



HAL
open science

Perturbateurs endocriniens dans les dispositifs médicaux : réglementation et évaluation du risque chez l'Homme

Thomas Boissiere-O'neill

► **To cite this version:**

Thomas Boissiere-O'neill. Perturbateurs endocriniens dans les dispositifs médicaux : réglementation et évaluation du risque chez l'Homme. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04772737

HAL Id: dumas-04772737

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04772737v1>

Submitted on 8 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 14/12/2023

PAR

M. Thomas Boissiere--O'Neill

Né le 17/06/1997 à Nice

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

Perturbateurs endocriniens dans les dispositifs médicaux : réglementation et
évaluation du risque chez l'Homme

JURY :

Président : Pr. Bruno Lacarelle

Membres : Dr. Véronique Andrieu

Dr Fantine Barreau

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE**PROFESSEURS**

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	--

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie
Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint
Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant
Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier
Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant
Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

Remerciements

Il est dit que la route vers la réussite est rarement sans obstacles, et dans le domaine exigeant de la pharmacie, cette vérité est plus vraie que jamais.

Je suis profondément reconnaissant envers le Dr Véronique Andrieu pour ses enseignements de qualité qui ont façonné mon parcours en pharmacie. Merci, Dr Véronique Andrieu, pour votre mentorat exceptionnel et votre soutien indéfectible.

Au Pr Bruno Lacarelle, que je remercie infiniment pour ses enseignements de qualité au cours de mes études et pour m'avoir fait l'honneur d'assurer la présidence de mon Jury.

Au Dr Fantine Barreau, merci mille-fois pour votre gentillesse, votre enthousiasme et d'avoir accepté de faire partie de mon Jury.

À Mum, Dad, je voudrais exprimer ma reconnaissance pour votre amour et votre soutien indéfectibles. Votre dévouement, votre patience et votre sagesse ont été une source de force pour moi tout au long de mon parcours.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers mon fidèle compère, Émir, qui a été un soutien inestimable tout au long de mon parcours en pharmacie. Émir, je n'ai qu'une dernière chose à dire : El psy congroo...

À Louise, qui a partagé ma vie pendant 20 ans, je veux exprimer ma gratitude pour tout ce que tu as été pour moi.

À mes deux compères préférés, Bryan et Michel, je voudrais exprimer ma reconnaissance pour votre amitié, votre soutien et votre compagnie tout au long de mon parcours en pharmacie.

À Toby, Manon, Gégé, et tous les autres qui ont fait partie de mon parcours en pharmacie, je voudrais exprimer ma profonde gratitude.

L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribo-nucléique

ANSES : Agence nationale sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

BBzP: Benzyl butyl phtalate

BPA: Bisphénol A

BPAF: Bisphénol AF

BPB: Bisphénol B

BPF: Bisphénol F

BPS: Bisphénol S

CLP: *Classification, labelling and packaging*

CMR : Cancérogène, mutagène, reprotoxique

DDE : Dichlorodiphényldichloroéthylène

DDT : dichloro-diphényl-trichloroéthane

DES : Diéthylstilbestrol

DCHP : Di-cyclohexyl phtalate

DEP : Di-éthyl phtalate

DEHP : Di-éthyl-hexyl phtalate

DiBP : Di-iso-butyl phtalate

DiDP : Di-iso-décyl phtalate

DiNP : Di-iso-nonyl phtalate

DiOP : Di-iso-octyl phtalate

DnBP : Di-n-butyl phtalate

DM : Dispositif médical

DMP : Di-méthyl phtalate

ECHA: Agence Européenne des produits chimiques

EDSP : Programme de dépistage des perturbateurs endocriniens

EFSA : Agence Européenne de sécurité des aliments

EHDPP : 2-Ethylhexyl diphenyl phosphate

EPA : *Environmental Protection Agency*

FDA: *Food and Drug Agency*

FIFRA : Loi fédérale sur les insecticides, les fongicides et les rodenticides

FQPA : Loi sur la protection de la qualité des aliments

MBzP: Mono-benzyl phtalate

MCNP: Mono-carboxy-nonyl phtalate

MCOP: Mono-carboxy-octyl phtalate

MCPP: Mono carboxy-propyl phtalate
MECPP: mono-éthyl-carboxy-propyl phtalate
MEHHP : Mono-ethyl-hydroxy-hexyl phtalate
MEP: Mono-éthyl phtalate
MEHP : Mono-éthyl-hexyl phtalate
MMP : Mono-méthyl phtalate
MiBP Mono-iso-butyl phtalate
MEOHP: Mono-éthyl-oxo-hexyl phtalate
MiNP: Mono-iso-nonyl phtalate
MnBP: Mono-n-butyl phtalate
OMS : Organisation mondiale de la santé
PFHxS : Perfluorohexane sulfonate
PFOS : Perfluorooctane sulfonate
PMA : Approbation préalable à la mise sur le marché
PVC : Polychlorure de vinyle
REACH: Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals
RNA : Acide ribo-nucléique
SDWA : Loi sur la sécurité de l'eau potable
T3 : Triiodothyronine
TBEP: Tris (2-butoxyéthyl) phosphate
TCEP: Tris (2-chloroéthyl) phosphate
TCPP: Tris (1-chloro-2-propyl) phosphate
TCrP: Tricrésyl phosphate
TDCP: Tris (1,3-dichloro-2-propyl) phosphate
TDBPP: Tris (2,3-dibromopropyl) phosphate
TEHP: Tris (2-éthylhexyl) phosphate
TEP: Triéthyl phosphate
TiBP: Triisobutyl phosphate
TMP: Triméthyl phosphate
TnBP: Tributyl phosphate
TPhP: Triphényl phosphate
TPrP: Tripropyl phosphate
TR : Récepteurs hormonaux thyroïdiens
TSCA : Loi sur le contrôle des substances toxiques
UE : Union Européenne

Table des Matières

Introduction	17
1. Les perturbateurs endocriniens : des molécules à toxicité multiple	18
1.1. Définition	19
1.2. Revue des différents perturbateurs endocriniens	20
1.2.1. Classifications	21
1.2.1.1. La Classification CMR	21
1.2.1.2. Classification de l'ANSES	27
1.2.2. Sources d'exposition	27
1.2.2.1. L'alimentation	28
1.2.2.2. L'eau	30
1.2.2.3. Les produits cosmétiques	30
1.2.2.4. L'environnement intérieur	30
1.2.2.5. Les produits de santé	31
1.3. Effets sur la santé humaine	32
1.3.1. Effets sur le système reproducteur masculin	32
1.3.2. Effets sur le système reproducteur féminin	33
1.3.3. Effets sur la fonction thyroïdienne	34
1.3.4. Effets sur le métabolisme	35
1.3.5. Effets sur le risque de cancers	36
2. Contexte réglementaire	37
2.1. Réglementation des perturbateurs endocriniens	37
2.1.1. En Europe	37
2.1.1.1. Règlement REACH	37
2.1.1.2. Autres Règlementations	37
2.1.2. Aux États-Unis	38
2.2. Réglementation des dispositifs médicaux	39
2.2.1. En Europe	39
2.2.1.1. Définition	39
2.2.1.2. Cadre législatif	40
2.2.1.3. Les acteurs réglementaires	41
2.2.1.4. Marquage CE et classification	41
2.2.1.5. Surveillance post-commercialisation	44
2.2.2. Aux États-Unis	45

2.2.2.1. Définition	45
2.2.2.2. Cadre réglementaire	46
2.2.2.3. Surveillance post mise sur le marché	47
2.3. Initiatives réglementaires visant à diminuer la présence des perturbateurs endocriniens dans les dispositifs médicaux.....	47
3. Les perturbateurs endocriniens dans les dispositifs médicaux : revue des données chez l'Homme et évaluation du risque	49
3.1. Perturbateurs endocriniens présents dans les dispositifs médicaux.....	49
3.1.1. Les phtalates	49
3.1.2. Les bisphénols.....	51
3.1.3. Les parabènes	52
3.1.4. Le triclosan.....	54
3.1.5. Les alkylphénols.....	54
3.1.6. Les organophosphorés	56
3.2. Revue des dispositifs médicaux contenant des perturbateurs endocriniens.....	58
3.2.1. Le cas des unités de soins intensifs néonataux	58
3.2.2. La circulation extracorporelle.....	59
3.2.2.1. Études de migration.....	59
3.2.2.2. Études d'exposition humaine	60
3.2.3. L'hémodialyse et l'hémofiltration	63
3.2.3.1. Études de migration.....	63
3.2.3.2. Études d'exposition humaine	65
3.2.4. Dispositifs médicaux pour usage intraveineux.....	67
3.2.4.1. Études de migration.....	67
3.2.4.2. Études d'exposition humaine	71
3.2.5. Dispositifs médicaux pour usage respiratoire	72
3.2.5.1. Études de migration.....	72
3.2.5.2. Études d'exposition	73
3.2.6. Dispositifs médicaux pour usage externe	75
3.2.6.1. Études de migration.....	75
3.2.6.2. Études d'exposition humaine	76
4. Discussion.....	78
Conclusion	82
Références bibliographiques	83

Liste des Tableaux

Tableau 1. Classification CLP des substances cancérigènes	23
Tableau 2. Classification CLP des substances mutagènes.....	24
Tableau 3. Classification CLP des substances toxiques pour la reproduction.....	26
Tableau 4. Liste des principales sources d'exposition aux perturbateurs endocriniens (25, 26).....	28
Tableau 5. Classification des dispositifs médicaux	43
Tableau 6. Liste des principaux phtalates.....	51
Tableau 7. Liste des principaux bisphénols	52
Tableau 8. Liste des principaux parabènes	53
Tableau 9. Liste des principaux alkylphénols.....	56
Tableau 10. Liste des principaux organophosphorés.....	57
Tableau 11. Récapitulatif des études d'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens à la suite d'une CEC	61
Tableau 12. Récapitulatif des études de migration des perturbateurs endocriniens dans les circuits d'hémodialyse et d'hémofiltration.....	65
Tableau 13. Récapitulatif des études d'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens à la suite d'une hémodialyse ou hémofiltration.	66
Tableau 14. Récapitulatif des études de migration des perturbateurs endocriniens dans les dispositifs médicaux pour usage intraveineux.	69
Tableau 15. Récapitulatif des études d'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens provenant de dispositifs médicaux pour usage intraveineux	72
Tableau 16. Récapitulatif des études de migration des perturbateurs endocriniens dans les dispositifs médicaux pour usage respiratoires.....	73
Tableau 17. Récapitulatif des études d'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens provenant de dispositifs médicaux pour usage respiratoire.....	74
Tableau 18. Récapitulatif des études de migration des perturbateurs endocriniens dans les dispositifs médicaux pour usage externe.....	76
Tableau 19. Récapitulatif des études d'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens provenant de dispositifs médicaux pour usage externe	77

Liste des Figures

Figure 1. Structure chimique des phtalates (94)	50
Figure 2. Structure chimique des principaux bisphénols	52
Figure 3. Structure chimique des principaux parabènes	53
Figure 4. Structure chimique du triclosan	54
Figure 5. Structure chimique des principaux alkylphénols (112)	55
Figure 6. Perturbateurs endocriniens dans les fluides de dialyse (143)	64

Introduction

La présence de perturbateurs endocriniens dans notre environnement suscite une préoccupation grandissante pour la santé publique. Ces substances perturbent le fonctionnement normal du système endocrinien en imitant ou en bloquant l'action des hormones naturelles et compromettent les interactions entre celles-ci et leurs récepteurs (1). Les effets des perturbateurs endocriniens sur la santé ont été amplement documentés, notamment des troubles de la reproduction, des perturbations de la fonction thyroïdienne, des altérations du métabolisme et une augmentation du risque de cancers (2).

Des mesures réglementaires de plus en plus strictes ont été mises en place en Europe et aux États-Unis pour limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens. Cependant, bien qu'il existe de nombreuses études sur leur présence dans les dispositifs médicaux tels que les circuits pour circulation extra-corporelle, les poches pour perfusions et les cathéters, l'évaluation du risque pour la santé humaine reste complexe.

Malgré les progrès accomplis dans la réglementation et les initiatives visant à réduire l'exposition aux perturbateurs endocriniens, ces substances demeurent largement présentes dans notre environnement quotidien. Par conséquent, il demeure essentiel de poursuivre les recherches afin de mieux appréhender leurs impacts sur la santé humaine ainsi que les mécanismes sous-jacents de leurs interactions. De plus, les informations actuellement disponibles concernant les perturbateurs endocriniens présents dans les dispositifs médicaux sont encore limitées, demandant une évaluation approfondie de leur impact sur la santé humaine. Une prise de conscience générale quant aux enjeux associés à ces composés s'avère cruciale pour mettre en œuvre des mesures de prévention efficaces et ainsi garantir la protection de la santé publique.

En conséquence, cette thèse a pour objectif d'évaluer la présence de perturbateurs endocriniens dans les dispositifs médicaux en se basant sur les données disponibles chez l'Homme et de discuter des initiatives réglementaires visant à réduire leur utilisation dans ces produits. Cette revue de la littérature met en évidence les enjeux de santé publique liés à la présence de perturbateurs endocriniens dans les dispositifs médicaux et souligne la nécessité d'une évaluation approfondie de leur risque pour la santé humaine.

1. Les perturbateurs endocriniens : des molécules à toxicité multiple

Le corps humain est un système complexe et interconnecté qui est exposé quotidiennement à une multitude de composés synthétiques potentiellement nocifs pour la santé. Parmi ces composés, les perturbateurs endocriniens occupent une place prépondérante en raison de leur capacité à interférer avec le système endocrinien et à perturber le fonctionnement normal du corps. Les perturbateurs endocriniens sont des molécules chimiques présentes dans de nombreux produits de la vie courante, tels que les cosmétiques, les produits d'entretien, les plastiques, les pesticides, etc (3).

L'impact des perturbateurs endocriniens sur la santé humaine est un sujet de préoccupation croissante dans le monde entier. En effet, ces produits chimiques peuvent avoir des effets néfastes sur le développement et sur le fonctionnement du système hormonal, entraînant ainsi des troubles de la reproduction, des anomalies congénitales, des cancers, des maladies cardiovasculaires, des troubles du métabolisme, etc (4).

La recherche sur les perturbateurs endocriniens est en constante évolution et les scientifiques cherchent à identifier les produits chimiques à risque et à déterminer des niveaux d'exposition sûrs pour les humains. Cependant, il est important de noter que les perturbateurs endocriniens agissent souvent à des niveaux très faibles de concentration, ce qui rend difficile la détection de leur présence et la mesure de leur effet sur la santé humaine.

Des mesures de prévention, telles que l'étiquetage des produits chimiques, les restrictions sur les produits chimiques dangereux et l'utilisation de substituts plus sûrs, sont nécessaires pour réduire l'exposition de la population aux perturbateurs endocriniens. De plus, la sensibilisation du public aux risques associés à l'utilisation de produits contenant des perturbateurs endocriniens est également importante pour permettre aux individus de prendre des décisions éclairées en matière de santé et de protéger leur propre santé ainsi que celle de leur famille.

En somme, les perturbateurs endocriniens sont des composés synthétiques omniprésents dans la vie quotidienne qui peuvent avoir des effets néfastes sur la santé humaine. La compréhension de leur impact sur la santé est un sujet de recherche en constante évolution, et

il est essentiel de continuer à étudier les effets des perturbateurs endocriniens pour protéger la population et préserver la santé publique.

1.1. Définition

En 2002, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini un perturbateur endocrinien 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)- populations* » (5).

Les perturbateurs endocriniens sont des composés naturels ou synthétiques qui perturbent le système hormonal et l'homéostasie de l'organisme, altérant ainsi sa capacité à communiquer avec son environnement et à y répondre. En raison de la grande diversité structurale des perturbateurs endocriniens, il est difficile de prédire si une molécule chimique est susceptible d'avoir un effet sur le système endocrinien, mais en général, les perturbateurs endocriniens sont de faible masse moléculaire, présentent des groupements halogénés et/ou un groupement phénolique (6).

Plusieurs notions sont importantes pour évaluer la toxicité des perturbateurs endocriniens. L'exposition à l'âge adulte peut avoir des conséquences différentes d'une exposition fœtale ou durant l'enfance. En effet, l'environnement d'un individu lors de son développement interagit avec ses gènes et détermine sa capacité à développer des troubles plus tard dans la vie (7). Les effets des perturbateurs endocriniens peuvent être additifs voire synergiques, et même une exposition à une très faible dose pendant une fenêtre critique de développement peut avoir des conséquences sur la réponse endocrine ou la reproduction. (8)

Pour certains perturbateurs endocriniens, des relations effet-dose atypiques en U ou en U inversé ont été mises en évidence (9). De plus, les perturbateurs endocriniens peuvent avoir des effets transgénérationnels, qui affectent non seulement les personnes exposées mais également leur descendance sur plusieurs générations (10). Le mécanisme de transmission de ces effets se fait parfois de manière non génomique, en faisant intervenir les lignées germinales. Contrairement aux mutations de la séquence d'ADN, ces effets sont dus à des modifications des facteurs régulant l'expression des gènes, tels que la méthylation de l'ADN, l'acétylation des histones et les miRNA.

1.2. Revue des différents perturbateurs endocriniens

Parmi les perturbateurs endocriniens, on retrouve :

- Les phtalates qui sont couramment utilisés pour augmenter la souplesse et la durabilité des plastiques (11). Ces composés sont présents dans de nombreux produits tels que les jouets en plastique, les tapis, les meubles rembourrés, les cosmétiques et les produits de soins personnels.
- Les bisphénols, utilisés dans la fabrication de plastiques et de résines, tels que les bouteilles en plastique et les canettes de conserve (12).
- Les parabènes, couramment utilisés comme conservateurs dans les produits cosmétiques, les produits de soins personnels et les médicaments (13).
- Les pesticides (14).
- Les retardateurs de flamme bromés et organophosphorés, présents dans les téléviseurs, les ordinateurs et les meubles rembourrés (15, 16).
- Certains métaux lourds tels que le mercure, le plomb et le cadmium, présents dans les aliments, les cosmétiques et les jouets (17).
- Les alkylphénols, couramment utilisés dans les produits de nettoyage, les détergents, les cosmétiques et les pesticides (18).
- Les hydrocarbures aromatiques polycycliques, qui se forment lors de la combustion incomplète de matières organiques et peuvent être présents dans l'air, l'eau et les aliments (19).
- Les perfluorés, utilisés pour leur propriété de résistance aux taches et à l'eau dans les revêtements antiadhésifs, les textiles imperméables et les emballages alimentaires (20).
- Les dioxines, composés organiques chlorés qui se forment lors de la combustion de matières organiques contenant du chlore tels que les déchets et les combustibles fossiles, peuvent être présentes dans l'air, l'eau et les aliments (21).

1.2.1. Classifications

Certains perturbateurs endocriniens sont plus dangereux que d'autres, en fonction de leur toxicité et de leur durée d'exposition. Des systèmes de classification ont été développés pour évaluer le niveau de risque des perturbateurs endocriniens et déterminer leur réglementation.

1.2.1.1. La Classification CMR

La directive européenne CE 1272/2008 sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des produits chimiques dangereux (CLP) a pour objectif de protéger la santé humaine et l'environnement tout en permettant la libre circulation des substances, mélanges et articles en Europe (22).

Le CLP utilise le système général harmonisé des Nations Unies pour la classification et l'étiquetage des produits chimiques dangereux. Le règlement impose aux fabricants, importateurs et utilisateurs en aval de procéder à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage de leurs produits chimiques dangereux avant leur mise sur le marché. Il fixe des critères détaillés pour les éléments d'étiquetage, tels que les pictogrammes, les mentions d'avertissement et les mentions types pour le danger, la prévention, la réponse, le stockage et l'élimination.

L'objectif principal du CLP est de déterminer si une substance ou un mélange présente des propriétés qui conduisent à une classification comme substance ou mélange dangereux. Si c'est le cas, les dangers d'une substance ou d'un mélange sont identifiés en attribuant une certaine classe et catégorie de danger. La classification cancérogène mutagène reprotoxique (CMR) a pour but de classer les substances selon leur effets cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction.

Une fois qu'une substance ou un mélange est classé, les dangers identifiés doivent être communiqués aux autres acteurs de la chaîne d'approvisionnement, y compris les consommateurs. L'étiquetage des dangers permet de communiquer la classification des dangers à l'utilisateur d'une substance ou d'un mélange, grâce aux étiquettes et aux fiches de données de sécurité, et de l'alerter de la présence d'un danger ainsi que de la nécessité de gérer les risques qui en résultent.

Enfin, le CLP comprend également des processus de classification et d'étiquetage harmonisés pour certains produits chimiques dangereux, afin d'assurer une gestion adéquate des risques dans l'ensemble de l'UE. Les États membres et les fabricants, les importateurs ou les utilisateurs en aval peuvent proposer une classification et un étiquetage harmonisés d'une substance. Seuls les États membres peuvent proposer une révision d'une harmonisation existante, et soumettre des propositions de classification et d'étiquetage harmonisés lorsqu'une substance est une substance active utilisée dans un produit biocide ou phytopharmaceutique.

1.2.1.1.1. Cancérogénicité

La classification des substances cancérogènes repose sur des données issues d'études fiables et acceptables, dans le but d'identifier les substances capables de provoquer le cancer ou d'augmenter sa fréquence. Pour classer une substance comme cancérogène, deux étapes sont nécessaires : évaluer la force probante des données et examiner les autres informations pour la classer dans les différentes catégories de danger.

Les preuves suffisantes de cancérogénicité sont établies lorsqu'un lien de causalité est clairement établi entre l'exposition à la substance et les cancers humains, sans que le hasard, les biais ou les facteurs de confusion ne puissent être exclus de manière raisonnable.

Les évaluations de la cancérogénicité chez les animaux de laboratoire peuvent également être utilisées pour classer les substances cancérogènes, en fonction de la force probante des données obtenues. Les essais biologiques conventionnels, les essais biologiques sur des animaux génétiquement modifiés et d'autres essais biologiques in vivo centrés sur un ou plusieurs stades critiques de la cancérogenèse peuvent être utilisés pour évaluer la cancérogénicité chez les animaux de laboratoire.

Tableau 1. Classification CLP des substances cancérogènes

Cancérogènes avérés ou présumés pour l'être humain	
Catégorie 1	1A Les substances dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est avéré : s'appuyant largement sur des données humaines
	1B Les substances dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est présumé : s'appuyant largement sur des données animales.
Substances suspectées d'être cancérogènes pour l'homme.	
Catégorie 2	La classification d'une substance dans la catégorie 2 repose sur des résultats provenant d'études humaines et/ou animales, mais insuffisamment convaincants pour classer la substance dans la catégorie 1A ou 1B.

