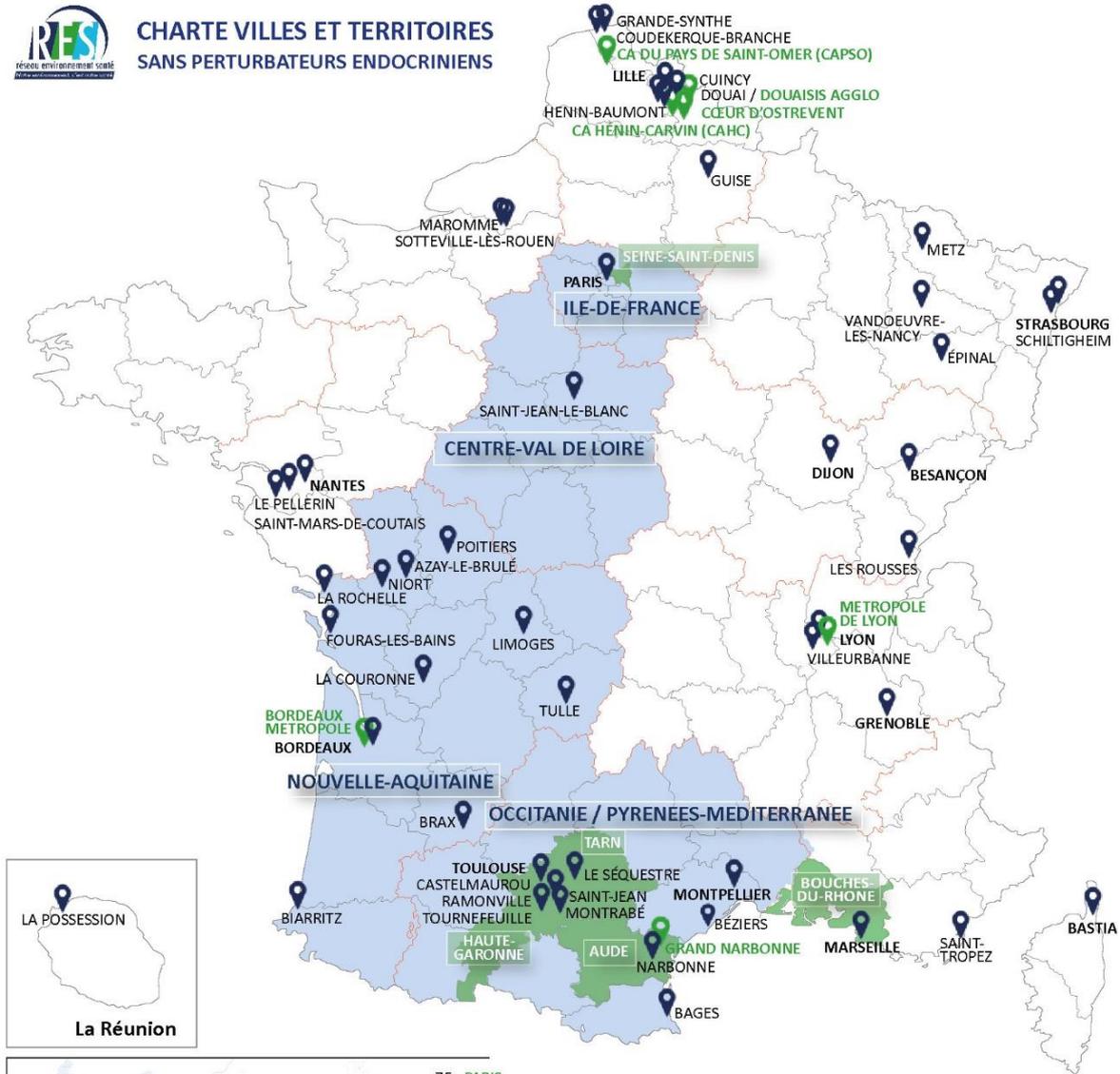


Figure 2 : Résumé des principaux effets des phtalates sur la stéroïdogénèse [65].



75 : PARIS

77 : LIEUSAIN / NANDY / COURTRY / SOISY-BOUY / JAIGNES / PENCHARD / LIMOGES-FOURCHES / MEAUX / URY / LESIGNY / VARENNES SUR SEINE / MONTIGNY-SUR-LOING / FUBLAINES / FONTAINEBLEAU / LA GENEVRAYE /

78 : VILLEPREUX / GRANDCHAMP / MÉRÉ / MAGNY-LES-HAMEAUX / BUC / LES MUREAUX / MAULE / CHAVENAY / COIGNIÈRES / LOUVECIENNES /

91 : MENNECY / ÉGLY / ÉVRY-COURCOURONNES / BOISSY-SOUS-SAINT-YON / LARDY / YERRES / VILLABÉ / NORVILLE / CROSNE / MORANGIS / BURES-SUR-YVETTE /

92 : NANTERRE / COURBEVOIE / PUTEAUX / SCEAUX / BOULOGNE-BILLANCOURT / RUEIL MALMAISON /

93 : MONTREUIL / CD SEINE-SAINT-DENIS /

94 : FONTENAY-SOUS-BOIS / VILLEJUIF / GENTILLY / MAROLLES-EN-BRIE / VINCENNES / SAINT-MAUR / NOGENT-SUR-MARNE / VITRY-SUR-SEINE / PARIS EST MARNE & BOIS / CHARENTON-LE-PONT /

95 : SAINT-PRIX /

 **Villes et Communes**

 **Agglomérations, ou Communautés d'Agglomération, ou Communautés de Communes**

 **Départements signataires : Tarn, Haute-Garonne, Bouches-du-Rhône, Aude, Seine-Saint-Denis, Paris**

 **Régions signataires : Île-de-France, Occitanie, Centre-Val de Loire et Nouvelle-Aquitaine**

Figure 3 : Signataires de la charte des « Villes et Territoires sans Perturbateurs Endocriniens » [109]