1.2.1.1.2. Mutagénicité

Une mutation est un changement permanent dans la quantité ou la structure du matériel génétique d'une cellule. Ce changement peut être hérité et se manifester au niveau phénotypique. Les agents qui augmentent la fréquence des mutations sont appelés mutagènes. Certains agents, appelés génotoxiques, altèrent la structure, le contenu informationnel ou la séparation de l'ADN. Les substances qui peuvent induire des mutations transmissibles à la descendance dans les cellules germinales humaines sont classées comme étant génotoxiques.

La classification des substances génotoxiques est basée sur des essais visant à déterminer leurs effets sur les cellules germinales et/ou somatiques. Les résultats des tests in vitro peuvent également être pris en compte. Cependant, cette classification n'est pas conçue pour évaluer quantitativement le risque associé aux substances chimiques. Elle est basée sur l'évaluation d'experts du poids respectif de toutes les données disponibles, y compris la pertinence de la voie d'exposition lors de l'étude sur la substance par rapport à la voie d'exposition sur l'être humain. Chaque substance est classée en fonction du poids respectif de l'ensemble des données disponibles. Si la classification repose sur un seul essai correctement réalisé, celui-ci doit avoir livré des résultats positifs clairs et sans équivoque. De nouveaux essais correctement validés peuvent également être pris en compte.

Tableau 2. Classification CLP des substances mutagènes

	Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires est avérée ou qui sont à considérer comme induisant des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains.
	Substances à considérer comme induisant des mutations héréditaires
1A	Substances à considérer comme induisant des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains : fondée sur des résultats positifs provenant d'études épidémiologiques humaines
	La classification en catégorie 1B est fondée :
Catégorie 1	<ul style="list-style-type: none">• Sur des essais in vivo de mutagénicité héréditaire sur des cellules germinales de mammifères ou,• Sur des essais in vivo de mutagénicité sur des cellules somatiques de mammifères, et sur certains indices montrant
1B	<ul style="list-style-type: none">• que la substance peut provoquer des mutations dans les cellules germinales ou,• Sur des essais qui ont montré que la substance a des effets mutagènes sur les cellules germinales humaines, sans que la transmission de ces mutations à la descendance n'ait été établie.
Catégorie 2	Substances préoccupantes du fait qu'elles pourraient induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains : fondée sur les résultats positifs d'expériences menées sur des mammifères et/ou, dans certains cas, d'expériences in vitro.

1.2.1.1.3. Toxicité pour la reproduction

La toxicité pour la reproduction se réfère aux effets nocifs sur la fonction sexuelle et la fertilité des hommes et des femmes adultes, ainsi que sur le développement de leur descendance. La classification de cette toxicité est divisée en deux catégories : les effets nocifs sur la fonction sexuelle et la fertilité, et les effets nocifs sur le développement de la descendance. Certains effets toxiques pour la reproduction peuvent être difficilement classés en tant qu'effets altérant la fonction sexuelle et la fertilité ou en tant qu'effets toxiques pour le développement. Toutefois, ces substances sont toujours classées comme toxiques pour la reproduction.

Les effets néfastes sur la fonction sexuelle et la fertilité englobent toutes les altérations du système reproducteur mâle ou femelle, comprenant l'âge du commencement de la puberté, la production et le transport de gamètes, le déroulement normal du cycle reproducteur, le comportement sexuel, la fertilité, la parturition, les résultats de la gestation, la sénescence reproductrice prématurée ou sur d'autres fonctions dépendantes de l'intégrité du système reproducteur.

Les effets nocifs sur le développement de la descendance comprennent également tout effet qui interfère avec le développement normal de l'organisme conçu, avant ou après sa naissance, et qui résulte soit de l'exposition d'un des deux parents avant la conception, ou de l'exposition des descendants au cours de leur développement prénatal ou postnatal, jusqu'à la maturité sexuelle. Les principales manifestations de la toxicité pour le développement sont la mort de l'organisme en développement, les anomalies congénitales, les défauts de croissance et les déficiences fonctionnelles.

La classification de la toxicité pour la reproduction répartit les substances en deux catégories distinctes. Dans chaque catégorie, les effets sur la fonction sexuelle et la fertilité, ainsi que les effets sur le développement sont examinés séparément. Les effets sur l'allaitement sont également classés séparément afin d'attirer l'attention des femmes allaitantes sur les effets indésirables spécifiques de l'exposition à certaines substances.

Tableau 3. Classification CLP des substances toxiques pour la reproduction

	Substances avérées ou présumées toxiques pour la reproduction humaine.
	Substances dont la toxicité pour la reproduction humaine est avérée
1A	La classification d'une substance dans la catégorie 1A s'appuie largement sur des études humaine
	Substances présumées toxiques pour la reproduction humaine.
Catégorie 1	La classification d'une substance dans la catégorie 1B s'appuie largement sur des données provenant d'études animales. Ces données doivent démontrer clairement un effet néfaste sur la fonction sexuelle et la fertilité ou sur le développement en l'absence d'autres effets toxiques, ou, si d'autres effets toxiques sont observés, que l'effet toxique sur la reproduction n'est pas considéré comme une conséquence secondaire non spécifique à ces autres effets toxiques.
	Substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine
Catégorie 2	Une substance est classée dans la catégorie 2 quand des études humaines ou animales ont donné des résultats qui ne sont pas suffisamment probants pour justifier une classification de la substance dans la catégorie 1, mais qui font apparaître un effet indésirable sur la fonction sexuelle et la fertilité ou sur le développement.

Les effets des substances sur/via l'allaitement sont regroupés dans une catégorie à part. Cependant, il est reconnu que pour de nombreuses substances, les informations sur les effets néfastes potentiels sur la descendance via l'allaitement sont incomplètes. Les substances dont l'incidence sur l'allaitement a été démontrée ou qui peuvent être présentes (y compris leurs métabolites) dans le lait maternel en quantités suffisantes pour menacer la santé du nourrisson sont classées et étiquetées pour indiquer le danger qu'elles représentent pour les enfants nourris au sein. Cette classification peut être basée sur des études sur des êtres humains montrant un danger pour les bébés pendant l'allaitement, des études sur une ou deux générations d'animaux démontrant sans équivoque des effets néfastes sur les descendants transmis par le lait ou sur la qualité du lait, ainsi que des études sur l'absorption, le métabolisme, la distribution et l'excrétion indiquant que la substance est probablement présente à des teneurs potentiellement toxiques dans le lait maternel.

1.2.1.2. Classification de l'ANSES

En 2016, L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), se prononce sur la classification des perturbateurs endocriniens (Saisine n° 2016-SA-0133) (23).

Les perturbateurs endocriniens sont classés en trois catégories : suspectés, avérés ou potentiels, en fonction du niveau de preuve scientifique de leur action sur le système endocrinien :

- Les perturbateurs endocriniens suspectés sont des substances soupçonnées de perturber le système endocrinien, mais pour lesquelles des preuves scientifiques claires ne sont pas encore disponibles.
- Les perturbateurs endocriniens avérés sont des substances pour lesquelles il existe des preuves scientifiques solides de leur action sur le système endocrinien, avec des effets néfastes sur la santé humaine ou animale.
- Les perturbateurs endocriniens potentiels sont des substances pour lesquelles il existe des données scientifiques préliminaires suggérant une perturbation du système endocrinien, mais pour lesquelles des preuves claires de leur action et de leurs effets sur la santé ne sont pas encore disponibles.

Il est important de noter que le manque de preuves claires de l'effet des perturbateurs endocriniens suspectés ou potentiels ne signifie pas qu'ils sont sans danger. L'état des connaissances est en constante évolution et de nouvelles études pourraient conduire à une modification de leur statut en tant que perturbateurs endocriniens. Il est donc important de prendre des précautions pour limiter l'exposition à ces substances, en particulier pour les groupes vulnérables tels que les femmes enceintes, les nourrissons et les jeunes enfants (24).

1.2.2. Sources d'exposition

Les perturbateurs endocriniens se retrouvent dans de nombreux produits de la vie quotidienne et la population générale est largement exposée. Les sources d'exposition principales sont l'eau et l'alimentation, mais également les produits industriels et phytosanitaires.

Les perturbateurs endocriniens sont omniprésents, dans des produits industriels, transformés ou naturels contaminés par l'environnement. Ils peuvent contaminer les aliments, l'eau, l'air, les sols, les rivières, les mers.

Ces perturbateurs endocriniens se trouvent dans des produits courants tels que les conserves, les plastiques, les produits d'hygiène et d'entretien, les cosmétiques et les textiles. En somme, ils sont omniprésents dans notre environnement quotidien et peuvent avoir de graves conséquences sur notre santé.

Tableau 4. Liste des principales sources d'exposition aux perturbateurs endocriniens (25, 26)

Source d'exposition	Perturbateurs endocriniens
Pesticides	DDT, Chlorpyrifos, Atrazine, 2, 4-D, Glyphosate
Herbicides, feux de forêts	Dioxines
Produits de dégradation de combustibles aérospatial, feux d'artifices	Perchlorate, Hydrocarbures aromatiques polycycliques
Jouets pour enfants	Phtalates, Plomb, Cadmium
Solvants et lubrifiants industriels	Bi phényles chlorés, dioxines
Plastiques et emballages alimentaires	Bisphénols, Phtalates, Phénols alkyles
Matériaux électroniques et de construction	Retardateurs de flamme bromés, Polychlorobiphényles
Produits de soin personnel, dispositifs médicaux, crèmes solaires	Phtalates, parabènes, Filtres UV
Produits antibactériens, dentifrice	Triclosan
Matériaux textiles, emballages non adhésifs, produits en téflon	Produits perfluorés.
Soja, tofu	Phytoœstrogènes (genisteine, daidzeine)
Produits pharmaceutiques	Diéthylstilbestrol (DES), Phtalates

1.2.2.1. L'alimentation

L'alimentation est une des principales sources d'exposition aux perturbateurs endocriniens. Prenons l'exemple des plastifiants tels que les phtalates et le bisphénol A (BPA),

fréquemment utilisés dans les emballages alimentaires. Ces substances peuvent se déplacer du matériau d'emballage vers leur contenu en raison de leur faible interaction avec la matrice polymère à laquelle ils sont ajoutés (27).

Les produits laitiers

Du fait de leur affinité pour les lipides, les phtalates ont tendance à se libérer dans les produits laitiers, en particulier le diéthyl-hexyl phtalate (DEHP), le di-isobutyl phtalate (DiBP), le di-n-butyl phtalate (DnBP) et le benzyl-butyl phtalate (BBzP) (28). La contamination peut survenir à différentes étapes de la chaîne alimentaire, notamment lors de l'alimentation des bovins, de la traite mécanique et de l'emballage. Les concentrations les plus élevées de phtalates ont été relevées dans des échantillons de fromage au Royaume-Uni, atteignant des concentrations allant jusqu'à 11 400 µg/kg (29).

Les viandes et poissons

Les produits à base de viande figurent parmi les principales sources d'exposition alimentaire aux phtalates et au BPA. La viande hachée présente la plus forte concentration de DEHP, atteignant 64 µg/kg, tandis que le foie gras affiche la plus forte concentration de di-isononyl phtalate (DiNP), soit 3,2 µg/kg (30). Les organismes aquatiques, comme les poissons ou les crustacés, sont particulièrement sensibles à la bioaccumulation de ces produits chimiques, avec des concentrations dans les poissons frais provenant des marchés chinois variant de 1,57 à 7,10 µg/g (31).

Les matières grasses

Les substances lipophiles peuvent aisément migrer dans les huiles comestibles et les matières grasses. En Italie, le DnBP, le DEHP et le DiNP ont été détectés dans la plupart des produits à base d'huiles végétales (32). Les concentrations varient, avec l'huile de germes de blé présentant le niveau le plus élevé, soit 21 300 µg/kg, et l'huile de maïs affichant le niveau le plus bas, soit 20 µg/kg. Cependant, en général, ces concentrations ne dépassent pas les limites établies par la Directive européenne 2007/19/CE (33).

Aliments ultra-transformés

Aux États-Unis, la consommation d'aliments ultra-transformés a été associée à une augmentation des niveaux urinaires de mono-(3-carboxy propyl) phtalate (MCP), de mono-carboxy-nonyl phtalate (MCNP) et de mono-carboxy-octyl phtalate (MCOP) de 7,8 %, 6,4 %

et 9,9 % respectivement (34). L'augmentation des niveaux urinaires était plus prononcée chez les enfants de six ans et plus, avec une augmentation de 16,8 % des concentrations urinaires de MCOP.

1.2.2.2. L'eau

L'eau constitue également une voie d'exposition aux substances à effet œstrogénique, prenons l'exemple des œstrogènes (35). L'urine humaine s'avère être une source significative d'estrogènes naturels et synthétiques dans les écosystèmes aquatiques. Ces hormones sont captées par la faune et la flore aquatiques, et elles finissent par s'introduire dans le réseau d'approvisionnement en eau potable. Dans ce contexte, l'eau potable renferme des estrogènes naturels tels que l'estrone, l'estradiol, et l'estriol, ainsi que des estrogènes synthétiques issus de contraceptifs (36). Aux Pays-Bas, l'estradiol représente environ 1 % de l'excrétion totale d'estrogènes en 2001, et il est plausible que cette proportion soit encore plus faible aux États-Unis (35). Des études ont révélé la présence d'estrogènes synthétiques dans l'eau potable à des concentrations pouvant atteindre 6 µg/L (36).

1.2.2.3. Les produits cosmétiques

Les produits cosmétiques peuvent contenir une multitude de substances actives qui peuvent influencer le système endocrinien, parmi lesquelles on compte les filtres UV, les parabènes, les phtalates, les bisphénols, les sels d'aluminium, le triclosan, l'oxyde de zinc, l'oxyde de titane et les produits perfluorés (37). Toutefois, il est important de noter qu'en 2009, la Commission européenne a pris des mesures pour réguler l'utilisation des parabènes dans les produits cosmétiques, en vertu du règlement CE 1223/2009 (38). Ce règlement a imposé une limite de 0,4 % pour la concentration des parabènes individuels et de 0,8 % pour la concentration totale de tous les parabènes dans ces produits.

1.2.2.4. L'environnement intérieur

Il convient de souligner que différents types de perturbateurs endocriniens peuvent être présents au sein des habitations (39). Par exemple, les revêtements de sol en vinyle ont été associés à une exposition accrue aux phtalates, tandis que les tapis de sol peuvent contenir des retardateurs de flamme bromés (40, 41). De plus, ces substances sont également retrouvées dans les matériaux électroniques, et la présence de tels matériaux dans les habitations est associée à une augmentation des concentrations sanguines de retardateurs de

flamme bromés. Parallèlement, il est intéressant de noter qu'il existe une corrélation négative entre la présence de perturbateurs endocriniens dans les habitations et la surface habitable de celles-ci (42).

1.2.2.5. Lés médicaments

De nombreux médicaments et compléments alimentaires renferment des perturbateurs endocriniens tels que les phtalates. En 2004, un rapport de cas a mis en lumière le cas d'un patient souffrant de rectocolite hémorragique et prenant du mésalazine. Les concentrations de mono-n-butyl phtalate (MnBP) dans son urine étaient cent fois supérieures à la moyenne de la population américaine (43). Cette découverte a par la suite été confirmée, mettant en évidence une exposition quotidienne de phtalates bien plus élevée chez les personnes prenant des médicaments comme le mésalazine et la théophylline (44). Il a été estimé que pas moins de 50 médicaments, 40 médicaments en vente libre et 26 compléments alimentaires contenaient des phtalates (45). De plus, il a été constaté que les femmes enceintes prenant de l'Asacol® ou des laxatifs affichaient des niveaux significativement plus élevés de phtalates par rapport à celles qui n'utilisaient pas de médicaments (46). Parallèlement, une étude menée au Danemark a détecté des phtalates dans plus de 150 médicaments différents, dont 20 dépassaient le niveau d'exposition quotidienne maximum autorisé pour le DnBP, avec des concentrations en phtalates variant entre 0,1 mg et 10,4 mg par comprimé (47).

Il est néanmoins essentiel de garder à l'esprit que ces études ne permettent pas d'affirmer une relation de cause à effet, car d'autres facteurs pourraient contribuer à des niveaux plus élevés de phtalates chez les personnes prenant ces médicaments. L'enquête qui a permis de détecter des phtalates dans les médicaments sur ordonnance, en vente libre et les compléments alimentaires était limitée par le manque de transparence dans l'étiquetage des médicaments, ce qui a rendu difficile l'estimation des niveaux d'ingestion quotidiens (45). Ainsi, la question de l'ampleur de l'exposition des enfants et des femmes enceintes aux phtalates via les médicaments demeure sans réponse claire. Toutefois, il est envisageable que les médicaments puissent représenter la source d'exposition prédominante dans des situations particulières, notamment chez les femmes enceintes atteintes de rectocolite hémorragique.

1.3. Effets sur la santé humaine

Les perturbateurs endocriniens ont des caractéristiques similaires à celles des hormones (4). Ils interviennent d'une manière ou d'une autre dans la fonction hormonale et peuvent altérer la fonction endocrinienne, ce qui peut avoir des effets néfastes sur la santé (48). Les mécanismes par lesquels ces substances peuvent perturber le système endocrinien et altérer les fonctions hormonales ont été établies en se basant sur des études animales.

Ces perturbateurs peuvent imiter, en partie (agoniste partiel) ou en totalité (agoniste total), les hormones naturelles du corps, comme les œstrogènes (hormones sexuelles féminines), les androgènes (hormones sexuelles masculines) et les hormones thyroïdiennes, ce qui peut entraîner une surstimulation. Ils peuvent également agir comme des antagonistes en se liant aux récepteurs hormonaux intracellulaires. Ainsi, l'hormone ne peut pas se lier aux récepteurs et aucun signal ne se produit (7).

1.3.1. Effets sur le système reproducteur masculin

Les données de la littérature concernant l'effet des perturbateurs endocriniens sur l'appareil génital masculin suggèrent une association avec la fertilité masculine, et certaines anomalies génitales masculines.

La qualité du sperme est un sujet de préoccupation majeure et a été l'objet de nombreuses études. Les données disponibles montrent une tendance alarmante de diminution de la fertilité masculine au cours des cinquante dernières années. Une étude récente qui a examiné 233 articles a révélé que la concentration spermatique a diminué de 0,87 millions/ml par an (49). Les auteurs ont souligné que cette concentration a diminué de 51,6% entre 1973 et 2018. Ce déclin important peut être attribué à plusieurs facteurs, notamment à la modification de notre mode de vie et à l'exposition accrue aux perturbateurs endocriniens au cours des dernières décennies. Il est de plus en plus évident que cette exposition joue un rôle important. Par exemple, certains pesticides, les polychlorobiphényles ou les phtalates ont montré leur capacité à altérer la qualité du sperme chez l'homme (50-52). Les mécanismes par lesquels les perturbateurs endocriniens affectent la fonction testiculaire passent par une altération des cellules de Sertoli, une augmentation de la production de protéines pro-apoptotiques, entraînant une augmentation de l'apoptose des spermatozoïdes (53). Les implications en

termes de santé publique sont énormes, car cette diminution de la fertilité masculine pourrait entraîner une augmentation des taux d'infertilité et du recours à la procréation médicalement assistée.

La prévalence des anomalies congénitales de l'appareil reproducteur masculin telles que la cryptorchidie et l'hypospadias est sujette à plusieurs facteurs d'interprétation, notamment des changements dans les pratiques cliniques et des diagnostics imprécis (7, 54, 55). Cependant, plusieurs études ont établi une corrélation entre l'exposition prénatale à des perturbateurs endocriniens et l'augmentation du risque d'anomalies congénitales. Dans une méta-analyse, l'exposition au dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) a été associée à une augmentation de 35 % du risque d'hypospadias ou de cryptorchidie (56). Par ailleurs, une étude portant sur les phtalates a révélé des associations significatives entre certains métabolites de phtalates et l'indice ano-génital chez de jeunes garçons (ratio entre la distance ano-génitale et le poids corporel), mais les implications cliniques de ces résultats restent inconnues (57). Bien que les données chez l'homme soient contradictoires, il est clair que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle des perturbateurs endocriniens dans le développement des anomalies génitales chez l'homme.

1.3.2. Effets sur le système reproducteur féminin

Les perturbateurs endocriniens peuvent perturber la production d'œstrogène et de progestérone, affectant ainsi la régulation hormonale du cycle menstruel (58). Ces perturbations peuvent provoquer des irrégularités menstruelles, telles que des cycles plus courts ou plus longs que d'habitude, des saignements abondants ou prolongés, et dans certains cas, une absence de menstruations (59).

Les perturbateurs endocriniens peuvent nuire à la fertilité féminine en affectant la maturation des ovocytes, la production d'hormones sexuelles et la régulation de l'ovulation. Des études ont suggéré que l'exposition à ces perturbateurs peut avoir un impact négatif sur la qualité et la quantité des ovules produits par les femmes (60). En outre, les femmes exposées à des perturbateurs endocriniens tels que les phtalates, les bisphénols et les pesticides ont un risque accru de troubles de l'ovulation, de fausses couches et d'autres complications liées à la grossesse (59).

L'endométriase est une maladie complexe et multifactorielle qui se caractérise par la croissance de tissus similaires à la muqueuse utérine en dehors de l'utérus, entraînant des douleurs pelviennes, des règles douloureuses et une infertilité (61). De plus en plus le rôle des perturbateurs endocriniens est reconnu dans le développement de l'endométriase. En effet, ces substances affectent les hormones sexuelles et leur régulation, provoquant ainsi une croissance excessive de la muqueuse utérine en dehors de l'utérus. Plusieurs études ont confirmé que les femmes exposées à ces substances ont un risque accru de développer cette maladie, notamment en ce qui concerne les phtalates et le bisphénol A (62, 63).

L'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant la grossesse peut augmenter considérablement le risque de malformations congénitales, en particulier des anomalies du tractus génital féminin. Ce risque a été documenté de manière particulièrement forte avec le diéthylstilbestrol (DES), un contraceptif commercialisé entre les années 1940 et 1970 (64). Des études ont montré qu'une exposition fœtale au DES entraîne des anomalies anatomiques telles que des utérus en forme de T, des anomalies des cols de l'utérus et des trompes de Fallope (65, 66).

1.3.3. Effets sur la fonction thyroïdienne

Les perturbateurs endocriniens peuvent nuire à la fonction thyroïdienne en freinant la production d'hormones thyroïdiennes. Par exemple, le perchlorate, un composé fréquemment utilisé dans la production d'explosifs et de feux d'artifice, peut interférer avec l'absorption de l'iode par la thyroïde (67). Une consommation quotidienne de 4 mg de perchlorate a été associée à une réduction de 35 % de l'activité du symporteur thyroïdien Na/I, responsable de l'absorption de l'iode par la thyroïde, ce qui peut entraîner une diminution des concentrations sanguines d'hormones thyroïdiennes, également connue sous le nom d'hypothyroïdie (68).

D'autres mécanismes peuvent expliquer l'effet des perturbateurs endocriniens sur la fonction thyroïdienne. Par exemple, le bisphénol A (BPA) se lie aux récepteurs hormonaux thyroïdiens (TR) et empêche l'activation de ces récepteurs par la triiodothyronine (T3), la principale hormone thyroïdienne, entraînant une inhibition de la promotion des gènes régulée par les récepteurs thyroïdiens (69). Chez les rats, une exposition au BPA pendant la grossesse et l'allaitement a entraîné un profil métabolique similaire à celui observé chez les personnes

atteintes du syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (70). Cet antagonisme des récepteurs TR β pourrait avoir des répercussions sur le développement neurologique et cognitif des enfants. En effet, le BPA peut bloquer la différenciation induite par T3 des précurseurs en oligodendrocytes, ce qui peut être associé à des symptômes similaires à ceux du trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (71).

1.3.4. Effets sur le métabolisme

Les perturbateurs endocriniens peuvent augmenter le risque d'obésité, comme l'a révélé l'exemple emblématique du diéthylstilbestrol (DES). En effet, les souris exposées au DES pendant la gestation ont présenté un poids corporel plus élevé à l'âge adulte et une accumulation de graisse abdominale (72). De fortes doses ont initialement entraîné une diminution du poids corporel, puis un "rattrapage" à la puberté, tandis que les doses faibles ont provoqué une augmentation du poids corporel qui n'était détectable qu'à l'âge adulte. En outre, des études in vitro ont montré que le BPA et les alkyles phénols accélèrent la différenciation des préadipocytes en adipocytes et entraînent une accumulation de lipides, et ce, de manière dose dépendante (73).

Les perturbateurs endocriniens ont la capacité de perturber la régulation de la glycémie en altérant la sensibilité des cellules à l'insuline. Les rats exposés à des polluants organiques persistants pendant une période prolongée en sont un exemple : ils ont développé une résistance à l'insuline, ainsi qu'une obésité et une stéatose hépatique (74). Les données épidémiologiques soutiennent également l'idée que les perturbateurs endocriniens favorisent le développement du diabète de type 2. Un accident industriel en Italie, qui a libéré une quantité importante de dioxines dans l'environnement, est un exemple frappant. Une étude a montré que les femmes exposées à ces dioxines étaient environ deux fois plus susceptibles de développer un diabète de type 2 que celles qui n'étaient pas exposées (75). Une autre étude menée aux États-Unis a également révélé qu'une concentration plus élevée de BPA était associée à une augmentation de 20% du risque de diabète de type 2 (76).

1.3.5. Effets sur le risque de cancers

Certains perturbateurs endocriniens peuvent favoriser la survenue de cancers par analogie avec les hormones stéroïdiennes. En effet, la testostérone ou l'œstrogène sont des facteurs de croissance et favorisent la multiplication et la croissance cellulaire.

Des études récentes ont établi une corrélation entre les produits perfluorés et le risque de cancer du sein chez les jeunes femmes taïwanaises. Cette association a été particulièrement mise en évidence pour le cancer du sein positif aux récepteurs aux œstrogènes ou chez celles âgées de moins de cinquante ans (77). Une étude longitudinale menée auprès d'enseignantes californiennes a également montré que l'exposition à des taux élevés de perfluorohexane sulfonate (PFHxS) était associée à une augmentation significative du risque de cancer du sein négatif aux récepteurs oestrogéniques (78). De même, une étude menée auprès de femmes enceintes danoises a identifié une association positive significative entre les taux de perfluorooctane sulfonate (PFOS) dans le sang et le risque de cancer du sein. Dans une étude de cohorte, les chercheurs ont examiné des variantes génétiques liées au métabolisme des œstrogènes, ainsi qu'aux perturbateurs endocriniens environnementaux, et ont constaté que chez les femmes porteuses de certaines variantes de ces gènes, l'exposition aux PFOS était plus fortement associée au risque de cancer du sein, soulignant ainsi l'importance de l'interaction entre la génétique et l'environnement (79).

Récemment, un rapport a été publié par un groupe d'experts convoqué par l'Environment Protection Agency (EPA) et National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) pour évaluer le potentiel carcinogène du BPA. Les conclusions de ce rapport montrent que le BPA a la capacité d'augmenter la susceptibilité à la carcinogenèse hormonale et de moduler la prolifération des cellules de la prostate (80). De plus, une étude a montré que le BPA a la capacité d'activer un variant au récepteur aux androgènes (AR-T877A), souvent retrouvé dans certains cancers avancés de la prostate chez les patients ayant connu une rechute après une thérapie anti-androgénique (81). Les études de la relation effet-dose suggèrent que les effets du BPA sont les plus significatifs à des doses d'exposition plus faibles.

2. Contexte réglementaire

2.1. Réglementation des perturbateurs endocriniens

2.1.1. En Europe

2.1.1.1. Règlement REACH

Le système REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals) a été mis en place par l'Union Européenne le 1er juin 2007 (82). Il s'agit d'un système complet d'enregistrement, d'évaluation, d'autorisation et de restriction des substances chimiques, qui inclut la création de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) pour gérer la base de données et aider les fabricants et importateurs à respecter la réglementation.

Les entreprises doivent enregistrer toutes les substances qu'elles produisent ou importent en quantités supérieures à 1 tonne par an, et les données requises pour l'enregistrement dépendent des volumes de production et des risques associés à la substance. Après l'enregistrement, le dossier est évalué par l'ECHA et les États membres, et la substance peut être utilisée si elle est jugée sans danger ou si les risques peuvent être maîtrisés.

Si la substance est considérée comme présentant des risques graves, son utilisation est encadrée ou interdite, et une substance de substitution doit être trouvée. La réglementation REACH inclut également un système particulier d'autorisation et de restriction pour les substances extrêmement préoccupantes comme les substances cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques. Les perturbateurs endocriniens sont largement couverts par la réglementation, mais les effets CMR nécessitent encore des tests validés pour être évalués précisément. Enfin, la réglementation vise à renforcer le principe de substitution pour les substances les plus dangereuses et à fournir une information complète au public sur les risques associés à l'utilisation de ces substances.

2.1.1.2. Autres Réglementations

Les directives européennes sur les biocides (CE n° 528/2012) et les produits phytopharmaceutiques (CE n° 1107/2009) encadrent l'utilisation de substances actives de type perturbateurs endocriniens en se basant sur le danger, sans considérer le risque lié au niveau

d'exposition (83, 84). Des exceptions sont envisagées lorsque le risque est considéré comme négligeable en lien avec des facteurs socioéconomiques dans le cas des biocides, ou si l'exposition à la substance est considérée comme minimale dans le cas des phytopharmaceutiques. Un document guide proposé par l'Agence Européenne de sécurité des aliments (EFSA) et l'ECHA, publié en 2017 pour consultation publique, définit les critères scientifiques pour identifier les PE, en tenant compte des réglementations existantes (85). Ce guide préconise l'étude des voies de signalisation estrogénique, androgénique, thyroïdienne et stéroïdienne et les effets observés chez les vertébrés. Il préconise une approche "*Weight of Evidence*", basée sur l'évaluation du danger potentiel.

2.1.2. Aux États-Unis

L'Environmental Protection Agency (EPA) joue un rôle essentiel dans la régulation des perturbateurs endocriniens. Elle surveille et réglemente ces substances chimiques dans l'environnement, évalue leurs risques pour la santé humaine et l'écosystème, et élabore des normes visant à limiter leur utilisation. L'EPA travaille en collaboration avec d'autres organismes pour élaborer des lignes directrices et des réglementations visant à réduire l'exposition aux perturbateurs endocriniens, contribuant ainsi à protéger la santé publique et l'environnement aux États-Unis. Diverses lignes directrices clés régulent la circulation et l'exposition des perturbateurs endocriniens sur le marché américain:

- **La loi sur le contrôle des substances toxiques (TSCA)** encadre la production, l'importation, l'utilisation et l'élimination des substances chimiques, dont les perturbateurs endocriniens (86).
- **La loi fédérale sur les insecticides, les fongicides et les rodenticides (FIFRA)**, qui régule l'enregistrement, la distribution, la vente et l'utilisation des pesticides (87). Cette loi encadre l'évaluation des risques liés à l'exposition aux pesticides et peut imposer des restrictions ou annuler des autorisations de mise sur le marché pour les pesticides présentant des dangers importants.
- **La loi sur la protection de la qualité des aliments (FQPA)** de 1996 a modifié la FIFRA et la loi fédérale sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques (FFDCA), renforçant la protection contre les résidus de pesticides dans les denrées alimentaires et médicaments (88). La FQPA oblige l'EPA à prendre en compte la

possibilité de perturbation endocrinienne lors de la détermination des niveaux de tolérance des résidus de pesticides dans les aliments et médicaments.

- **La loi sur la sécurité de l'eau potable (SDWA)** autorise l'EPA à établir des normes nationales pour l'eau potable afin de protéger la santé publique (89).
- L'EPA a également mis en place le **programme de dépistage des perturbateurs endocriniens (EDSP)** en 1998, dont l'objectif est d'identifier et d'évaluer les effets potentiels des perturbateurs endocriniens contenus dans les substances chimiques (90).

L'EPA joue donc un rôle essentiel dans la régulation des perturbateurs endocriniens en surveillant, réglementant et évaluant ces substances chimiques pour protéger la santé humaine et l'environnement aux États-Unis. Elle collabore avec d'autres organismes pour élaborer des normes et des réglementations visant à limiter leur utilisation, notamment par le biais de lois telles que le TSCA, la FIFRA, la FQPA, et la SDWA.

2.2. Règlementation des dispositifs médicaux

2.2.1. En Europe

2.2.1.1. Définition

La directive européenne 93/42/CEE définit un dispositif médical comme : « *Tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci* » (91).

Le dispositif médical est destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins :

- De diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,
- De diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,
- D'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,
- De maîtrise de la conception,

- Et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens

2.2.1.2. Cadre législatif

Le règlement (CE) n° 765/2008 est un texte de loi européen adopté en 2008 qui établit les règles de mise sur le marché et de surveillance des dispositifs médicaux dans l'Union européenne (92). Il est basé sur le principe de la « nouvelle approche », qui repose sur plusieurs éléments clés, tels que la libre circulation des produits et des services au sein de l'Espace Économique Européen, la responsabilité du fabricant, l'assistance par un tiers habilité, ainsi que le contrôle à posteriori par les autorités compétentes. Ce règlement constitue une réglementation majeure pour la mise sur le marché des dispositifs médicaux en Europe et définit les exigences de sécurité et de performance que les dispositifs médicaux doivent respecter pour être autorisés à être commercialisés sur le marché européen.

Le règlement (CE) n° 765/2008 a été remplacé par le règlement (UE) 2017/745 sur les dispositifs médicaux (MDR) en mai 2021 (93). Le nouveau règlement est plus rigoureux dans sa réglementation des dispositifs médicaux et vise à améliorer la transparence et la traçabilité des produits médicaux sur le marché européen. Il établit de nouvelles règles en matière de marquage CE, d'évaluation de la conformité, de surveillance après mise sur le marché et de transparence de l'information pour les utilisateurs. Les fabricants sont tenus de prouver que leurs produits sont conformes aux normes de sécurité et de performance de l'UE avant de pouvoir les commercialiser. L'évaluation de la conformité est un processus par lequel les fabricants doivent prouver que leurs produits respectent les normes de l'UE. L'évaluation de la conformité est un élément important du système de réglementation de l'UE pour garantir que les produits vendus sur le marché européen répondent aux normes établies pour protéger la santé, la sécurité et l'environnement des consommateurs.

La mise en conformité avec les réglementations européennes est essentielle pour garantir la sécurité et l'efficacité des dispositifs médicaux, ainsi que pour assurer leur libre circulation sur le marché européen. Les fabricants ont une responsabilité clé dans le processus de certification des dispositifs médicaux, notamment en s'assurant de la conformité de leur

produit avec les exigences réglementaires, en collaborant avec des tiers habilités et en assurant une surveillance continue de leurs produits après leur mise sur le marché.

2.2.1.3. Les acteurs réglementaires

Le règlement (CE) n° 765/2008 établit les responsabilités des acteurs impliqués dans la mise sur le marché et la surveillance des dispositifs médicaux. L'organisme notifié (en France : le GMED) doit déclarer les certificats délivrés à l'Autorité Compétente, contrôler les choix effectués et assurer la cohérence de ces choix. Il doit également vérifier le dossier technique du dispositif médical et effectuer les contrôles nécessaires pour garantir sa conformité aux exigences réglementaires.

En France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est chargée de contrôler les conditions de mise sur le marché des dispositifs médicaux. Bien que les fabricants soient responsables de l'évaluation des performances des dispositifs, l'ANSM peut effectuer des évaluations ponctuelles ou portant sur l'ensemble d'une catégorie de dispositifs, soit par analyse sur dossier, soit par analyse technique réalisée dans ses laboratoires ou dans des laboratoires experts. Les résultats de ces évaluations peuvent entraîner des demandes de mise en conformité, des recommandations ou des restrictions d'utilisation, voire des arrêts de mise sur le marché.

Le fabricant doit choisir le statut et la classification du dispositif médical, ainsi que la documentation à fournir pour attester de sa conformité. Il doit également choisir les normes appliquées et construire le dossier technique du dispositif médical. Le fabricant doit déclarer la conformité de son dispositif médical et tenir ses dossiers à disposition des autorités compétentes. Enfin, il doit assurer la matériovigilance de son dispositif médical.

2.2.1.4. Marquage CE et classification

Le marquage CE est une exigence légale pour les produits commercialisés dans l'UE. Le règlement sur les dispositifs médicaux établit des exigences plus strictes pour l'obtention du marquage CE, y compris l'évaluation de la conformité du produit aux normes de sécurité et de performance de l'UE par un organisme notifié. Les fabricants doivent également établir une documentation technique complète pour leur produit, démontrant leur conformité aux

normes de l'UE. Pour obtenir le marquage CE, les documents relatifs à la surveillance après commercialisation doivent être fournis, y compris le rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) établi pour chaque dispositif, catégorie ou groupe de dispositifs. Les PSUR doivent être mis à jour selon les besoins, au moins tous les deux ans pour les dispositifs de classe IIa et tous les ans pour les dispositifs de classe IIb et III.

Le règlement (CE) n° 765/2008 est complété par d'autres textes réglementaires qui établissent des exigences spécifiques pour les différents types de dispositifs médicaux. Ces exigences spécifiques sont définies dans des directives européennes, qui ont été transposées dans la législation nationale de chaque État membre de l'Union européenne. Les directives spécifiques couvrent une gamme de dispositifs médicaux, notamment les dispositifs médicaux implantables, les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, les dispositifs médicaux de classe III, les dispositifs médicaux de classe IIb et les dispositifs médicaux de classe IIa.

Tableau 5. Classification des dispositifs médicaux

	DM non invasifs sans contact avec le patient.
Classe I : Faible degré de risque	DM en contact avec de la peau lésée utilisés comme barrière mécanique
	DM non chirurgicaux en rapport avec les orifices corporels à usage temporaire
	DM invasifs chirurgicaux à usage temporaire réutilisables
	DM non chirurgicaux en rapport avec les orifices du corps et non raccordés à un DM actif
Classe IIa : Degré moyen de risque	DM chirurgicaux à usage temporaire
	DM invasifs en rapport avec les orifices raccordés à un dispositif médical actif
	DM destinés à conduire ou à stocker du sang, des liquides ou tissus corporels, des liquides ou des gaz en vue d'une perfusion ou introduction dans le corps
Classe IIb : Potentiel élevé de risque	DM chirurgicaux usage à court terme qui fournissent de l'énergie sous la forme de rayonnements ionisant
	DM pour désinfecter, nettoyer, rincer les lentilles de contact
	DM utilisés pour la contraception ou prévenir les MST
	DM modifiant la composition biologique ou chimique du sang, de liquides corporels ou liquides perfusés
	DM non invasifs en contact avec de la peau ne pouvant se cicatriser qu'en deuxième intention
Classe III : Potentiel très sérieux de risque	DM invasifs à long terme en contact direct avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central
	DM comportant un médicament
	DM fabriqués à partir de tissus d'origine animale sauf ceux en contact avec la peau
	DM pour contraception ou transmission des MST implantable ou invasif à long terme

L'objectif principal de la classification des dispositifs médicaux est d'attribuer un niveau de risque à chaque dispositif, afin de déterminer un mode de preuve de niveau de complexité proportionnel. Cette classification repose sur des principes généraux basés sur les

caractéristiques de chaque dispositif médical, ainsi que sur des règles spécifiques applicables à certaines familles de dispositifs médicaux.

La classification des dispositifs médicaux permet de déterminer les exigences réglementaires et les preuves nécessaires à fournir pour obtenir le marquage CE. Elle a également une incidence sur les coûts et les délais de mise sur le marché des dispositifs médicaux, ainsi que sur les obligations de surveillance post-commercialisation. Pour les dispositifs de classe I, le fabricant procède à une auto-certification, tandis que pour les classes IIa, IIb et III, la vérification de la conformité est réalisée par l'organisme notifié.

La vérification de la conformité des dispositifs médicaux s'appuie sur l'évaluation de la conformité sur la base d'un système de management de la qualité et de l'évaluation de la documentation technique, ainsi que l'examen de type et la vérification de la conformité du produit.

2.2.1.5. Surveillance post-commercialisation

Le suivi clinique post-commercialisation des dispositifs médicaux est une étape essentielle pour garantir la sécurité des patients. La matériovigilance, qui a pour objectif de prévenir les incidents et les risques d'incidents graves liés aux dispositifs médicaux, qu'ils soient marqués CE ou non, après leur mise sur le marché, en prenant les mesures préventives et/ou correctives appropriées. Tous les professionnels de santé, les fabricants, les distributeurs, sont tenus de déclarer tout incident ou risque d'incident qu'ils ont connaissance. La déclaration d'incident peut être effectuée dans Eudamed, un module de surveillance disponible pour les opérateurs depuis mai 2022, dont l'utilisation est obligatoire.

Le Résumé des Caractéristiques de Sécurité et des Performances Cliniques (RCSP) est un document validé par l'organisme notifié qui comprend des éléments d'identification, d'utilisation, de description et d'évaluation clinique du dispositif médical. Ce document est destiné à l'utilisateur/patient du dispositif, et pour les dispositifs implantables et de classe III, il fait partie intégrante du dossier technique transmis à l'organisme notifié. Le RCSP est également mis à disposition du public via Eudamed.

Les dispositifs médicaux mis sur le marché font l'objet d'un enregistrement préalable sur la base EUDAMED conformément au règlement (UE) 2017/45, et les fabricants, mandataires et importateurs doivent s'enregistrer dans le système Eudamed, attribuer un IUD-ID au dispositif et vérifier les informations prévues par le règlement.

Les fabricants doivent alors mettre en place un système de surveillance après commercialisation pour collecter, enregistrer et analyser de manière active et systématique les données pertinentes sur la qualité, les performances et la sécurité des dispositifs médicaux pendant toute leur durée de vie. Ces données doivent être utilisées pour prendre des mesures préventives ou correctives et assurer un suivi approprié.

En conclusion, le règlement sur les dispositifs médicaux représente une avancée majeure dans la réglementation des dispositifs médicaux dans l'UE. En renforçant la sécurité et la qualité des dispositifs médicaux commercialisés dans l'UE, il contribue à protéger la santé et la sécurité des patients et des utilisateurs de ces produits. Les fabricants de dispositifs médicaux devront s'adapter aux nouvelles règles établies par le règlement, mais cela devrait se traduire par une amélioration globale de la qualité des dispositifs médicaux disponibles sur le marché de l'UE.

2.2.2. Aux États-Unis

2.2.2.1. Définition

La section 201 du Federal Food, Drug and Cosmetic Act établi par la Food and Drug Administration (FDA) définit un dispositif médical comme “*instrument, apparatus, implement, machine, contrivance, im-plant, in vitro reagent, or other similar or related article, including any component, part, or accessory, which is* (94):

- *recognized in the official National Formulary, or the United States Pharmacopeia, or any supplement to them,*
- *intended for use in the diagnosis of disease or other conditions, or in the cure, mitigation, treatment, or prevention of disease, in man or other animals, or*
- *intended to affect the structure or any function of the body of man or other animals,*
and

- *which does not achieve its primary intended purposes through chemical action within or on the body of man or other animals and which is not dependent upon being metabolized for the achievement of its primary intended purposes”.*

2.2.2.2. Cadre réglementaire

Aux États-Unis, les dispositifs médicaux sont réglementés par la Food and Drug Administration (FDA). La FDA classe les dispositifs médicaux en trois catégories en fonction des risques pour la santé et de la nécessité de contrôles réglementaires pour assurer leur sécurité et leur efficacité (94):

- Classe I : Ce sont des dispositifs à faible risque, tels que les bandages et les gants d'examen. Ils sont soumis aux exigences générales de contrôle, telles que l'enregistrement des établissements, l'étiquetage et les bonnes pratiques de fabrication.
- Classe II : Ce sont des dispositifs à risque modéré, tels que les appareils de radiographie et les pompes à perfusion. En plus des contrôles généraux, ils sont soumis à des contrôles spéciaux, tels que des normes de performance, des directives d'utilisation et des études post-commercialisation.
- Classe III : Ce sont des dispositifs à haut risque, tels que les stimulateurs cardiaques et les implants mammaires. Ces dispositifs nécessitent une approbation préalable à la mise sur le marché (PMA) et sont soumis à des exigences de contrôle plus strictes.

Pour mettre un dispositif médical sur le marché aux États-Unis, le fabricant doit suivre l'une des procédures suivantes :

1. Notification 510(k) : Pour les dispositifs de classe II et certains dispositifs de classe I, le fabricant doit démontrer que le produit est "substantiellement équivalent" à un dispositif déjà autorisé et commercialisé (appelé "prédicat"). Si la FDA détermine que le dispositif est sûr et efficace, elle délivre une autorisation de mise sur le marché.
2. Approbation préalable à la mise sur le marché : Pour les dispositifs de classe III, le fabricant doit soumettre une demande de PMA à la FDA. Cette demande doit inclure des données cliniques et non cliniques démontrant que le dispositif est sûr et efficace pour son usage prévu. Si la FDA approuve la demande, le dispositif peut être mis sur le marché.

2.2.2.3. Surveillance post mise sur le marché

La réglementation sur la déclaration des dispositifs médicaux exige que les fabricants, les importateurs et les établissements utilisateurs de dispositifs signalent certains événements indésirables et problèmes de produits liés aux dispositifs à la FDA. Ils doivent utiliser le formulaire Medwatch 3500A ou un équivalent électronique pour cela. À partir du 14 août 2015, les déclarations doivent être soumises électroniquement.

Parmi les exigences de déclaration obligatoire, les fabricants doivent signaler les décès, les blessures graves et les dysfonctionnements liés aux dispositifs à la FDA dans des délais spécifiés. Dans le cadre du programme de déclaration volontaire des dysfonctionnements, les fabricants éligibles peuvent soumettre des rapports trimestriels sur les événements indésirables liés aux dispositifs médicaux. Les importateurs doivent signaler les décès et les blessures graves liés aux dispositifs à la fois à la FDA et au fabricant, et signaler les dysfonctionnements uniquement au fabricant.

Concernant les exigences en matière de déclaration pour les établissements utilisateurs de dispositifs, ils doivent signaler les décès présumés liés aux dispositifs à la fois à la FDA et au fabricant. Ils doivent également signaler les blessures graves liées aux dispositifs au fabricant ou à la FDA si le fabricant est inconnu. Ces établissements sont tenus de soumettre des rapports annuels à la FDA avant le 1er janvier de chaque année.

2.3. Initiatives réglementaires visant à diminuer la présence des perturbateurs endocriniens dans les dispositifs médicaux

En Europe, la préoccupation croissante concernant les perturbateurs endocriniens a conduit à des initiatives réglementaires visant à réduire leur présence dans les produits de santé, y compris les dispositifs médicaux. L'une des initiatives majeures est la nouvelle réglementation européenne sur les dispositifs médicaux.

La section 10.4 du Chapitre 2 de l'Annexe 1 du Règlement CE 2017/745 établit des directives réglementaires relatives à l'intégration des perturbateurs endocriniens dans les dispositifs médicaux. Ces dispositifs médicaux ne sont autorisés à contenir les substances suivantes, en une concentration supérieure à 0,1 % en poids (m/m), que lorsqu'une justification pertinente est fournie:

- Ils doivent être invasifs et entrer en contact direct avec le corps humain.
- Ils doivent être destinés à (ré)introduire et/ou prélever un médicament, des fluides corporels ou d'autres substances, y compris des gaz, dans le corps.
- Ils doivent être destinés à transporter ou stocker des médicaments, des fluides corporels ou d'autres substances, y compris des gaz, destinés à être (ré)introduits dans le corps.

Ces substances en question comprennent des substances classées comme cancérogènes, mutagènes, ou toxiques pour la reproduction de catégorie 1A ou 1B, conformément à l'Annexe VI, partie 3, du Règlement (CE) no 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil. De plus, elles englobent également des substances ayant des propriétés perturbant le système endocrinien, dont il est scientifiquement prouvé qu'elles peuvent avoir des effets graves sur la santé humaine. Ces substances sont identifiées soit en conformité avec la procédure prévue à l'article 59 du Règlement (CE) no 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil, soit selon les critères pertinents pour la santé humaine établis par le règlement (UE) no 528/2012.

La justification de l'inclusion de ces substances est fondée sur les éléments suivants :

- Une analyse et une évaluation de l'exposition potentielle du patient ou de l'utilisateur à la substance.
- Une analyse des substances, matériaux ou conceptions de substitution possibles, comprenant des informations issues de la recherche indépendante, d'études évaluées par des pairs, et des avis des comités scientifiques compétents, lorsque disponibles. De plus, il convient de prendre en compte la disponibilité de ces solutions de substitution.
- Des arguments expliquant pourquoi les substances et/ou matériaux de substitution, ou une modification de la conception si possible, ne conviennent pas pour maintenir les performances, le fonctionnement et le rapport bénéfice/risque du produit. Cela doit tenir compte du fait que l'utilisation prévue des dispositifs inclut le traitement d'enfants, de femmes enceintes ou allaitantes, ou d'autres groupes de patients considérés comme particulièrement vulnérables à ces substances et/ou matériaux.
- Le cas échéant, les directives les plus récentes du comité scientifique compétent sont applicables.

3. Les perturbateurs endocriniens dans les dispositifs médicaux : revue des données chez l'Homme et évaluation du risque

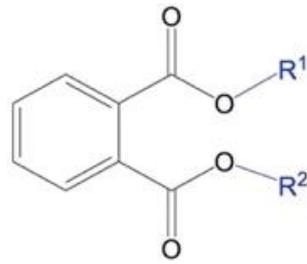
Les dispositifs médicaux jouent un rôle vital dans le diagnostic, le traitement et le suivi des patients. Cependant, parallèlement à ces bénéfices, une attention accrue est portée aux potentiels impacts négatifs que pourraient avoir certains de ces dispositifs, notamment en ce qui concerne la présence de perturbateurs endocriniens. Dans cette perspective, il devient impératif d'explorer la présence et les effets de ces composés dans les dispositifs médicaux, afin d'appréhender de manière globale les risques pour les patients.

3.1. Perturbateurs endocriniens présents dans les dispositifs médicaux

3.1.1. Les phtalates

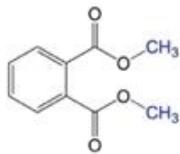
Les phtalates sont des diesters de l'acide phtalique (Figure 1) et sont classés en fonction de la taille de leur chaîne latérale, leur conférant des propriétés physico-chimiques différentes (11). Les phtalates de bas poids moléculaire contiennent jusqu'à quatre atomes de carbone, tandis que les phtalates à haut poids moléculaire ont plus de quatre atomes de carbone sur leur chaîne latérale. On estime qu'il existe une dizaine de phtalates (Tableau 6). Les phtalates sont synthétisés grâce à l'estérification de l'acide phtalique et différents alcools allant du méthanol à l'isodécane (95). À température ambiante, ils se présentent sous forme de liquides huileux, presque incolores et inodores (95). Leur lipophilie dépend de la longueur de leur chaîne, c'est-à-dire de leur capacité à se dissoudre dans les graisses. Leur point de fusion est faible et leur point d'ébullition est relativement élevé, ce qui les rend utiles dans l'industrie des polymères (96). Les phtalates sont utilisés comme plastifiants, fluides de transfert de chaleur et transporteurs. Ils agissent comme lubrifiants en se liant au polychlorure de vinyle (PVC) à travers des liaisons faibles, réduisant ainsi les forces entre les molécules et diminuant la viscosité, ce qui abaisse la température de transition vitreuse. Par conséquent, les molécules de polymère peuvent glisser les unes sur les autres plus facilement. Dans les matériaux en PVC, la somme des quantités de DEHP, DnBP et BBzP utilisés comme plastifiants représente de 30 à 60% (97).

Figure 1. Structure chimique des phtalates (98)

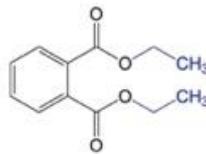


Structure générale des ortho-phtalates

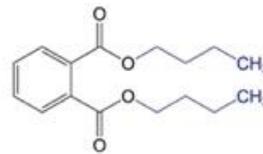
Phtalates de faible poids moléculaire :



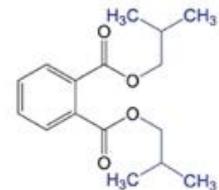
Phtalate de diméthyle (DMP)



Phtalate de diéthyle (DEP)

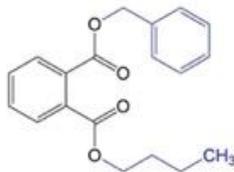


Phtalate de di-*n*-butyle (DnBP)

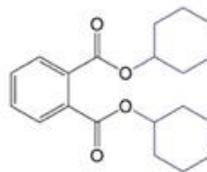


Phtalate de diisobutyle (DiBP)

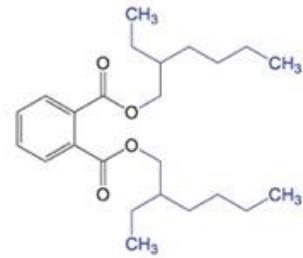
Phtalates de poids moléculaire élevés :



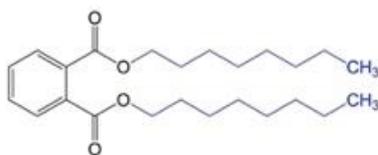
Phtalate de butylbenzyle (BBzP)



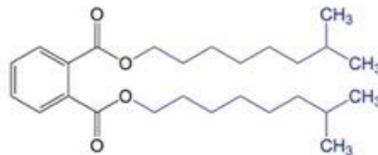
Phtalate de dicyclohexyle (DCHP)



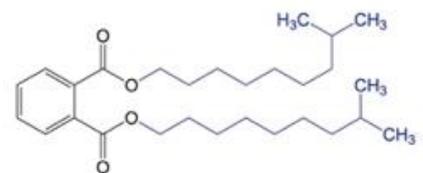
Phtalate de di(2-éthylhexyle) (DEHP)



Phtalate de di-*n*-octyle (DnOP)



Phtalate de diisononyle (DiNP)



Phtalate de diisodécyle (DiDP)

Tableau 6. Liste des principaux phtalates

Composé	Métabolite	CMR	Dose journalière tolérable
DMP	MMP	Non classé	Non évaluée
DEP	MEP	Non classé	Non évaluée
DnBP	MnBP	Reprotoxique 1B	50 µg/kg/j
	MHBP		
DiBP	MiBP	Reprotoxique 1B	100 µg/kg/j
	OH-MiBP		
BBzP	MBzP	Reprotoxique 1B	50 µg/kg/j
DCHP	MCHP	Reprotoxique 1B	Non évaluée
DEHP	MEHP	Reprotoxique 1B	50 µg/kg/j
	MEHHP		
	MEOHP		
	MECPP		
	MCMHP		
DiNP	MiNP	Non classé	50 µg/kg/j
	MCiNP		
DnOP	MnOP	Non évalué	Non évaluée
DiOP	MCiOP	Reprotoxique 1B	Non évaluée
DiDP	MiDP	Non classé	150 µg/kg/j
	MHiDP		
	MOiDP		

3.1.2. Les bisphénols

Les bisphénols sont synthétisés par la réaction de condensation entre deux molécules de phénol et un réactif, tel que l'acétone pour le bisphénol A ou l'acide sulfurique pour le bisphénol S (99, 100). Le bisphénol A, qui est le plus couramment utilisé, est principalement employé comme matière première dans la production de résines plastiques, de polycarbonates et de résines époxy, mais il est également utilisé pour d'autres applications mineures comme des retardateurs de flamme, des antioxydants, dans des secteurs tels que l'électricité, le bâtiment et la construction, l'automobile et le stockage d'informations optiques (12). À température ambiante, les bisphénols se présentent sous forme de solides blancs ou jaunâtres, avec des points de fusion variant entre 160°C pour le BPA et 240°C pour le BPS (101).

Le BPA est lipophile, il a donc une capacité à se dissoudre dans les graisses, ce qui facilite son intégration dans les matières plastiques (102). Comme pour les phtalates, la volatilité est une propriété importante des bisphénols. Bien que certains composés comme le BPA ne soient pas très volatiles ou solubles, ils peuvent être libérés dans l'air, les eaux et les sols lors de leur production, de leur utilisation ou de leur élimination (103).

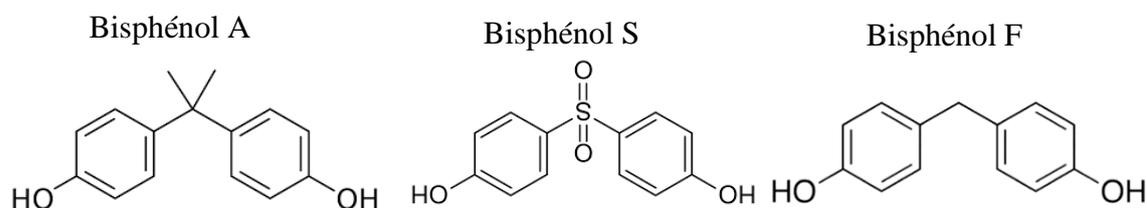


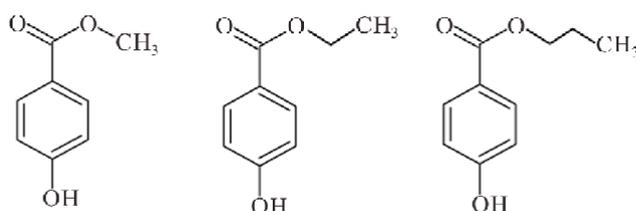
Figure 2. Structure chimique des principaux bisphénols

Tableau 7. Liste des principaux bisphénols

Composé	CMR	Dose journalière tolérable
BPA	Reprotoxique 1B	4 µg/kg/j
BPS	Reprotoxique 1B	Non évaluée
BPF	Non classé	Non évaluée

3.1.3. Les parabènes

Les parabènes sont des mono-ester de l'acide para-hydroxybenzoïque (Figure 3). En raison de leur stabilité chimique, de leur coût abordable, de leur large spectre d'activité antimicrobienne et de leur faible propension à provoquer des réactions allergiques, les parabènes sont devenus des conservateurs très répandus dans l'industrie cosmétique, pharmaceutique, alimentaire et des produits pour enfants (104). Sur le plan chimique, les parabènes se dissolvent facilement dans l'alcool, l'éther et l'acétone et se présentent sous forme de cristaux incolores ou de poudres cristallines à température ambiante (105). Les parabènes les plus couramment utilisés sont le méthylparabène, l'éthylparabène, le propylparabène, le butylparabène et le benzylparabène. Les propriétés antimicrobiennes des parabènes augmentent avec l'allongement de la chaîne alkyle, ce qui accroît la lipophilie du composé. On estime que la valeur du marché mondial des cosmétiques a atteint 500 milliards d'euros d'ici 2018, et en raison de la demande des consommateurs pour des produits cosmétiques à longue durée de conservation, la quantité de conservateurs devrait continuer d'augmenter au fil des années (106).



Methylparaben (MP) Ethylparaben (EP) Propylparaben (PP)

Figure 3. Structure chimique des principaux parabènes

Les parabènes sont des produits chimiques largement produits en Europe, aux États-Unis et en Asie. Dans les années 1990, on a signalé des taux de production annuels aussi élevés que 5000 tonnes de méthylparabène aux États-Unis, selon l'EPA (107). Selon les registres de produits des pays nordiques, l'utilisation des parabènes a culminé vers 2006-2007 pour diminuer par la suite, probablement en raison des lois restrictives (107). Cependant, en Chine, selon les données de production de fabricants individuels, les taux de production de parabènes ont atteint jusqu'à 500 tonnes par mois. Parallèlement, le taux de production du a été rapporté à plus de 10 000 tonnes par mois (104).

Tableau 8. Liste des principaux parabènes

Composé	CMR	Dose journalière tolérable
Méthylparabène	Non classé	Non évaluée ^a
Éthylparabène	Non classé	Non évaluée ^a
Propylparabène	Non classé	Non évaluée ^a
Butylparabène	Reprotoxique 1B	Non évaluée ^a
Benzylparabène	Non classé	Non évaluée ^a

^a L'EFSA a déclaré une dose journalière tolérable de 10 mg/kg/j pour la somme total des parabènes.

3.1.4. Le triclosan

Le triclosan, est un agent antimicrobien synthétique polyvalent que l'on peut retrouver dans la composition de nombreux produits, tels que des bains de bouche, des dentifrices, des savons, des désinfectants, des déodorants, des textiles pour vêtements, des meubles, et bien d'autres encore (108). Chaque année, environ 1500 tonnes de triclosan sont produites à l'échelle mondiale, dont 132 millions de litres sont utilisés uniquement aux États-Unis (109).

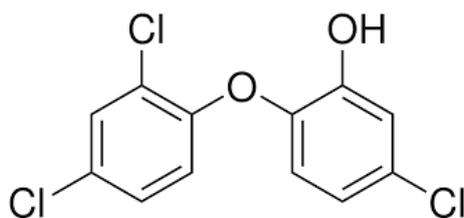


Figure 4. Structure chimique du triclosan

Le triclosan est un éther de biphenyle halogéné présentant des similitudes avec d'autres perturbateurs endocriniens tels que le BPA et les dioxines (Figure 4). L'utilisation du triclosan dans les produits antiseptiques en vente libre, tels que les liquides, les mousses, les savons et les gels de douche, a été interdite par la FDA depuis 2016 (110). Cependant, les désinfectants pour les mains, les lingettes et d'autres produits contenant du triclosan ne sont pas encore réglementés par la FDA. À l'inverse, dans l'Union européenne, l'utilisation du triclosan en tant que biocide ainsi que dans les matériaux au contact des aliments a été interdite, bien que son utilisation dans les produits de soins personnels soit toujours autorisée (111). Selon la Commission européenne et les normes nationales du Canada, des États-Unis et de la Chine, la concentration maximale autorisée de triclosan dans les savons, les déodorants et les produits buccaux ne doit pas dépasser 0,3 % (p/p) (112). La dose journalière tolérable du triclosan a été estimée à 0,17 nmol/kg/j (113), mais n'a pas encore reçu de classification CMR.

3.1.5. Les alkylphénols

Les éthoxylates d'alkylphénol sont une classe de tensioactifs obtenus en faisant réagir des alkylphénols avec de l'oxyde d'éthylène (114). Une molécule d'éthoxylate d'alkylphénol se compose d'un groupement alkylphénol et un groupement éthoxylate (Figure 4). Cette structure confère aux éthoxylates d'alkylphénol leur solubilité dans l'eau, ce qui les rend efficaces pour disperser la saleté et la graisse de surfaces souillées dans l'eau. Leurs

applications industrielles, comprennent la fabrication de pâte et de papier, textiles, revêtements, pesticides agricoles, huiles lubrifiantes et carburants, ainsi que dans les secteurs des métaux et des plastiques (114). Les applications industrielles représentent 55 % du marché des éthoxylates d'alkylphénol. Les autres utilisations comprennent les produits de nettoyage industriels et institutionnels (30 %), les produits de nettoyage domestiques (15 %) et d'autres applications diverses (<1 %). Par ailleurs, les d'alkylphénols, en plus de servir de matière première pour les éthoxylates d'alkylphénol, sont utilisés dans la production de résines phénoliques, de polymères, de stabilisateurs thermiques, d'antioxydants et d'agents de durcissement. Les éthoxylates d'alkylphénol les plus significatifs sur le plan commercial sont les éthoxylates d'octylphénol et les éthoxylates de nonylphénol, ces derniers représentant environ 80 % de l'utilisation totale des éthoxylates d'alkylphénol. Environ 500 000 tonnes de ces substances sont produites chaque année dans le monde, dont 60 % finissent dans l'environnement aquatique (115).

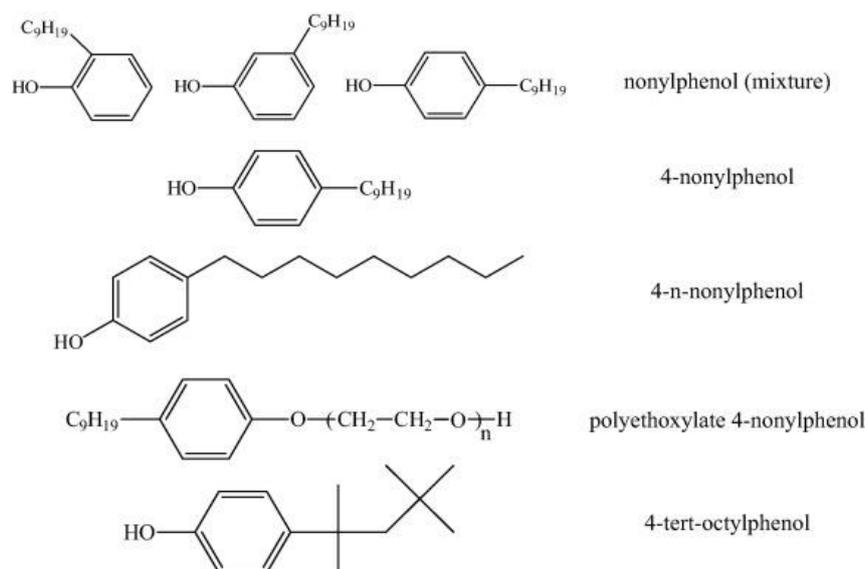


Figure 5. Structure chimique des principaux alkylphénols (116)

Au cours de leur dégradation primaire dans les stations d'épuration ou dans la nature, ils se transforment en des alkylphénols à chaînes plus courtes et en alkylphénols plus persistants tels que le nonylphénol ou l'octylphénol (117). Les métabolites d'éthoxylates d'alkylphénol sont plus toxiques que leurs substances d'origine et ont démontré des propriétés oestrogéniques et anti-androgéniques (118).

Tableau 9. Liste des principaux alkylphénols

Composé	CMR	Dose journalière tolérable
Butylphénol	Reprotoxique 2	Non évaluée
Heptylphénol	Non classé	Non évaluée
Octylphénol	Non classé	Non évaluée
Nonylphénol	Reprotoxique 2	5 µg/kg/j
Dodécylphénol	Reprotoxique 1B	Non évaluée

3.1.6. Les organophosphorés

Les organophosphorés représentent un groupe de composés partageant la même unité de base: une molécule centrale de phosphate avec des substituants organiques (119). Les organophosphorés existent sous différentes formes, notamment les triesters organophosphorés, qui sont la forme principalement utilisée, les diesters organophosphorés (les produits de décomposition des triesters) et les polyphosphates. Les triesters sont classés en catégories telles que les phosphates alkylés halogénés, les phosphates alkylés non halogénés et les phosphates aryles, en fonction des types de substituants (119). En général, les organophosphorés chlorés et bromés sont utilisés comme retardateurs de flamme tandis que les non halogénés servent de plastifiants (120). On estime qu'il existe plus de 40 organophosphorés utilisés dans une grande variété de produits, tels que les textiles, les plastiques, l'électronique, les matériaux de construction, les meubles, les lubrifiants, les vernis, etc (121).

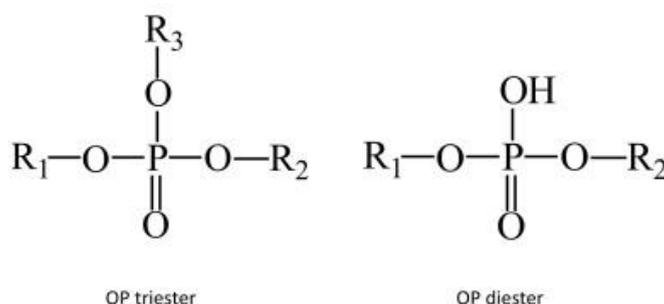


Figure 6. Structure chimique des organophosphorés

En raison des restrictions sur l'utilisation de certains retardateurs de flamme bromés, les organophosphorés sont devenus les principaux retardateurs de flamme au cours des dernières années (122). En 2017, la consommation mondiale de retardateurs de flamme s'est élevée à 2 530 000 tonnes, dont plus de 30 % étaient des organophosphorés (123). Avec leur utilisation croissante, leur présence dans l'environnement a largement été démontrée. Des études

antérieures ont montré des concentrations élevées d'organophosphorés dans l'air extérieur, la poussière intérieure, l'eau potable, les eaux de surface, les sédiments, les eaux usées et les boues, ainsi que les denrées alimentaires (123).

Tableau 10. Liste des principaux organophosphorés

Composé	Abréviation	CMR	Dose journalière tolérable
Trimethyl phosphate	TMP	Non classé	Non évaluée
Triethyl phosphate	TEP	Non classé	Non évaluée
Tripropyl phosphate	TPrP	Non classé	Non évaluée
Tributyl phosphate	TnBP	Cancérogène 2	Non évaluée
Triisobutyl phosphate	TiBP	Non classé	Non évaluée
Tris (2-chloroethyl) phosphate	TCEP	Cancérogène 2 Reprotoxique 1B	Non évaluée
Triphenyl phosphate	TPhP	Non classé	Non évaluée
Tris (1-chloro-2-propyl) phosphate	TCPP	Non classé	Non évaluée
2-Ethylhexyl diphenyl phosphate	EHDPP	Non classé	Non évaluée
Tricresyl phosphate	TCrP	Non classé	Non évaluée
Tris (2-butoxyethyl) phosphate	TBEP	Non classé	Non évaluée
Tris (1,3-dichloro-2-propyl) phosphate	TDCP	Cancérogène 2	Non évaluée
Tris (2-ethylhexyl) phosphate	TEHP	Non classé	Non évaluée
Tris (2,3-dibromopropyl) phosphate	TDBPP	Non classé	Non évaluée

3.2. Revue des dispositifs médicaux contenant des perturbateurs endocriniens

3.2.1. Le cas des unités de soins intensifs néonataux

La population pédiatrique est particulièrement vulnérable à l'exposition aux perturbateurs endocriniens en raison de son organisme en développement, d'un métabolisme immature et d'une exposition quotidienne plus élevée par rapport aux adultes. Les unités de soins intensifs pédiatriques, où l'utilisation de dispositifs médicaux est essentielle pour maintenir les fonctions vitales, expose potentiellement les nouveau-nés à ces perturbateurs. Des concentrations significativement élevées de phtalates et de phénols ont été relevées chez les nourrissons hospitalisés, en particulier chez les prématurés et ceux nécessitant des actes lourds.

Le premier rapport concernant l'exposition de nourrissons aux perturbateurs endocriniens date de 2004 et rapporte des concentrations urinaires en mono-éthyl-hexyl-phtalate (MEHP), mono-éthyl-hydroxy-hexyl-phtalate (MEHHP) et mono-éthyl-oxo-hexyl-phtalate (MEOHP) de 100 µg/g, 2 003 µg/g, et 1 617 µg/g respectivement. Cela équivaut à des concentrations 26 fois supérieures aux valeurs moyennes de la population pédiatrique américaine (124).

L'utilisation de procédures à haut risque pour une exposition aux phtalates (telle qu'une voie veineuse ombilicale permanente, intubation endotrachéale, hyperalimentation intraveineuse par voie veineuse centrale ou une sonde d'alimentation permanente) peut multiplier les concentrations urinaires de MEHHP par un facteur 14, et 13 pour le MEOHP (125).

Les nourrissons prématurés sont particulièrement exposés, avec des concentrations urinaires de DEHP jusqu'à 18 933 µg/g de créatinine (126, 127). Les dispositifs médicaux tels que les incubateurs, les tubes endotrachéaux, les tubes orogastriques et les tubes nasogastriques sont les principaux contributeurs à cette exposition. De plus, un faible poids à la naissance est associé à une exposition accrue. Le pic de concentration survient approximativement à 4 semaines post-admission (128). Une étude a également suggéré une corrélation entre l'exposition précoce aux dispositifs médicaux et des altérations des performances cognitives, motrices et comportementales chez les nourrissons (127)

Dans une étude prospective menée sur 33 nouveau-nés prématurés admis en unité de soins intensifs l'indice de risque lié aux phtalates était 10 fois plus élevé pendant le séjour hospitalier (*Hazard Index=45*) par rapport à l'admission initiale (129). Il est estimé qu'environ 95% de nouveau-nés en unités de soins intensifs présentent une exposition à risque élevé lié aux phtalates.

Quant aux phénols, le BPA, le méthyl parabène et le propyl parabène étaient également élevées chez les prématurés en unités de soins intensifs. La pose de canules nasales, de tubes nasogastriques et l'utilisation de machines de ventilation spontanée en pression positive continue étaient les principaux facteurs contribuant à l'exposition au BPA (130).

3.2.2. La circulation extracorporelle

La circulation extracorporelle est un procédé essentiellement utilisé dans le domaine de la chirurgie cardiaque lorsqu'il est nécessaire d'opérer sur un cœur immobile. Plus précisément, ce processus implique la mise en place de canules au niveau de l'oreillette droite, permettant ainsi au sang désoxygéné d'être acheminé vers des tuyaux reliés à un oxygénateur. Ce dispositif se charge de filtrer le dioxyde de carbone et d'oxygéner le sang. Par la suite, une pompe est utilisée pour propulser le sang vers l'artère fémorale. L'intérieur des tubes est généralement recouvert d'agents anticoagulants tels que l'héparine ou des phospholipides. Une fois le processus de circulation extracorporelle entamé, la respiration est interrompue et le cœur est placé en état de cardioplégie.

3.2.2.1. Études de migration

Quatre études ont été réalisées pour évaluer la migration des perturbateurs endocriniens à partir des circuits de CEC dans divers échantillons (131-134). Parmi elles, deux études ont utilisé du sang de mouton (132, 134), une a opté pour une solution eau/éthanol (50/50) (133), tandis qu'une autre a préféré une solution chloroforme/éthanol (131).

Parmi les perturbateurs endocriniens, seul le DEHP a été mesuré. Une étude a démontré que le DEHP est le plastifiant prédominant dans les circuits de CEC, en raison des défis liés à son remplacement sans en compromettre leur fonctionnalité (131). Les taux de migration

variaient de 472 à 3 115 µg/L/h, avec une augmentation significative dans les premières heures, avant de se stabiliser progressivement.

En outre, l'anticoagulation des tuyaux des circuits de circulation extracorporelle influence la migration des plastifiants. La présence de phospholipides sur la paroi interne des tuyaux a été associée à une augmentation de la migration de DEHP comparé aux tuyau avec héparine ou sans anticoagulants (134).

Il est estimé qu'un nourrisson de 5 kg subissant une circulation extracorporelle de 6 heures, subit une exposition de 1 210 µg/kg, soit 52 fois la dose journalière tolérable établie par l'EFSA (132, 134).

Tableau 5. Récapitulatif des études de migration des perturbateurs endocriniens dans les circuits de CEC

Auteur	Année	Solvant	Perturbateur endocrinien	Temps de migration	Témoin	Essai
Eckert (132)	2016	Sang de mouton	DEHP	24h	< LD	71,610 µg/L
			MEHP		< LD	2250 µg/L
Fernandez-Canal (133)	2018	Eau/Éthanol (50/50)	DEHP	6 jours	14.3 mg/L	68.1 mg/L
Munch (134)	2018	Sang de mouton	DEHP	24h	5.4 µmol/L	201.8 µmol/L

3.2.2.2. Études d'exposition humaine

Sept études ont examiné l'exposition humaine à certains perturbateurs endocriniens à la suite d'une CEC (135-141). Trois de ces études ont été réalisées sur des adultes (138-140), et trois sur des nouveau-nés (135-137). Le nombre de participants variait de 12 à 35 sujets.

Les premières données disponibles concernent le relargage de perturbateurs endocriniens provenant des dispositifs de CEC, issues d'autopsies de nourrissons ayant subi une CEC. Ces autopsies ont révélé des concentrations élevées de DEHP dans le foie, le cœur, les testicules

et le système nerveux central, avec une exposition quotidienne estimée allant jusqu'à 14 mg/kg/jour (141).

D'une manière générale, les phtalates et les organophosphorés ont été détectés. Parmi les phtalates, les métabolites du DnBP, du BBzP, du DEHP et du DiDP ont été détectés. En ce qui concerne les dispositifs médicaux utilisés, tous présentaient des concentrations en DEHP supérieures aux normes imposées par le règlement REACH (0.1%).

Quant aux conséquences d'une telle exposition, des autopsies ont révélé une hémolyse, une survie réduite, une dilatation cardiaque plus importante, une fonction cardiaque réduite et une infiltration accrue de neutrophiles, de monocytes et de macrophages, suggérant ainsi une récupération altérée. A l'inverse, aucune altération de la fonction hépatique ou du lipidogramme n'a été détectée (136). De plus, les adolescents ayant subi une CEC à la naissance n'ont présenté aucune altération de la maturité sexuelle ou des fonctions endocriniennes (137)

Tableau 11. Récapitulatif des études d'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens à la suite d'une CEC

Auteur	Année	Population	Échantillon	Perturbateur endocrinien	Contrôle	Après exposition
Shneider (135)	1990	N=29	Sang	DEHP	-	46.24 µg/ml
Karle (136)	1997	N=16	Sang	DEHP	0 mg/kg	1,2 mg/kg
Huygh (138)	2015	N=35	Urine	BPA	11,2 µg/L	1.3 µg/L
				MECPPP	65.6 µg/L	7350 µg/L
				MEHHP	62.4 µg/L	5702 µg/L
				MEOHP	29.7 µg/L	2603 µg/L
				BCIPP	<LD	<LD
Bastiaensen (139)	2019	N=24	Urine	BCIPHIPP	1,52 ng/ml	1,06 ng/ml
				4-OH-DPHP	<LD	<LD
				DPHP	1,04 ng/ml	2,67 ng/ml
				4-OH-TPHP	<LD	0,49 ng/ml
				3-OH-TPHP	<LD	<LD
				DNBP	<LD	<LD

				BDCIPP	0,46 ng/ml	<LD
				TCEP	0,04 ng/ml	0,02
				5-OH-EHDPHP	0,01 ng/ml	0,018 ng/ml
				EHPHP	0,47 ng/ml	1,02 ng/ml
				BBOEHEP	0,03 ng/ml	<LD
				BBOEP	<LD	<LD
				3-OH-TBOEP	<LD	<LD
				MBzP	2.4 µg/g	7939 µg/g
				MCHP	0.004 µg/g	0.003 µg/g
				MEHP	1.2 µg/g	1700 µg/g
				MEHHP	7.8 µg/g	11608 µg/g
				MEOHP	5.6 µg/g	9424 µg/g
				MECPP	9.6 µg/g	11781 µg/g
				MCMHP	2.9 µg/g	1757 µg/g
				ΣDEHP	21.9 µg/g	35789 µg/g
				MEP	57 µg/g	24.4 µg/g
				MiBP	7.1 µg/g	5.6 µg/g
				OH-MiBP	4.1 µg/g	1.9 µg/g
				ΣDiBP	11.2 µg/g	2 µg/g
Shang (140)	2019	N=12	Urine	MCiNP	0.5 µg/g	56.7 µg/g
				MHiDP	0.16 µg/g	46.3 µg/g
				MOiDP	0.2 µg/g	3.4 µg/g
				ΣDiDP	0.95 µg/g	66.5 µg/g
				MiNP	0.67 µg/g	0.04 µg/g
				MHiNP	1.96 µg/g	0.1 µg/g
				MCiOP	2.9 µg/g	2.4 µg/g
				ΣDiNP	5.7 µg/g	4.2 µg/g
				MMP	0.96 µg/g	2.7 µg/g
				MHBP	0.95 µg/g	61.5 µg/g
				MnBP	8.6 µg/g	529 µg/g
				ΣDnBP	9 µg/g	603 µg/g
				MnOP	0.08 µg/g	0.13 µg/g

3.2.3. L'hémodialyse et l'hémofiltration

L'hémodialyse et l'hémofiltration sont deux procédures médicales essentielles utilisées pour le traitement de patients souffrant d'insuffisance rénale. Le processus commence par l'insertion d'un accès vasculaire, généralement un cathéter ou une fistule artérioveineuse, qui permet le flux sanguin continu vers le dialyseur. Une fois que l'accès est établi, le sang du patient est acheminé vers le dialyseur, où le traitement se déroule.

Le dialyseur est composé de milliers de fibres creuses et perméables. À l'intérieur de cet appareil, le sang circule dans une direction spécifique, tandis qu'une solution de dialyse, appelée dialysat, circule en sens inverse à l'extérieur des fibres. La conception de ce système permet un échange sélectif de substances indésirables entre le sang et le dialysat grâce à la membrane semi-perméable des fibres. En parallèle, l'hémodialyse utilise un mécanisme appelé ultrafiltration pour éliminer l'excès de liquide du corps du patient. En appliquant une pression négative sur le dialysat, l'eau est extraite du sang à travers la membrane, ce qui contribue à réduire le volume sanguin et soulageant ainsi la pression sur les organes internes.

En ce qui concerne l'hémofiltration, cette technique est également utilisée pour éliminer les déchets et l'excès de liquide du sang, mais elle diffère de l'hémodialyse par son mécanisme d'action. L'hémofiltration est un processus continu qui ne repose pas sur la diffusion pour le transfert des substances indésirables. Au lieu de cela, elle utilise la pression hydrostatique pour pousser le sang à travers une membrane poreuse, permettant ainsi la filtration des déchets et de l'eau. Les déchets et l'excès de liquide sont ensuite collectés dans un système de drainage et éliminés du corps.

3.2.3.1. Études de migration

Cinq études ont évalué la migration de perturbateurs endocriniens à partir de circuits d'hémodialyse ou hémofiltration (142-146). Deux études ont utilisé du sérum bovin (142, 144), une étude du sang humain (143), et deux études ont utilisé une solution eau/éthanol (50/50) pour évaluer la migration des perturbateurs endocriniens (145, 146).

Les perturbateurs endocriniens évalués étaient le DEHP et le BPA. Concernant le DEHP, les concentrations après hémodialyse variaient de 0,75 à 92,4 mg/L (142, 143). Environ 3 mg de

DEHP sont estimés être relargués dans le compartiment sanguin après la dialyse, ce qui équivaut à une exposition annuelle de 250 mg pour un patient dialysé deux fois par semaine (143).

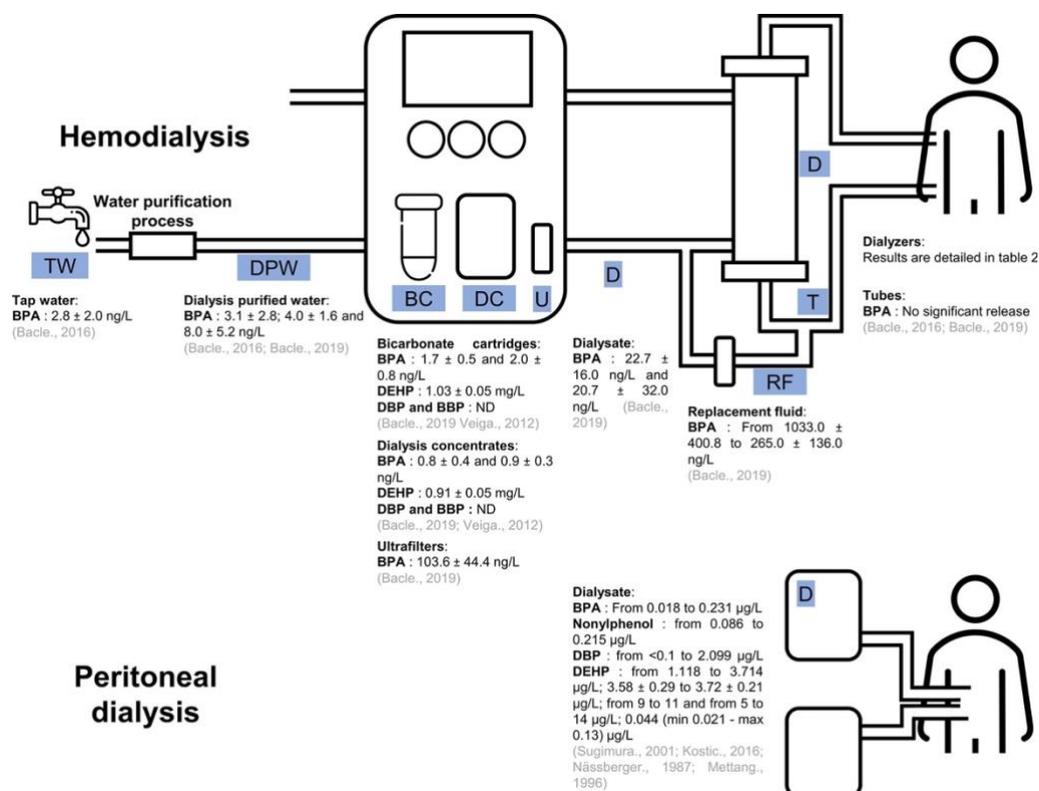


Figure 7. Perturbateurs endocriniens dans les fluides de dialyse (147)

Quant au BPA, les quantités relarguées par séance variaient entre 0,6 et 2 090 ng (144, 146). De plus, la composition du dialyseur et de la membrane semi-perméable influence la migration du BPA. Les dialyseurs avec des membranes en polysulfone entraînant les taux de relargage les plus élevés, tandis que ceux avec une membrane en polyéthersulfone avaient les relargages les plus faibles (146). À noter également que l'eau utilisée pour l'hémodialyse est également une source de BPA, et que le procédé d'ultra-purification ne permet pas de diminuer les concentrations de BPA (145). À l'inverse, aucune libération n'a été détectée à partir des tubes en PVC reliant le dialyseur au dialysat et au compartiment sanguin. Il est surprenant de constater que des concentrations détectables de BPA ont été relevées dans des dialyseurs certifiés comme étant sans BPA (146).

Pour un patient de 60 kg dialysé 6 fois par semaine avec 150 litres de fluide dialysé par séance, l'exposition quotidienne est estimée à 140 ng/kg/j, restant ainsi en dessous de la dose

orale journalière maximale établie par l'EFSA (145). Cependant, il est important de noter que le BPA, étant directement introduit dans la circulation systémique, entraîne une exposition considérée comme environ 100 fois supérieure à celle d'une exposition orale. Concernant l'hémodialyse, une séance de remplacement de fluide de 20 L entraînerait une exposition quotidienne de 112 ng/kg/j (146).

Tableau 12. Récapitulatif des études de migration des perturbateurs endocriniens dans les circuits d'hémodialyse et d'hémodilution

Auteur	Année	Solvant	DM	Perturbateur endocrinien	Temps de migration	Essai
Jaeger (142)	1976	Sérum bovin	Hémodialyse	DEHP	8h	92.4 mg/L
Lewis (143)	1978	Sang humain	Hémodialyse	DEHP	5h	751 µg/L
Haishima (144)	2000	Sérum bovin	Hémodialyse	BPA libre	16h	2,090 ng
Bacle (145)	2016	Eau/Éthanol (50/50)	Hémodialyse	BPA libre	3h	3.1 ng/L
Bacle (146)	2019	Eau/Éthanol (50/50)	Hémodilution	BPA libre	3h	0.6-38.5 ng

3.2.3.2. Études d'exposition humaine

Au total, 8 études ont évalué l'exposition aux perturbateurs endocriniens à la suite d'une hémodilution ou une hémodialyse (Tableau 8) (139, 148-154). Parmi elles, 2 études ont été réalisées sur une population pédiatrique (153, 154), et 6 études sur une population adulte (148) (139, 149-152). Le nombre de patients inclus dans ces études variait entre 4 et 117 sujets, avec une médiane de 13 sujets par étude.

Les perturbateurs endocriniens évalués comprenaient le DEHP, le BPA et les retardateurs de flamme organophosphorés. En ce qui concerne le DEHP, les quantités libérées du circuit d'hémodialyse dans le compartiment sanguin variaient entre 55 et 360 mg (149, 151). Cela équivaut, pour un patient moyen subissant trois séances de 4 heures par semaine, à une exposition annuelle variant entre 3,7 et 56 g de DEHP, soit inférieure aux données des études

de migration (149). Il est important de noter que le DEHP étant un composé lipophile, sa migration est augmentée en cas d'hypertriglycémie ou d'hypercholestérolémie (150).

Comparativement au DEHP, le BPA présente une migration plus faible. Les concentrations de BPA total (libre + conjugué) dans le plasma variaient entre 0,2 et 522,2 µg par gramme de créatinine (152, 153), avec une migration plus prononcée observée lors de l'hémodialyse par rapport à l'hémodialyse (153). Des concentrations en BPA libre jusqu'à 4 fois plus élevées ont été relevées chez les patients recevant une hémodialyse par rapport à ceux qui n'ont pas reçu ce traitement (154). Par ailleurs, la migration du BPA dépend du procédé de stérilisation utilisé, avec une stérilisation par autoclave entraînant une migration 2 à 5 fois plus élevée que celle des dialyseurs stérilisés par rayons X (152).

En ce qui concerne les retardateurs de flamme organophosphorés, les métabolites urinaires du TCIPP et du TDCIPP étaient significativement plus élevés chez les patients recevant une hémodialyse par rapport aux patients non exposés (139).

Tableau 13. Récapitulatif des études d'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens à la suite d'une hémodialyse ou hémodialyse.

Auteur	Année	DM	Échantillon	Perturbateur endocrinien	Contrôle	Après exposition
Gibson (148)	1976	Hémodialyse	Sang	DEHP	-	80 mg
Pollack (149)	2001	Hémodialyse	Sang	DEHP	<LD	23.8-360 mg
Faouzi (150)	1999	Hémodialyse	Sang	DEHP	<LD	75.26 mg
Kambia (151)	2001	Hémodialyse	Sang	DEHP	<LD	55-166.21 mg
Shintani (152)	2001	Hémodialyse	Sang	BPA total	-	0.2-0.7 µg/L
Bastiaensen (139)	2019	Hémodialyse	Urine	BCIPHIPP	1,09 ng/ml	8,35 ng/ml
				4-OH-DPHP	<LD	<LD
				DPHP	1,14 ng/ml	0,98 ng/ml

				4-OH-TPHP	<LD	<LD
				3-OH-TPHP	<LD	<LD
				DNBP	<LD	<LD
				BDCIPP	0.43 ng/ml	11.48 ng/ml
				TCEP	0.04	<LD
				5-OH- EHDPHP	0.03 ng/ml	0.02 ng/ml
				EHPHP	0.98 ng/ml	1.04 ng/ml
				BBOEHEP	<LD	0.1 ng/ml
				BBOEP	<LD	<LD
				3-OH- TBOEP	<LD	<LD
					110.8	225.8
					$\mu\text{g/g}$	$\mu\text{g/g}$
Ayar (153)	2021	Hémodialyse	Urine	BPA total	106.5	522.2
		Hémofiltration			$\mu\text{g/g}$	$\mu\text{g/g}$
Ayar (154)	2022	Hémodialyse	Urine	BPA libre	14,9 $\mu\text{g/g}$	64,3 $\mu\text{g/g}$

Les études portant sur l'exposition aux perturbateurs endocriniens via les circuits d'hémodialyse et d'hémofiltration mettent donc en évidence l'importance de ce sujet en raison de son impact potentiel sur la santé des patients sous traitement de dialyse. Les résultats de ces études présentent toutefois une variabilité significative quant aux concentrations de perturbateurs endocriniens libérées dans le sang après les séances de dialyse. Bien que la migration de ces substances puisse être notable, les concentrations demeurent généralement en dessous des seuils réglementaires établis. Néanmoins, il convient de prendre en compte l'exposition cumulée sur le long terme, notamment pour les patients subissant fréquemment ces procédures de dialyse.

3.2.4. Dispositifs médicaux pour usage intraveineux

3.2.4.1. Études de migration

Un total de neuf études s'est penché sur la question de la migration des perturbateurs endocriniens à partir de dispositifs médicaux pour usage intraveineux (155-164). Parmi ces dispositifs évalués, ce sont essentiellement les kits de perfusion, englobant poches, tubulures et robinets, qui ont principalement été évalués (Tableau 14). Étant donné la gamme variable de lipophilie caractérisant les perturbateurs endocriniens, il est important de considérer le contenu de ces dispositifs médicaux. Parmi les liquides en contact, les solutions de glucose, le sérum physiologique (NaCl 0,9 %) ainsi que les émulsions employées en nutrition parentérale.

Ces études ont identifié un ensemble de perturbateurs endocriniens, parmi lesquels figurent en particulier des phtalates tels que le DEP, le DnBP et le DEHP, ainsi que des phénols comme le BPA. Par ailleurs, on a également pu détecter des composés tels que le nonylphénol, le méthylparabène, l'éthylparabène et le propylparabène.

Concernant la nutrition parentérale, des quantités importantes de DEHP sont libérées dans les émulsions lipidiques de façon dépendant du temps de perfusion (164). En revanche, l'augmentation du débit de perfusion conduit à une réduction de la migration du DEHP. Les taux accrus de lipides entraînent une libération plus prononcée de DEHP (162). Au bout de 24 heures de contact, environ 1,30 % de la masse totale de PVC des tubes de sortie migre dans les émulsions destinées à la nutrition parentérale (155).

De manière étonnante, il convient de noter que même dans les kits pour perfusion étiquetés comme "sans DEHP", ce perturbateur a été fréquemment repéré à des niveaux excédant la limite de 0,1 % imposée par la réglementation REACH, même si les concentrations demeurent relativement modestes (160). Par ailleurs, des taux de migration de 0,6 à 0,8 % de BPA ont été relevés à partir de robinets à trois voies, dépassant ainsi le seuil de 5 ppm (161).

Toutefois, il est réconfortant de souligner que les concentrations de nonylphénol et de DEHP détectées dans les kits pour perfusion ne manifestaient pas d'activité anti-estrogénique significative (159).

Tableau 14. Récapitulatif des études de migration des perturbateurs endocriniens dans les dispositifs médicaux pour usage intraveineux.

Auteur	Année	DM	Contenant	Solvant	Perturbateur endocrinien	Essai
Faouzi (156)	1999	Poches pour perfusion	Solution quinine/ Dextrose 5%	Acétonitrile- triéthylamine (90/10)	DEHP	20,35-21 µg/ml
Hanawa (157)	2000	Tubulures pour perfusion	Eau distillée	Acétonitrile/ Méthanol/H ₂ O (60/100/25)	DEHP	50-900 µg
			NaCl 0,09%			20-45 µg
			Glucose 50%	20-100 µg		
Kambia (158)	2001	Poches pour perfusion	Émulsion pour nutrition parentérale	Acétonitrile/H ₂ O (88/12)	DEHP	0,2-0,7 mg
Inoue (159)	2002	Poches pour perfusion	-	Cyclohexane/2- propanol (50/50)	DEHP	7,9-17,9% m/m
					Nonyl Phénol	<20 µg/g-996 µg/g
Gimeno (161)	2015	Robinet à trois voies	-	Tétrahydrofurane	BPA	0.71% m/m
					BPB	< LD
Faessler (162)	2017	Poches pour perfusion	Solution pour nutrition parentérale	Tétrahydrofurane	DEHP	43,7-47,6 µg/ml
Gosetti (163)	2018	Kits de prélèvement sanguin, seringues, tubes micro capillaires,	NaCl 0,09%	Acétonitrile/ Méthanol (70/30)	Benzyl parabène	ND
					BPA	<LD
					BPS	3,4-7,4 pg/ml
					Butyl parabène	13,1-18,4 pg/ml
					DnBP	0,098 pg/ml

		cathéters			DEHP	ND
		veineux			DEP	<LD-93 pg/ml
					Éthyl parabène	<LD - 135 pg/ml
					PFOSA	ND
					Méthyl parabène	32,3-531 pg/ml
					4-nonyl phénol	ND
					4-t-octyl phénol	ND
					PFBS	ND
					PFDS	ND
					PFHpA	ND
					PFHxS	ND
					PFOA	ND
					PFODA	ND
					PFOSA	ND
					PFPeA	ND
					PFTeDA	ND
					PFTrDA	ND
					Propyl parabène	<LD- 52,4 pg/ml
					Triclosan	ND
					DMP	2,4 ng/ml
					DEP	26,4 ng/ml
					DnBP	23,4 ng/ml
					DPP	20,3 ng/ml
					BBzP	4,1 ng/ml
					DEHP	642 ng/ml
					DiNP	17,9 ng/ml
					DiDP	0,4 ng/ml
Panneel (164)	2023	Poches pour perfusion	Émulsions pour nutrition parentérale	Acétate d'éthyle/hexane (50/50)		

3.2.4.2. Études d'exposition humaine

Cinq études ont été menées dans le but d'évaluer l'exposition aux perturbateurs endocriniens après une exposition aux dispositifs médicaux destinés à un usage intraveineux (165-169). Ces dispositifs comprenaient des poches de perfusion ainsi que des cathéters, avec pour contenu des produits sanguins labiles tels que des unités de sang destinées à la transfusion (165-167), des plaquettes utilisées pour la thrombaphérèse (168), et des érythrocytes employés dans le cadre d'érythrocytaphérèse (169).

Ces études ont principalement ciblé le DEHP parmi les perturbateurs endocriniens évalués. Les résultats convergent tous vers une augmentation significative des niveaux sanguins de DEHP immédiatement après la transfusion. Les concentrations de DEHP mesurées dans les poches de sang ont oscillé entre 38,8 et 84,9 pg/ml, correspondant à une exposition variant de 1,7 à 4,2 mg/kg/jour pour le DEHP, et de 0,2 à 0,7 mg/kg/jour pour son métabolite, le MEHP (166).

L'impact du processus conventionnel de réchauffement avant la transfusion sur les concentrations de DEHP a été particulièrement marqué dans le cas de l'érythrocytaphérèse (169). En effet, cette étude a démontré que cette étape contribuait à accroître les niveaux de DEHP.

Il est important de souligner que la durée de stockage des échantillons joue un rôle significatif dans l'augmentation des taux de DEHP détectés lors de la thrombaphérèse, où une concentration de 5,59 mg a été relevée après 5 jours de stockage. De plus, la méthode de conservation de la solution plaquettaire s'est avérée être un facteur déterminant dans la libération de DEHP à partir des poches. Après cinq jours de stockage, les poches contenant une solution additive plaquettaire affichaient des concentrations de DEHP 3,2 fois supérieures à celles conservées uniquement dans le plasma du donneur. Par contraste, le lavage préalable effectué avant la transfusion a réussi à réduire les concentrations de DEHP de manière significative, jusqu'à 82% (168).

Tableau 15. Récapitulatif des études d'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens provenant de dispositifs médicaux pour usage intraveineux

Auteur	Année	Population	Contenu	Échantillon	Perturbateur endocrinien	Contrôle	Après exposition
Hillman (165)	1975	N=30	Produits sanguins labiles	Tissu cardiaque	DEHP	< 0,07 µg/g	1,27 µg/g
Sjoberg (166)	1985	N=6	Produits sanguins labiles	Sang	DEHP	0,31 µg/ml	8,54 µg/ml
					MEHP	0,72 µg/ml	6,03 µg/ml
Plonait (167)	1993	N=16	Produits sanguins labiles	Sang	DEHP	< 1 µg/ml	15,31 µg/ml
Buchta (168)	2003	N=12	Plaquettes	Sang	DEHP	192 ng/ml	748 ng/ml
Gonullu (169)	2021	N=30	Érythrocytes	Sang	DEHP	1,21 µg/ml	4,27 µg/ml
				Sang	MEHP	1,12 µg/ml	2,64 µg/ml

3.2.5. Dispositifs médicaux pour usage respiratoire

3.2.5.1. Études de migration

Quatre études ont été réalisées pour évaluer la migration des perturbateurs endocriniens dans des dispositifs médicaux destinés à un usage respiratoire (170-173). Parmi ces études, seul le DEHP a été mesuré, tandis que le DiBP et le DnBP ont également été détectés, mais à de faibles concentrations.

Concernant les tubes endotrachéaux, les concentrations rapportées indiquent une exposition journalière de 0,03 mg/kg/jour, ce qui se situe en dessous des limites fixées par les autorités réglementaires (171).

Cependant, en évaluant différents dispositifs médicaux destinés à un usage respiratoire, il a été estimé que l'exposition journalière maximale due à ces dispositifs chez les nouveau-nés pourrait atteindre 10,2 mg/kg/jour, avec une médiane de 1,23 mg/kg/jour (173).

Tableau 16. Récapitulatif des études de migration des perturbateurs endocriniens dans les dispositifs médicaux pour usage respiratoires

Auteur	Année	Solvant	DM	Perturbateur endocrinien	Temps de migration	Témoin	Essai
Hill (170)	1997	Air	Tubes trachéaux	DEHP	-	-	4 - 10 µg/kg/j
Morton (171)	2012	Eau purifiée	Tubes trachéaux	DEHP	4.8 jours	<10 µg/L	149 µg/L
Wang (173)	2023	Eau/ Éthanol (50/50)	Divers	DEHP	1h	-	0.02-54.6 mg/j

3.2.5.2. Études d'exposition

Quatre études ont été menées pour évaluer l'exposition des êtres humains aux perturbateurs endocriniens suite à l'utilisation de dispositifs médicaux destinés à des fins respiratoires (153, 160, 174-176). Ces études ont porté sur diverses procédures, notamment l'intubation endotrachéale, la pose de canules nasales, les appareils à pression positive continue, ainsi que les méthodes de ventilation, qu'elles soient invasives ou non. Les perturbateurs endocriniens examinés se limitaient aux phtalates et au BPA, et les sujets de recherche étaient exclusivement des enfants et des nouveau-nés.

Une étude transversale a révélé qu'environ 70% des dispositifs médicaux en PVC étaient destinés à un usage respiratoire (160). Parmi ces dispositifs, tels que les tubes endotrachéaux, les canules nasales et les ventilateurs artificiels, le DEHP a été identifié comme le plastifiant le plus couramment utilisé (175). Les appareils à pression positive continue destinés aux nourrissons ont été identifiés comme étant les dispositifs médicaux exposant le plus au DEHP (176).

De plus, des niveaux élevés de DEHP ont été détectés dans le condensat provenant des tubes destinés à l'usage respiratoire (174). Par ailleurs, lors d'une autopsie néonatale, des concentrations élevées de DEHP ont été découvertes dans le tissu pulmonaire d'un nourrisson ayant été soumis à une ventilation artificielle (174).

Tableau 17. Récapitulatif des études d'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens provenant de dispositifs médicaux pour usage respiratoire

Auteur	Année	Population	Perturbateur endocrinien	Échantillon	DM	Contrôle	Après exposition
Roth (174)	1988	N=6	DEHP	Condensat	Tube nasotrachéaux	-	<1 - 4100 µg/ml
					Intubation endotrachéale	61.8 µg/g	162.8 µg/g
Ayar (153)	2021	N=116	BPA total	Urine	Trachéotomie	72.9 µg/g	120.9 µg/g
					Canule non-invasive	117.2 µg/g	110.9 µg/g
					Canule à oxygène	116.6 µg/g	108.7 µg/g
					Ventilation mécanique	-	6616 µg
Jenkins (176)	2021	N=12	DEHP	Urine	Pression positive continue	-	219 338 µg
					Ventilation non-invasive	-	127 µg
					Canules nasale à faible débit	-	4 µg
					Canules nasale à haut débit	-	69 µg

En conclusion, les études sur l'exposition aux perturbateurs endocriniens via les dispositifs médicaux destinés à un usage respiratoire mettent en évidence l'importance de ce sujet en raison de son impact potentiel sur la santé des patients, en particulier chez les nouveau-nés et les enfants. Les niveaux d'exposition variaient selon le dispositif médical utilisé, et bien que certaines concentrations soient en dessous des limites réglementaires, il convient de considérer l'exposition cumulative sur le long terme, surtout pour les patients fréquemment exposés à ces procédures respiratoires.

3.2.6. Dispositifs médicaux pour usage externe

3.2.6.1. Études de migration

Trois études ont été menées pour évaluer la migration de perturbateurs endocriniens à partir de dispositifs médicaux destinés à un usage externe (173, 177, 178). Parmi ces dispositifs médicaux évalués, on trouve les résines dentaires en méthacrylate, les masques chirurgicaux utilisés dans le cadre du COVID-19, ainsi que divers produits de premiers secours tels que sparadraps, pansements, solutions antiseptiques, gaze stérile et solution physiologique.

En ce qui concerne la migration du BPA à partir des résines dentaires en méthacrylate, des concentrations détectables ont été mesurées jusqu'à deux semaines après le début de l'utilisation (177). Quant aux masques pour le COVID-19, des phtalates ont été détectés dans 571 masques, la plupart étant présents dans au moins 50% des échantillons (178).

L'exposition quotidienne est estimée à varier entre 3,71 et 639 ng/kg/jour, avec une médiane de 33,8 ng/mg/jour, le DEHP représentant 39% de cette exposition. Cependant, les concentrations rapportées étaient significativement inférieures aux valeurs de référence relatives au risque cancérogène. En ce qui concerne les kits de premiers secours, le DnBP et le DEHP ont été détectés (173).

Tableau 18. Récapitulatif des études de migration des perturbateurs endocriniens dans les dispositifs médicaux pour usage externe

Auteur	Année	Solvant	DM	Temps de migration	Perturbateur endocrinien	Témoin	Essai
Becher (177)	2018	Méthanol	Résine dentaire en méthacrylate	2h ----- 2 semaines	BPA	2,7 ng/ml	22-87 ng/ml
						1,6 ng/ml	8,7-9,2 ng/ml
Xie (178)	2022	Dichlorométhane Acétate d'éthyle (50/50)	Masques chirurgicaux	4h	DMP	-	22,8 ng/g
					DEP	-	76,2 ng/g
					DiBP	-	401 ng/g
					DnBP	-	523 ng/g
					DMEP	-	9,4 ng/g
					DPP	-	47,4 ng/g
					DHxP	-	131 ng/g
					DEHP	-	1590 ng/g
					DPhP	-	93,3 ng/g
					DnOP	-	93,8 ng/g
Wang (173)	2023	Eau/Éthanol (50/50)	Soins pour premiers secours	1h	DnBP	-	10-1340 ng/kg/j
					DEHP	-	40-280 ng/kg/j

3.2.6.2. Études d'exposition humaine

Cinq études ont été menées pour évaluer l'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens dus à l'utilisation de dispositifs médicaux à des fins externes (179-183). Parmi celles-ci, seules les résines dentaires en méthacrylate ont été évaluées pour déterminer l'exposition au BPA. Trois études ont utilisé la salive comme échantillon de mesure, tandis que deux autres ont préféré l'urine.

Les concentrations mesurées ont montré des variations importantes, allant de 0,1 à 26,5 ng/ml. Il a été constaté que la migration du BPA est la plus élevée dans les heures qui suivent la pose de la résine dentaire. Toutefois, il convient de noter que les concentrations en BPA ne sont plus détectables deux semaines à six mois après la pose de la résine.

Tableau 19. Récapitulatif des études d'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens provenant de dispositifs médicaux pour usage externe

Auteur	Année	Population	DM	Perturbateur endocrinien	Échantillon	Contrôle	Après exposition
Arenholt-Bindslev (179)	1999	N=8	Résine dentaire en méthacrylate	BPA	Salive	-	<0,1-0,8 mg/l
Joskow (180)	2006	N=13	Résine dentaire en méthacrylate	BPA	Salive	0,30 ng/ml	26,5 ng/ml
					Urine	2,41 ng/ml	20,1 ng/ml
Kingman (181)	2012	N=172	Résine dentaire en méthacrylate	BPA	Salive	0,43 ng/ml	0,64 ng/ml
McKinney (182)	2014	N=1001	Résine dentaire en méthacrylate	BPA	Salive	3,54 ng/ml	4,34 ng/ml
Maserejian (183)	2016	N=91	Résine dentaire en méthacrylate	BPA	Urine	1,97 ng/ml	2,13 ng/ml

4. Discussion

La présence de perturbateurs endocriniens dans les dispositifs médicaux est un sujet qui remonte aux années 1970, lorsque les premières données ont commencé à émerger, notamment dans le contexte des produits sanguins labiles (165). Parmi les perturbateurs endocriniens détectés, les plastifiants tels que les phtalates et le BPA sont les plus fréquemment observés. De plus, des composés tels que les parabènes, le triclosan, les alkylphénols et les organophosphorés ont été identifiés. D'autre part, les perturbateurs endocriniens ont été détectés dans une vaste gamme de DM, allant des dispositifs de classe 1 aux dispositifs de classe 3.

Le cas des unités de soins intensifs néonataux est particulièrement préoccupant du fait de la vulnérabilité des patients qui s'y présentent (160). En effet, ces nourrissons sont fréquemment nés prématurément et peuvent présenter des troubles respiratoires, des anomalies congénitales, et disposent donc d'un métabolisme encore trop immature pour éliminer efficacement les substances exogènes. De plus, ces patients sont souvent exposés simultanément à plusieurs dispositifs médicaux, ce qui entraîne des doses quotidiennes bien supérieures aux normes établies par les autorités réglementaires. Par conséquent, il est légitime de soutenir que les dispositifs médicaux constituent la principale source d'exposition aux perturbateurs endocriniens au sein de cette population fragile.

Bien que les concentrations de perturbateurs endocriniens dans les dispositifs médicaux soient généralement relativement faibles et ne dépassent pas les doses quotidiennes établies par les autorités, les dispositifs médicaux pour CEC et hémodialyse ont été associées aux concentrations bien plus élevées de perturbateurs endocriniens. Cela est d'autant plus préoccupant concernant les patients dialysés recevant cette procédure plusieurs fois par semaine. De plus, ces patients souffrant d'insuffisance rénale terminale ont une plus faible capacité à éliminer les substances exogènes.

Toutefois, les dispositifs médicaux ont considérablement amélioré la médecine et sauvé de nombreuses vies. En tant que professionnel de santé, il est donc important de prendre du recul face à ces données et d'estimer le rapport bénéfice-risque. En effet, refuser une procédure potentiellement vitale en raison de la présence de perturbateurs endocriniens serait contraire au

code de déontologie, et à la morale éthique. Néanmoins, avoir conscience que cette exposition est potentiellement évitable est primordial.

Les pharmaciens ont donc un rôle central à jouer notamment dans les services hospitaliers d'achat. Par exemple, privilégier les dispositifs médicaux avec la mention « sans phtalates » ou « sans BPA » s'ils contiennent du PVC ou des matériaux en polycarbonate. Si l'état du patient le permet, privilégier une CEC avec anticoagulation à l'héparine à la place de phospholipides pour diminuer l'exposition au DEHP (134). Si possible, éviter les appareils de dialyse avec une membrane semi-perméable en polysulfone et s'orienter plutôt sur des membranes en polyéthersulfone pour diminuer l'exposition au BPA (146). Néanmoins ces mesures de précautions nécessitent une transparence totale des fournisseurs. D'autre part, les pharmaciens exerçant dans les services de stérilisation peuvent également jouer un rôle important. En effet, une méthode d'irradiation UV durant 25 jours sur des tubulures en PVC peut diminuer la migration de DEHP de 50%, possiblement par une modification de la structure en surface du matériau (184). Toutefois la faisabilité de cette méthode dans les services hospitaliers peut être remise en question.

Cependant, il convient de noter plusieurs limitations dans la recherche sur ce sujet. Les dispositifs médicaux varient considérablement en termes de matériaux, de conceptions et d'utilisations, ce qui entraîne des niveaux d'exposition variables aux perturbateurs endocriniens. De plus, les concentrations urinaires ou sanguines des perturbateurs endocriniens peuvent être multifactoriels, influencés par des facteurs génétiques, environnementaux et comportementaux. Certains métabolites ne représentent pas la quantité totale absorbée, ce qui peut sous-estimer l'exposition réelle. Par exemple, dans le cas du BPA, de nombreuses études n'ont mesuré que le BPA total (libre + conjugué), ignorant les quantités libérées par les dispositifs. Le faible nombre de patients inclus dans certaines études limite la généralisation de leurs résultats, et le lien de cause à effet reste difficile à établir.

Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si des produits de remplacement sont adéquats pour leur utilisation dans les dispositifs médicaux. Par exemple, les plastifiants alternatifs tels que le trioctyltrimellitate, ont démontré une plus faible migration et des essais in-vitro ont montré une plus faible activité oestrogénique et anti-androgénique comparés aux phtalates. Néanmoins, le DEHP a pour propriété de stabiliser les

membranes érythrocytaires, diminuant l'hémolyse, ce qui possède un avantage considérable lors des manipulations de produits sanguins labiles ou pour les hémodialyse et CEC.

De manière alarmante, certaines entreprises ont commercialisé des dispositifs médicaux comme étant « sans DEHP » ou « sans BPA » mais des concentrations mesurables de DEHP ou BPA ont été retrouvées, ce qui soulève des questions sur la conformité à la réglementation en vigueur.

La réglementation des perturbateurs endocriniens dans les dispositifs médicaux constitue un domaine complexe et en constante évolution, avec de nombreux défis à relever. Cependant, des progrès significatifs ont été accomplis dans ce domaine, bien que des améliorations supplémentaires restent nécessaires pour garantir une protection adéquate de la santé humaine.

L'exemple du BPA illustre clairement les défis auxquels sont confrontées les réglementations des perturbateurs endocriniens dans les dispositifs médicaux. Malgré des inquiétudes soulevées par la communauté universitaire, des études collaboratives établies par la FDA ont été entreprises pour déterminer si les méthodes d'évaluation des risques sont adéquates pour les perturbateurs endocriniens comme le BPA (185). Les résultats obtenus au sein de la FDA ont été contestés par des laboratoires académiques indépendants, démontrant que le BPA a des effets sur plusieurs organes, même à des niveaux considérés comme sûrs par la FDA. En parallèle l'Union Européenne a classifié le BPA comme un perturbateur endocrinien (186). Bien que la FDA continue d'affirmer que leurs résultats suggèrent que le BPA est sûr aux niveaux actuels d'exposition, le travail des partenaires universitaires montre que le BPA a des effets sur le cerveau, la prostate, les ovaires et d'autres organes à des niveaux actuellement considérés comme sûrs. Cette divergence d'opinion entre les agences gouvernementales américaines et les agences européennes souligne la nécessité d'une harmonisation internationale des critères d'identification des perturbateurs endocriniens.

Plusieurs propositions ont été développées par un consensus d'experts (187). Actuellement, il existe une disparité dans les définitions des perturbateurs endocriniens utilisées par différentes agences et secteurs. La plupart d'entre elles exigent la démonstration d'effets indésirables chez les modèles animaux pour qu'une substance soit considérée comme un perturbateur endocrinien. Cette hétérogénéité de critères pose des problèmes pour les

régulateurs et l'industrie. Il est impératif de parvenir à un consensus international sur une définition légale des perturbateurs endocriniens qui soit applicable dans tous les secteurs, sans nécessiter de preuves d'effets indésirables sur des organismes entiers.

Les réglementations actuelles se concentrent souvent sur des tests de perturbation endocrinienne oestrogénique, mais il est devenu évident que cela ne suffit pas à évaluer pleinement les risques liés aux perturbateurs endocriniens. Un plan d'évaluation en deux étapes pourrait être envisagé, incluant une première phase de dépistage pour évaluer tous les mécanismes liés aux récepteurs nucléaires et non nucléaires, ainsi que certains résultats fonctionnels. La deuxième étape pourrait impliquer des modèles de maladies diversifiés chez différentes espèces. Une telle approche plus exhaustive serait nécessaire pour évaluer de manière plus approfondie les perturbations potentielles de l'axe endocrinien et prioriser les tests sur des modèles animaux.

Les programmes de *biomonitoring* sont actuellement limités aux pays développés et surveillent au maximum quelques centaines de substances chimiques. Étendre ces programmes à d'autres pays qui n'ont pas les ressources nécessaires pour surveiller ces expositions est donc essentiel. De plus élargir les tests pour inclure un plus grand nombre de substances à haut risque permettrait une meilleure compréhension des expositions humaines aux perturbateurs endocriniens à l'échelle mondiale et contribuerait à la protection de la santé publique.

Actuellement, il existe peu d'exigences en matière de divulgation complète de la composition chimique des produits, en particulier dans le cas des dispositifs médicaux. Souvent, les fournisseurs de produits ne comprennent pas pleinement la chaîne de production chimique de leurs propres produits, ce qui crée des lacunes dans la surveillance et la réglementation. Exiger une divulgation complète de tous les constituants chimiques et des additifs utilisés dans tous les produits de consommation est donc impératif. Des sanctions claires doivent être prévues en cas de fourniture d'informations incorrectes.

Les coûts économiques liés aux expositions aux perturbateurs endocriniens ne sont actuellement pas pris en compte dans les analyses coût-bénéfice pertinentes. Il est crucial de pouvoir mettre en place des réglementations qui tiennent compte de ces coûts de morbidité liés aux perturbateurs endocriniens. Les agences de régulation doivent travailler en

collaboration pour inclure ces effets dans les estimations du fardeau mondial de la maladie. Cette inclusion permettrait de mieux appréhender les impacts sur la santé, les dépenses de santé, et les questions de justice environnementale liées aux inégalités d'exposition.

La création d'une agence internationale sous l'égide de l'OMS pour évaluer de manière transparente les perturbateurs endocriniens est une étape cruciale pour harmoniser la réglementation au niveau mondial. Un modèle similaire a été couronné de succès dans l'évaluation des agents cancérigènes, et une structure analogue pourrait être mise en place pour les perturbateurs endocriniens. Les déclarations de consensus émanant de cette agence internationale pourraient être utilisées par les organismes de régulation du monde entier pour limiter les expositions aux perturbateurs endocriniens et consolider les approches fondées sur les preuves.

Conclusion

En conclusion, les perturbateurs endocriniens sont des substances omniprésentes dans notre environnement et sont également présents dans les dispositifs médicaux, exposant ainsi la quasi-totalité de la population, en particulier les populations les plus vulnérables comme les nourrissons et les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, à des risques pour la santé. Malgré les efforts de réglementation, il subsiste des différences importantes entre les pays en ce qui concerne la réglementation des perturbateurs endocriniens et des dispositifs médicaux, mettant en exergue la nécessité d'une harmonisation internationale pour garantir une protection uniforme de la santé humaine. Les perturbateurs endocriniens ont été détectés dans la quasi-totalité des évaluations de dispositifs médicaux, avec en particulier la présence préoccupante de phtalates et de BPA.

Le rôle essentiel des pharmaciens hospitaliers dans la gestion de cette problématique ne peut être sous-estimé. Ils ont la capacité d'influencer les choix d'achats en privilégiant des DM exempts de perturbateurs endocriniens lorsque cela est possible, contribuant ainsi à atténuer l'exposition de leurs patients. De plus, les efforts conjoints des professionnels de la santé et des autorités réglementaires sont essentiels pour créer une prise de conscience mondiale et favoriser l'adoption de réglementations plus strictes et harmonisées.

Références bibliographiques

1. Multigner L, Kadhel P. Perturbateurs endocriniens, concepts et réalité. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*. 2008;69(5):710-7.
2. Schug TT, Janesick A, Blumberg B, Heindel JJ. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2011;127(3):204-15.
3. Chen Y, Yang J, Yao B, Zhi D, Luo L, Zhou Y. Endocrine disrupting chemicals in the environment: Environmental sources, biological effects, remediation techniques, and perspective. *Environmental Pollution*. 2022;310:119918.
4. Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2015;40(1):241-58.
5. International Programme on Chemical S. Global assessment on the state of the science of endocrine disruptors. Geneva: World Health Organization; 2002.
6. Tan H, Wang X, Hong H, Benfenati E, Giesy JP, Gini GC, et al. Structures of Endocrine-Disrupting Chemicals Determine Binding to and Activation of the Estrogen Receptor α and Androgen Receptor. *Environmental Science & Technology*. 2020;54(18):11424-33.
7. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*. 2009;30(4):293-342.
8. Crofton Kevin M, Craft Elena S, Hedge Joan M, Gennings C, Simmons Jane E, Carchman Richard A, et al. Thyroid-Hormone-Disrupting Chemicals: Evidence for Dose-Dependent Additivity or Synergism. *Environmental Health Perspectives*. 2005;113(11):1549-54.
9. Hill CE, Myers JP, Vandenberg LN. Nonmonotonic Dose-Response Curves Occur in Dose Ranges That Are Relevant to Regulatory Decision-Making. *Dose-Response*. 2018;16(3):1559325818798282.
10. Brehm E, Flaws JA. Transgenerational Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on Male and Female Reproduction. *Endocrinology*. 2019;160(6):1421-35.
11. Hauser R, Calafat AM. PHTHALATES AND HUMAN HEALTH. *Occupational and Environmental Medicine*. 2005;62(11):806.
12. Tsai W-T. Human Health Risk on Environmental Exposure to Bisphenol-A: A Review. *Journal of Environmental Science and Health, Part C*. 2006;24(2):225-55.
13. Nowak K, Ratajczak-Wrona W, Górska M, Jabłońska E. Parabens and their effects on the endocrine system. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2018;474:238-51.
14. McKinlay R, Plant JA, Bell JNB, Voulvoulis N. Endocrine disrupting pesticides: Implications for risk assessment. *Environment International*. 2008;34(2):168-83.

15. Legler J, Brouwer A. Are brominated flame retardants endocrine disruptors? *Environment International*. 2003;29(6):879-85.
16. Zhao J-y, Zhan Z-x, Lu M-j, Tao F-b, Wu D, Gao H. A systematic scoping review of epidemiological studies on the association between organophosphate flame retardants and neurotoxicity. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2022;243:113973.
17. Iavicoli I, Fontana L, Bergamaschi A. The Effects of Metals as Endocrine Disruptors. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*. 2009;12(3):206-23.
18. Nimrod AC, Benson WH. Environmental Estrogenic Effects of Alkylphenol Ethoxylates. *Critical Reviews in Toxicology*. 1996;26(3):335-64.
19. Zhang Y, Dong S, Wang H, Tao S, Kiyama R. Biological impact of environmental polycyclic aromatic hydrocarbons (ePAHs) as endocrine disruptors. *Environmental Pollution*. 2016;213:809-24.
20. Rickard BP, Rizvi I, Fenton SE. Per- and poly-fluoroalkyl substances (PFAS) and female reproductive outcomes: PFAS elimination, endocrine-mediated effects, and disease. *Toxicology*. 2022;465:153031.
21. Kogevinas M. Human health effects of dioxins: cancer, reproductive and endocrine system effects. *APMIS*. 2001;109(S103):S223-S32.
22. Règlement (CE) no 1272/2008 — Classification, emballage et étiquetage des substances et des mélanges, 1272/2008 (2008).
23. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation dleedt. AVIS de l'ANSES relatif à «la définition de critères scientifiques définissant les perturbateurs endocriniens». 2016. p. 11.
24. Valentino R, D'Esposito V, Ariemma F, Cimmino I, Beguinot F, Formisano P. Bisphenol A environmental exposure and the detrimental effects on human metabolic health: is it necessary to revise the risk assessment in vulnerable population? *Journal of Endocrinological Investigation*. 2016;39(3):259-63.
25. Niehs. Endocrine Disruptors: NIEHS; 2023 [Available from: <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/index.cfm>. Accessed:16/03/2023.
26. Endocrine.org. Endocrine-Disrupting Chemicals (EDCs) 2023 [Available from: <https://www.endocrine.org/patient-engagement/endocrine-library/edcs>. Accessed:16/03/2023.
27. Peijnenburg WJGM. Phthalates. In: Jørgensen SE, Fath BD, editors. *Encyclopedia of Ecology*. Oxford: Academic Press; 2008. p. 2733-8.
28. Giuliani A, Zuccarini M, Cichelli A, Khan H, Reale M. Critical Review on the Presence of Phthalates in Food and Evidence of Their Biological Impact. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2020; 17(16).
29. Sharman M, Read WA, Castle L, Gilbert J. Levels of di-(2-ethylhexyl)phthalate and total phthalate esters in milk, cream, butter and cheese. *Food Additives & Contaminants*. 1994;11(3):375-85.

30. Sakhi AK, Lillegaard ITL, Voorspoels S, Carlsen MH, Løken EB, Brantsæter AL, et al. Concentrations of phthalates and bisphenol A in Norwegian foods and beverages and estimated dietary exposure in adults. *Environment International*. 2014;73:259-69.
31. Cheng Z, Nie X-P, Wang H-S, Wong M-H. Risk assessments of human exposure to bioaccessible phthalate esters through market fish consumption. *Environment International*. 2013;57-58:75-80.
32. Nanni N, Fiselier K, Grob K, Di Pasquale M, Fabrizi L, Aureli P, et al. Contamination of vegetable oils marketed in Italy by phthalic acid esters. *Food Control*. 2011;22(2):209-14.
33. Commission E. Commission Directive 2007/19/EC of 30 March 2007 amending Directive 2002/72/EC relating to plastic materials and articles intended to come into contact with food and Council Directive 85/572/EEC laying down the list of simulants to be used for testing migration of constituents of plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs 2007 [Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32007L0019>]. Accessed:19/03/2023.
34. Buckley JP, Kim H, Wong E, Rebholz CM. Ultra-processed food consumption and exposure to phthalates and bisphenols in the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2013–2014. *Environment International*. 2019;131:105057.
35. Wise A, O'Brien K, Woodruff T. Are Oral Contraceptives a Significant Contributor to the Estrogenicity of Drinking Water? *Environmental Science & Technology*. 2011;45(1):51-60.
36. Caldwell Daniel J, Mastrocco F, Nowak E, Johnston J, Yekel H, Pfeiffer D, et al. An Assessment of Potential Exposure and Risk from Estrogens in Drinking Water. *Environmental Health Perspectives*. 2010;118(3):338-44.
37. Nicolopoulou-Stamati P, Hens L, Sasco AJ. Cosmetics as endocrine disruptors: are they a health risk? *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2015;16(4):373-83.
38. RÈGLEMENT (CE) No 1223/2009 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, (2009).
39. English K, Healy B, Jagals P, Sly PD. Assessing exposure of young children to common endocrine-disrupting chemicals in the home environment: a review and commentary of the questionnaire-based approach. 2015;30(1):25-49.
40. Brock JW, Caudill SP, Silva MJ, Needham LL, Hilborn ED. Phthalate Monoesters Levels in the Urine of Young Children. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 2002;68(3):309-14.
41. Horton MK, Bousleiman S, Jones R, Sjodin A, Liu X, Whyatt R, et al. Predictors of serum concentrations of polybrominated flame retardants among healthy pregnant women in an urban environment: a cross-sectional study. *Environmental Health*. 2013;12(1):23.
42. Stapleton HM, Dodder NG, Offenbergh JH, Schantz MM, Wise SA. Polybrominated Diphenyl Ethers in House Dust and Clothes Dryer Lint. *Environmental Science & Technology*. 2005;39(4):925-31.

43. Hauser R, Duty S, Godfrey-Bailey L, Calafat Antonia M. Medications as a source of human exposure to phthalates. *Environmental Health Perspectives*. 2004;112(6):751-3.
44. Hernández-Díaz S, Mitchell Allen A, Kelley Katherine E, Calafat Antonia M, Hauser R. Medications as a Potential Source of Exposure to Phthalates in the U.S. Population. *Environmental Health Perspectives*. 2009;117(2):185-9.
45. Kelley Katherine E, Hernández-Díaz S, Chaplin Erica L, Hauser R, Mitchell Allen A. Identification of Phthalates in Medications and Dietary Supplement Formulations in the United States and Canada. *Environmental Health Perspectives*. 2012;120(3):379-84.
46. Hernández-Díaz S, Su Y-C, Mitchell AA, Kelley KE, Calafat AM, Hauser R. Medications as a potential source of exposure to phthalates among women of childbearing age. *Reproductive Toxicology*. 2013;37:1-5.
47. Broe A, Ennis ZN, Pottegård A, Hallas J, Ahern T, Damkier P. Population Exposure to Phthalate-containing Drugs. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2017;121(3):153-8.
48. WHO. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241505031>].
49. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Jolles M, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. *Human Reproduction Update*. 2023;29(2):157-76.
50. Duty SM, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, Chen Z, et al. Phthalate Exposure and Human Semen Parameters. *Epidemiology*. 2003;14(3).
51. Dallinga JW, Moonen EJC, Dumoulin JCM, Evers JLH, Geraedts JPM, Kleinjans JCS. Decreased human semen quality and organochlorine compounds in blood. *Human Reproduction*. 2002;17(8):1973-9.
52. Meeker John D, Ryan L, Barr Dana B, Herrick Robert F, Bennett Deborah H, Bravo R, et al. The Relationship of Urinary Metabolites of Carbaryl/Naphthalene and Chlorpyrifos with Human Semen Quality. *Environmental Health Perspectives*. 2004;112(17):1665-70.
53. Gaspari L, Paris F, Soyer-Gobillard MO, Kalfa N, Sultan C, Hamamah S. Perturbateurs endocriniens environnementaux et fertilité. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 2022;50(5):402-8.
54. Barthold Julia S, González R. The Epidemiology of Congenital Cryptorchidism, Testicular Ascent and Orchiopexy. *Journal of Urology*. 2003;170(6):2396-401.
55. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM, et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *The Lancet*. 2004;363(9417):1264-9.
56. Bonde JP, Flachs EM, Rimborg S, Glazer CH, Giwercman A, Ramlau-Hansen CH, et al. The epidemiologic evidence linking prenatal and postnatal exposure to endocrine disrupting

chemicals with male reproductive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2016;23(1):104-25.

57. Swan Shanna H, Main Katharina M, Liu F, Stewart Sara L, Kruse Robin L, Calafat Antonia M, et al. Decrease in Anogenital Distance among Male Infants with Prenatal Phthalate Exposure. *Environmental Health Perspectives*. 2005;113(8):1056-61.

58. Amir S, Shah ST, Mamoulakis C, Docea AO, Kalantzi O-I, Zachariou A, et al. Endocrine Disruptors Acting on Estrogen and Androgen Pathways Cause Reproductive Disorders through Multiple Mechanisms: A Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2021; 18(4).

59. Nicolopoulou-Stamati P, Pitsos MA. The impact of endocrine disruptors on the female reproductive system. *Human Reproduction Update*. 2001;7(3):323-30.

60. Pocar P, Brevini TA, Fischer B, Gandolfi F. The impact of endocrine disruptors on oocyte competence. *Reproduction*. 2003;125(3):313-25.

61. Borghese B, Santulli P, Marcellin L, Chapron C. [Definition, description, clinicopathological features, pathogenesis and natural history of endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(3):156-67.

62. Wieczorek K, Szczęśna D, Jurewicz J. Environmental Exposure to Non-Persistent Endocrine Disrupting Chemicals and Endometriosis: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2022; 19(9).

63. Sirohi D, Al Ramadhani R, Knibbs LD. Environmental exposures to endocrine disrupting chemicals (EDCs) and their role in endometriosis: a systematic literature review. 2021;36(1):101-15.

64. Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE. Diethylstilbestrol Revisited: A Review of the Long-Term Health Effects. *Annals of Internal Medicine*. 1995;122(10):778-88.

65. Swan SH. Intrauterine exposure to diethylstilbestrol: Long-term effects in humans. *APMIS*. 2000;108(12):793-804.

66. Jefferies JA, Robboy SJ, O'Brien PC, Bergstralh EJ, Labarthe DR, Barnes AB, et al. Structural anomalies of the cervix and vagina in women enrolled in the Diethylstilbestrol Adenosis (DESAD) Project. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1984;148(1):59-66.

67. Niziński P, Błażewicz A, Kończyk J, Michalski R. Perchlorate – properties, toxicity and human health effects: an updated review. 2021;36(2):199-222.

68. Greer Monte A, Goodman G, Pleus Richard C, Greer Susan E. Health effects assessment for environmental perchlorate contamination: the dose response for inhibition of thyroidal radioiodine uptake in humans. *Environmental Health Perspectives*. 2002;110(9):927-37.

69. Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, et al. Thyroid Hormone Action Is Disrupted by Bisphenol A as an Antagonist. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(11):5185-90.

70. Zoeller RT, Bansal R, Parris C. Bisphenol-A, an Environmental Contaminant that Acts as a Thyroid Hormone Receptor Antagonist in Vitro, Increases Serum Thyroxine, and Alters RC3/Neurogranin Expression in the Developing Rat Brain. *Endocrinology*. 2005;146(2):607-12.
71. Seiwa C, Nakahara J, Komiyama T, Katsu Y, Iguchi T, Asou H. Bisphenol A Exerts Thyroid-Hormone-Like Effects on Mouse Oligodendrocyte Precursor Cells. *Neuroendocrinology*. 2004;80(1):21-30.
72. Newbold RR, Padilla-Banks E, Snyder RJ, Jefferson WN. Perinatal exposure to environmental estrogens and the development of obesity. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2007;51(7):912-7.
73. Wada K, Sakamoto H, Nishikawa K, Sakuma S, Nakajima A, Fujimoto Y, et al. Life Style-Related Diseases of the Digestive System: Endocrine Disruptors Stimulate Lipid Accumulation in Target Cells Related to Metabolic Syndrome. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2007;105(2):133-7.
74. Ruzzin J, Petersen R, Meugnier E, Madsen L, Lock E-J, Lillefosse H, et al. Persistent Organic Pollutant Exposure Leads to Insulin Resistance Syndrome. *Environmental Health Perspectives*. 2010;118(4):465-71.
75. Bertazzi PA, Consonni D, Bachetti S, Rubagotti M, Baccarelli A, Zocchetti C, et al. Health Effects of Dioxin Exposure: A 20-Year Mortality Study. *American Journal of Epidemiology*. 2001;153(11):1031-44.
76. Melzer D, Rice NE, Lewis C, Henley WE, Galloway TS. Association of Urinary Bisphenol A Concentration with Heart Disease: Evidence from NHANES 2003/06. *PLOS ONE*. 2010;5(1):e8673.
77. Tsai M-s, Chang S-H, Kuo W-H, Kuo C-H, Li S-Y, Wang M-Y, et al. A case-control study of perfluoroalkyl substances and the risk of breast cancer in Taiwanese women. *Environment International*. 2020;142:105850.
78. Hurley S, Goldberg D, Wang M, Park J-S, Petreas M, Bernstein L, et al. Breast cancer risk and serum levels of per- and poly-fluoroalkyl substances: a case-control study nested in the California Teachers Study. *Environmental Health*. 2018;17(1):83.
79. Ghisari M, Long M, Røge DM, Olsen J, Bonefeld-Jørgensen EC. Polymorphism in xenobiotic and estrogen metabolizing genes, exposure to perfluorinated compounds and subsequent breast cancer risk: A nested case-control study in the Danish National Birth Cohort. *Environmental Research*. 2017;154:325-33.
80. Keri RA, Ho S-M, Hunt PA, Knudsen KE, Soto AM, Prins GS. An evaluation of evidence for the carcinogenic activity of bisphenol A. *Reproductive Toxicology*. 2007;24(2):240-52.
81. Wetherill YB, Fisher NL, Staubach A, Danielsen M, de Vere White RW, Knudsen KE. Xenoestrogen action in prostate cancer: pleiotropic effects dependent on androgen receptor status. *Cancer Res*. 2005;65(1):54-65.

82. RÈGLEMENT (CE) N° 1907/2006 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 18 décembre 2006, 1907/2006 (2006).
83. RÈGLEMENT (UE) No 528/2012 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides, 528/2012 (2012).
84. RÈGLEMENT (CE) N o 1107/2009 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 21 octobre 2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, (2009).
85. European Chemical A, European Food Safety Authority with the technical support of the Joint Research C, Andersson N, Arena M, Auteri D, Barmaz S, et al. Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009. EFSA Journal. 2018;16(6):e05311.
86. Environment Protection Agency. Toxic Substances Control Act 1976, (1976).
87. Environmental Protection Agency. Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act. 1996, (1996).
88. Environmental Protection Agency. Food Quality Protection Act., (1996).
89. Environmental Protection Agency. Safe Drinking Water Act, (1996).
90. Environmental Protection Agency. Endocrine Disruptor Screening Program., (1998).
91. Union Européenne. Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux (1993).
92. RÈGLEMENT (CE) N o 765/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 9 juillet 2008 fixant les prescriptions relatives à l'accréditation et à la surveillance du marché pour la commercialisation des produit, (2008).
93. RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, (2017).
94. Food and Drug Administration. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, (1938).
95. Petrović EK. 7 - How substances get regulated against in the building industry: Formaldehyde, phthalate plasticizers in polyvinyl chloride/vinyl. In: Petrović EK, Vale B, Zari MP, editors. Materials for a Healthy, Ecological and Sustainable Built Environment: Woodhead Publishing; 2017. p. 175-89.
96. Chiellini F, Ferri M, Morelli A, Dipaola L, Latini G. Perspectives on alternatives to phthalate plasticized poly(vinyl chloride) in medical devices applications. Progress in Polymer Science. 2013;38(7):1067-88.
97. Casas-Hernández AM, Paz Aguilar-Caballos M, Gómez-Hens A. Application of Time-Resolved Luminescence Methodology to the Determination of Phthalate Esters. Analytical Letters. 2003;36(5):1017-27.

98. prévention Odl. Les phtalates : une composante de certains plastiques et produits cosmétiques nuisible à la santé humaine 2021 [Available from: <https://observatoireprevention.org/2021/11/23/les-phtalates-une-composante-de-certains-plastiques-et-produits-cosmetiques-nuisible-a-la-sante-humaine/>. Accessed:03/09/2021.
99. Yadav GD, Kirthivasan N. Synthesis of bisphenol-A: comparison of efficacy of ion exchange resin catalysts vis-à-vis heteropolyacid supported on clay and kinetic modelling. *Applied Catalysis A: General*. 1997;154(1):29-53.
100. Georg G, inventor METHOD OF PREPARATION OF 4,4'-DIHYDROXYDIPHENYLSULPHONE. De patent EP0489788. 1994.
101. Haynes WM. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. 97 ed. Boca Raton: CRC Press; 2016 2016.
102. Hansch C, Leo A, Hoekman D, editors. *Exploring QSAR: Hydrophobic, electronic, and steric constants*. Washington, DC: American Chemical Society; 1995.
103. Commission E. *European Union Risk Assessment Report - Environment Addendum of April 2008 - 4,4'-ISOPROPYLDENEDIPHENOL (BISPHENOL-A) - Part 1 Environment*. JRC Publications Repository. 2023.
104. Wei F, Mortimer M, Cheng H, Sang N, Guo L-H. Parabens as chemicals of emerging concern in the environment and humans: A review. *Science of The Total Environment*. 2021;778:146150.
105. Fransway AF, Fransway PJ, Belsito DV, Warshaw EM, Sasseville D, Fowler JF, et al. Parabens. *Dermatitis*. 2019;30(1):3-31.
106. Nowak K, Jabłońska E, Ratajczak-Wrona W. Controversy around parabens: Alternative strategies for preservative use in cosmetics and personal care products. *Environmental Research*. 2021;198:110488.
107. Danish E. Survey of parabens. Part of the LOUS-review Environmental Project No. 1474, 2013 2013 [Available from: <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2013/04/978-87-93026-02-5.pdf>. Accessed:03/09/2023.
108. Dhillon GS, Kaur S, Pulicharla R, Brar SK, Cledón M, Verma M, et al. Triclosan: Current Status, Occurrence, Environmental Risks and Bioaccumulation Potential. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2015; 12(5):[5657-84 pp.].
109. Alfhili MA, Lee M-H. Triclosan: An Update on Biochemical and Molecular Mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:1607304.
110. FDA. *Safety and Effectiveness of Consumer Antiseptics; Topical Antimicrobial Drug Products for Over-the-Counter Human Use 2016* [updated 2016-09-06. Available from: <https://www.federalregister.gov/documents/2016/09/06/2016-21337/safety-and-effectiveness-of-consumer-antiseptics-topical-antimicrobial-drug-products-for>. Accessed:03/09/2023.
111. Milanović M, Đurić L, Milošević N, Milić N. Comprehensive insight into triclosan—from widespread occurrence to health outcomes. *Environmental Science and Pollution Research*. 2023;30(10):25119-40.

112. Wang Y, Liang W. Occurrence, Toxicity, and Removal Methods of Triclosan: a Timely Review. *Current Pollution Reports*. 2021;7(1):31-9.
113. Blanset DL, Zhang J, Robson MG. Probabilistic Estimates of Lifetime Daily Doses from Consumption of Drinking Water Containing Trace Levels of N,N-diethyl-meta-toluamide (DEET), Triclosan, or Acetaminophen and the Associated Risk to Human Health. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*. 2007;13(3):615-31.
114. Ying G-G, Williams B, Kookana R. Environmental fate of alkylphenols and alkylphenol ethoxylates—a review. *Environment International*. 2002;28(3):215-26.
115. Renner R. European Bans on Surfactant Trigger Transatlantic Debate. *Environmental Science & Technology*. 1997;31(7):316A-20A.
116. Priac A, Morin-Crini N, Druart C, Gavoille S, Bradu C, Lagarrigue C, et al. Alkylphenol and alkylphenol polyethoxylates in water and wastewater: A review of options for their elimination. *Arabian Journal of Chemistry*. 2017;10:S3749-S73.
117. Giger W, Brunner PH, Schaffner C. 4-Nonylphenol in Sewage Sludge: Accumulation of Toxic Metabolites from Nonionic Surfactants. *Science*. 1984;225(4662):623-5.
118. Jobling S, Sumpter JP, Sheahan D, Osborne JA, Matthiessen P. Inhibition of testicular growth in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) exposed to estrogenic alkylphenolic chemicals. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 1996;15(2):194-202.
119. Greaves AK, Letcher RJ. A Review of Organophosphate Esters in the Environment from Biological Effects to Distribution and Fate. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 2017;98(1):2-7.
120. Andresen JA, Grundmann A, Bester K. Organophosphorus flame retardants and plasticisers in surface waters. *Science of The Total Environment*. 2004;332(1):155-66.
121. Miyake Y, Tokumura M, Wang Q, Amagai T, Takegawa Y, Yamagishi Y, et al. Identification of Novel Phosphorus-Based Flame Retardants in Curtains Purchased in Japan Using Orbitrap Mass Spectrometry. *Environmental Science & Technology Letters*. 2018;5(7):448-55.
122. Rauert C, Schuster JK, Eng A, Harner T. Global Atmospheric Concentrations of Brominated and Chlorinated Flame Retardants and Organophosphate Esters. *Environmental Science & Technology*. 2018;52(5):2777-89.
123. Wang X, Zhu Q, Yan X, Wang Y, Liao C, Jiang G. A review of organophosphate flame retardants and plasticizers in the environment: Analysis, occurrence and risk assessment. *Science of The Total Environment*. 2020;731:139071.
124. Calafat AM, Needham LL, Silva MJ, Lambert G. Exposure to Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate Among Premature Neonates in a Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics*. 2004;113(5):e429-e34.
125. Weuve J, Sánchez Brisa N, Calafat Antonia M, Schettler T, Green Ronald A, Hu H, et al. Exposure to Phthalates in Neonatal Intensive Care Unit Infants: Urinary Concentrations of

Monoesters and Oxidative Metabolites. *Environmental Health Perspectives*. 2006;114(9):1424-31.

126. Su P-H, Chang Y-Z, Chang H-P, Wang S-L, Haung H-I, Huang P-C, et al. Exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate in premature neonates in a neonatal intensive care unit in Taiwan. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2012;13(6).

127. Stroustrup A, Bragg JB, Busgang SA, Andra SS, Curtin P, Spear EA, et al. Sources of clinically significant neonatal intensive care unit phthalate exposure. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*. 2020;30(1):137-48.

128. Demirel A, Coban A, Yildirim S, Dogan CE, Sancı R, Ince ZE. 1307 Hidden Toxicity in the NICU: Phthalate Exposure of Very Low Birth Weight Infants. *Archives of Disease in Childhood*. 2012;97(Suppl 2):A372.

129. Al-Saleh I, Elkhatib R, Alnuwaysir H, Aldhalaan H, Binmanee A, Hawari A, et al. The cumulative risk assessment of phthalates exposure in preterm neonates. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2023;248:114112.

130. Duty SM, Mendonca K, Hauser R, Calafat AM, Ye X, Meeker JD, et al. Potential Sources of Bisphenol A in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics*. 2013;131(3):483-9.

131. Bourdeaux D, Yessaad M, Chennell P, Larbre V, Eljezi T, Bernard L, et al. Analysis of PVC plasticizers in medical devices and infused solutions by GC-MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2016;118:206-13.

132. Eckert E, Münch F, Göen T, Purbojo A, Müller J, Cesnjevar R. Comparative study on the migration of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and tri-2-ethylhexyl trimellitate (TOTM) into blood from PVC tubing material of a heart-lung machine. *Chemosphere*. 2016;145:10-6.

133. Fernandez-Canal C, Pinta P-G, Eljezi T, Larbre V, Kauffmann S, Camilleri L, et al. Patients' exposure to PVC plasticizers from ECMO circuits. *Expert Review of Medical Devices*. 2018;15(5):377-83.

134. Münch F, Höllerer C, Klapproth A, Eckert E, Ruffer A, Cesnjevar R, et al. Effect of phospholipid coating on the migration of plasticizers from PVC tubes. *Chemosphere*. 2018;202:742-9.

135. Shneider B, Cronin J, Marter LV, Mailer E, Truog R, Jacobson M, et al. A Prospective Analysis of Cholestasis in Infants Supported with Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1991;13(3).

136. Karle VA, Short BL, Martin GR, Bulas DI, Getson PR, Luban NLC, et al. Extracorporeal membrane oxygenation exposes infants to the plasticizer, di(2-ethylhexyl)phthalate. *Critical Care Medicine*. 1997;25(4).

137. Rais-Bahrami K, Nunez S, Revenis Mary E, Luban Naomi LC, Short Billie L. Follow-Up Study of Adolescents Exposed to Di(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) as Neonates on Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Support. *Environmental Health Perspectives*. 2004;112(13):1339-40.

138. Huygh J, Clotman K, Malarvannan G, Covaci A, Schepens T, Verbrugghe W, et al. Considerable exposure to the endocrine disrupting chemicals phthalates and bisphenol-A in intensive care unit (ICU) patients. *Environment International*. 2015;81:64-72.
139. Bastiaensen M, Malarvannan G, Been F, Yin S, Yao Y, Huygh J, et al. Metabolites of phosphate flame retardants and alternative plasticizers in urine from intensive care patients. *Chemosphere*. 2019;233:590-6.
140. Shang J, Corriveau J, Champoux-Jenane A, Gagnon J, Moss E, Dumas P, et al. Recovery From a Myocardial Infarction Is Impaired in Male C57bl/6 N Mice Acutely Exposed to the Bisphenols and Phthalates That Escape From Medical Devices Used in Cardiac Surgery. *Toxicological Sciences*. 2019;168(1):78-94.
141. Shneider BS, James; Truog, Robert; Jacobson, May; Kevy, Sherwin;. Exposure to Di(2-Ethylhexyl) Phthalate in Infants Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *New England Journal of Medicine*. 1989;320(23):1563-.
142. Jaeger RJ, Rubin RJ. Extraction, localization, and metabolism of di-2-ethylhexyl phthalate from PVC plastic medical devices. *Environmental Health Perspectives*. 1973;3:95-102.
143. Lewis LM, Flechtner TW, Kerkay J, Pearson KH, Nakamoto S. Bis(2-ethylhexyl)phthalate concentrations in the serum of hemodialysis patients. *Clinical Chemistry*. 1978;24(5):741-6.
144. Haishima Y, Hayashi Y, Yagami T, Nakamura A. Elution of bisphenol-A from hemodialyzers consisting of polycarbonate and polysulfone resins. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2001;58(2):209-15.
145. Bacle A, Thevenot S, Grignon C, Belmouaz M, Bauwens M, Teychene B, et al. Determination of bisphenol A in water and the medical devices used in hemodialysis treatment. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016;505(1):115-21.
146. Bacle A, Dupuis A, Belmouaz M, Bauwens M, Cambien G, Venisse N, et al. Overexposure to Bisphenol A and Its Chlorinated Derivatives of Patients with End-Stage Renal Disease during Online Hemodiafiltration. *Biomolecules*. 2019;9(9).
147. Cambien G, Dupuis A, Guihenneuc J, Bauwens M, Belmouaz M, Ayraud-Thevenot S. Endocrine disruptors in dialysis therapies: A literature review. *Environment International*. 2023;178:108100.
148. Gibson TP, Briggs WA, Boone BJ. Delivery of di-2-ethylhexyl phthalate to patients during hemodialysis. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1976;87(3):519-24.
149. Pollack GM, Buchanan JF, Slaughter RL, Kohli RK, Shen DD. Circulating concentrations of di(2-ethylhexyl) phthalate and its de-esterified phthalic acid products following plasticizer exposure in patients receiving hemodialysis. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1985;79(2):257-67.
150. Faouzi MA, Dine T, Gressier B, Kambia K, Luyckx M, Pagniez D, et al. Exposure of hemodialysis patients to di-2-ethylhexyl phthalate. *International Journal of Pharmaceutics*. 1999;180(1):113-21.

151. Kambia K, Dine T, Azar R, Gressier B, Luyckx M, Brunet C. Comparative study of the leachability of di(2-ethylhexyl) phthalate and tri(2-ethylhexyl) trimellitate from haemodialysis tubing. *International Journal of Pharmaceutics*. 2001;229(1):139-46.
152. Shintani H. Determination of the endocrine disrupter bisphenol—A in the blood of uremia patients treated by dialysis. *Chromatographia*. 2001;53(5):331-3.
153. Ayar G, Yalçın SS, Emeksiz S, Yırün A, Balcı A, Kocer-Gumusel B, et al. The association between urinary BPA levels and medical equipment among pediatric intensive care patients. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2021;83:103585.
154. Ayar G, Yalçın SS, Yırün A, Emeksiz S, Balcı A, Erkekoğlu P. Associations between pediatric intensive care procedures and urinary free-BPA levels. *Environmental Science and Pollution Research*. 2022;29(9):13555-63.
155. Bernard L, Cueff R, Breyse C, Décaudin B, Sautou V. Migrability of PVC plasticizers from medical devices into a simulant of infused solutions. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015;485(1):341-7.
156. Faouzi MA, Khalfi F, Dine T, Luyckx M, Brunet C, Gressier B, et al. Stability, compatibility and plasticizer extraction of quinine injection added to infusion solutions and stored in polyvinyl chloride (PVC) containers. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 1999;21(5):923-30.
157. Hanawa T, Muramatsu E, Asakawa K, Suzuki M, Tanaka M, Kawano K, et al. Investigation of the release behavior of diethylhexyl phthalate from the polyvinyl-chloride tubing for intravenous administration. *International Journal of Pharmaceutics*. 2000;210(1):109-15.
158. Kambia K, Dine T, Gressier B, Germe AF, Luyckx M, Brunet C, et al. High-performance liquid chromatographic method for the determination of di(2-ethylhexyl) phthalate in total parenteral nutrition and in plasma. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 2001;755(1):297-303.
159. Inoue K, Okumura H, Higuchi T, Oka H, Yoshimura Y, Nakazawa H. Characterization of estrogenic compounds in medical polyvinyl chloride tubing by gas chromatography–mass spectrometry and estrogen receptor binding assay. *Clinica Chimica Acta*. 2002;325(1):157-63.
160. Bernard L, Masse M, Boeuf B, Chennell P, Decaudin B, Durand N, et al. Medical devices used in NICU: The main source of plasticisers' exposure of newborns. *Science of The Total Environment*. 2023;858:159994.
161. Gimeno P, Spinau C, Lassu N, Maggio A-F, Brenier C, Lempereur L. Identification and quantification of bisphenol A and bisphenol B in polyvinylchloride and polycarbonate medical devices by gas chromatography with mass spectrometry. *Journal of Separation Science*. 2015;38(21):3727-34.
162. Faessler D, McCombie G, Biedermann M, Felder F, Subotic U. Leaching of plasticizers from polyvinylchloride perfusion lines by different lipid emulsions for premature infants under clinical conditions. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;520(1):119-25.

163. Gosetti F, Bolfi B, Robotti E, Manfredi M, Binotti M, Ferrero F, et al. Study of endocrine disrupting compound release from different medical devices through an on-line SPE UHPLC-MS/MS method. *Analytica Chimica Acta*. 2018;1042:141-54.
164. Panneel L, Cleys P, Breugelmans C, Christia C, Malarvannan G, Poma G, et al. Neonatal exposure to phthalate and alternative plasticizers via parenteral nutrition. *International Journal of Pharmaceutics*. 2023;631:122472.
165. Hillman LS, Goodwin SL, Sherman WR. Identification and Measurement of Plasticizer in Neonatal Tissues after Umbilical Catheters and Blood Products. *New England Journal of Medicine*. 1975;292(8):381-6.
166. Sjoberg PO, Bondesson UG, Sedin EG, Gustafsson JP. Exposure of newborn infants to plasticizers: Plasma levels of di-(2-ethylhexyl) phthalate and mono-(2-ethylhexyl) phthalate during exchange transfusion. *Transfusion*. 1985;25(5):424-8.
167. Plonait SL, Nau H, Maier RF, Wittfoht W, Obladen M. Exposure of newborn infants to di-(2-ethylhexyl)-phthalate and 2-ethylhexanoic acid following exchange transfusion with polyvinylchloride catheters. *Transfusion*. 1993;33(7):598-605.
168. Buchta C, Bittner C, Heinzl H, Höcker P, Macher M, Mayerhofer M, et al. Transfusion-related exposure to the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate in patients receiving plateletpheresis concentrates. *Transfusion*. 2005;45(5):798-802.
169. Gonullu E, Bilvanisi S, Taşdöğen A, Gonullu H, Erkin Y, Küme T, et al. Does heated erythrocyte suspension transfusion with medical devices containing phthalates increase DEHP and MEHP levels? *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(10):e14603.
170. Hill SS. Analysis of contaminants in oxygen from PVC tubing used in respiratory therapy, chromatographic components in electrochemical sensors, and a model for degradation of electrical cable insulation [Ph.D.]. United States -- Connecticut: University of Connecticut; 1997.
171. Morton WJ, Muller CT, Goodwin N, Wilkes AR, Hall JE. Investigation of phthalate release from tracheal tubes. *Anaesthesia*. 2013;68(4):377-81.
172. Latini G, De Felice C, Del Vecchio A, Barducci A, Ferri M, Chiellini F. Di-(2-Ethylhexyl)Phthalate Leakage and Color Changes in Endotracheal Tubes after Application in High-Risk Newborns. *Neonatology*. 2008;95(4):317-23.
173. Wang W, Kannan K. Leaching of Phthalates from Medical Supplies and Their Implications for Exposure. *Environmental Science & Technology*. 2023;57(20):7675-83.
174. Roth B, Herkenrath P, Lehmann HJ, Ohles HD, Hömig HJ, Benz-Bohm G, et al. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate as plasticizer in PVC respiratory tubing systems: indications of hazardous effects on pulmonary function in mechanically ventilated, preterm infants. *European Journal of Pediatrics*. 1988;147(1):41-6.
175. Malarvannan G, Onghena M, Verstraete S, van Puffelen E, Jacobs A, Vanhorebeek I, et al. Phthalate and alternative plasticizers in indwelling medical devices in pediatric intensive care units. *Journal of Hazardous Materials*. 2019;363:64-72.

176. Jenkins R, Ondusko D, Montrose L, Forbush R, Rozansky D. Phthalate Exposures in the Neonatal Intensive Care Unit. *Toxics*. 2021;9(5).
177. Becher R, Wellendorf H, Sakhi AK, Samuelsen JT, Thomsen C, Bølling AK, et al. Presence and leaching of bisphenol a (BPA) from dental materials. *Acta Biomaterialia Odontologica Scandinavica*. 2018;4(1):56-62.
178. Xie H, Han W, Xie Q, Xu T, Zhu M, Chen J. Face mask—A potential source of phthalate exposure for human. *Journal of Hazardous Materials*. 2022;422:126848.
179. Arenholt-Bindslev D, Breinholt V, Preiss A, Schmalz G. Time-related bisphenol-A content and estrogenic activity in saliva samples collected in relation to placement of fissure sealants. *Clinical Oral Investigations*. 1999;3(3):120-5.
180. Joskow R, Barr DB, Barr JR, Calafat AM, Needham LL, Rubin C. Exposure to bisphenol A from bis-glycidyl dimethacrylate-based dental sealants. *The Journal of the American Dental Association*. 2006;137(3):353-62.
181. Kingman A, Hyman J, Masten SA, Jayaram B, Smith C, Eichmiller F, et al. Bisphenol A and other compounds in human saliva and urine associated with the placement of composite restorations. *The Journal of the American Dental Association*. 2012;143(12):1292-302.
182. McKinney C, Rue T, Sathyanarayana S, Martin M, Seminario AL, DeRouen T. Dental sealants and restorations and urinary bisphenol A concentrations in children in the 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *The Journal of the American Dental Association*. 2014;145(7):745-50.
183. Maserejian NN, Trachtenberg FL, Wheaton OB, Calafat AM, Ranganathan G, Kim H-Y, et al. Changes in urinary bisphenol A concentrations associated with placement of dental composite restorations in children and adolescents. *The Journal of the American Dental Association*. 2016;147(8):620-30.
184. Ito R, Seshimo F, Haishima Y, Hasegawa C, Isama K, Yagami T, et al. Reducing the migration of di-2-ethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride medical devices. *International Journal of Pharmaceutics*. 2005;303(1):104-12.
185. Schug TT, Heindel JJ, Camacho L, Delclos KB, Howard P, Johnson AF, et al. A new approach to synergize academic and guideline-compliant research: The CLARITY-BPA research program. *Reproductive Toxicology*. 2013;40:35-40.
186. Beausoleil C, Emond C, Cravedi J-P, Antignac J-P, Applanat M, Appenzeller BR, et al. Regulatory identification of BPA as an endocrine disruptor: Context and methodology. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2018;475:4-9.
187. Kassotis CD, Vandenberg LN, Demeneix BA, Porta M, Slama R, Trasande L. Endocrine-disrupting chemicals: economic, regulatory, and policy implications. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020;8(8):719-30.