

GREENPEACE

**SUBSTANCES CHIMIQUES
INDUSTRIELLES DANS LE SANG
HUMAIN**

**NIVEAUX DE QUARANTE SIX SUBSTANCES CHIMIQUES DANS UN
ECHANTILLON DE POPULATION NEERLANDAISE**

Auteurs : Meijer, Lisethe*, M.D. ; Peters, Ruud JB**, Ph.D. ; Sauer, Pieter JJ*, M.D., Ph.D.

* Hôpital pour enfants Beatrix, Hôpital universitaire de Groningue, Pays-Bas.

** TNO Environment, Energy and Process Innovation, Apeldoorn, Pays-Bas.

Dossier réalisé à la demande de Greenpeace Pays-Bas

Traduction : Greenpeace France

Groningen, novembre 2004.

SOMMAIRE

Résumé	4
Introduction	5
Méthodologie	5
Résultats	8
Discussion	10
Références	13
Tableaux	14

RESUME

Les êtres humains sont continuellement exposés à des substances chimiques produites par l'industrie qui se retrouvent dans l'environnement. Des études sur des animaux ont démontré les effets sanitaires néfastes de ces composés. On dispose de peu d'informations concernant les niveaux de ces composés dans l'organisme humain et leurs effets sanitaires possibles.

La présente étude a pour objectif de mesurer les niveaux dans le sang humain de 46 substances chimiques produites industriellement dans un échantillon de population néerlandaise sélectionné aléatoirement. Quarante-deux volontaires en bonne santé ont participé à l'étude : 48 hommes et 43 femmes, âgés de 19 à 78 ans.

Trente-six des 46 substances chimiques ont été détectées. Certains composés ont été détectés chez tous les sujets, d'autres chez un seul d'entre eux. Le retardateur de flammes bromé BDE-153 a été détecté dans 76 échantillons, avec un niveau médian de 8,0 pg/g. Les nouveaux composés bromés HBCD et TBBPA ont été détectés dans respectivement 11 et 32 échantillons. Les phtalates DEHP et DBP ont été détectés dans respectivement 84 et 68 échantillons, tous deux à des niveaux très variables. Les composés musqués synthétiques AHTN et HHCb ont été détectés dans respectivement 88 et 91 échantillons. Il est remarquable de noter que le musc ambrette, interdit dans l'Union européenne depuis 1995, a été détecté dans 48 échantillons. Les composés organoétains ont été assez peu détectés. Le Bisphénol-A dépassait la limite de détection dans 36 échantillons.

Nous n'avons observé aucune corrélation entre les niveaux détectés et l'âge, le sexe, la profession ou le lieu de résidence. Seul le BDE-153 s'est révélé présent à des niveaux supérieurs chez les hommes. Les niveaux des substances appartenant à un même groupe chimique étaient corrélés. Des corrélations entre les niveaux de substances de groupes chimiques différents ont été trouvées entre les phtalates et les composés musqués synthétiques, et entre les phtalates et le Bisphénol-A.

Nous en concluons que la population néerlandaise est exposée à diverses substances chimiques produites industriellement. Dans tous les échantillons de sang, des substances chimiques produites par l'industrie ont été détectées. Des niveaux très variables ont été détectés dans le cas de certains composés. L'explication la plus probable est que cela est dû à des différences d'exposition, bien que nous n'ayons pas réussi à les corréler à un facteur unique. Les résultats de cette étude indiquent également que toute introduction d'un nouvel agent chimique industriel sur le marché a pour conséquence presque immédiate des niveaux détectables dans l'organisme humain, alors qu'une réduction de la production a pour conséquence une réduction des niveaux dans l'organisme humain.

Des études plus poussées sont nécessaires pour savoir comment les êtres humains sont exposés à ces composés et pour connaître leurs effets nocifs potentiels pour la santé. Les études sur d'autres contaminants environnementaux plus anciens comme les dioxines et les PCB ont montré leurs effets néfastes pour la santé humaine. Un accent particulier doit être mis sur les effets de l'exposition à un mélange de substances. Les études sur des animaux évaluent généralement les effets d'un seul agent. Réduire l'utilisation de substances chimiques de synthèse apparaît comme fortement nécessaire en parallèle des évaluations sur les effets néfastes possibles de ces produits sur la santé humaine.

INTRODUCTION

Les effets sur la santé humaine de la présence dans l'environnement de substances chimiques de synthèse soulèvent de plus en plus de préoccupations. Un certain nombre de ces substances chimiques, en particulier les composés lipophiles, s'accumulent dans les graisses animales et les tissus de l'organisme humain (1, 2). Les êtres humains sont exposés à ces substances chimiques de diverses façons. La voie d'exposition la plus importante est l'alimentation car les substances chimiques s'accumulent en remontant la chaîne alimentaire (3). Les hommes sont également exposés aux substances chimiques présentes dans les poussières et dans l'air, mais aussi par contact direct avec ces substances. Cette dernière voie pourrait bien être importante pour les substances chimiques présentes dans les produits cosmétiques (4). L'environnement de travail peut être le lieu d'expositions à des niveaux anormalement élevés. Toutes ces voies d'exposition peuvent entraîner l'accumulation des composés dans l'organisme humain.

Un certain nombre des substances chimiques produites par l'industrie ayant fait l'objet d'évaluations s'avèrent avoir des effets sanitaires néfastes pour les animaux (5, 6). Par exemple, des effets de perturbation endocrinienne ont été observés chez des animaux de laboratoire aussi bien que dans la faune sauvage (7). On connaît moins les effets de ces composés sur la santé humaine car très peu d'études ont été effectuées (8, 9, 10). Les êtres humains sont exposés à diverses substances à des niveaux variables, ainsi qu'à des mélanges de composés. Les études sur les animaux ne portent généralement que sur un seul composé. Il est impossible de transposer directement les résultats de ces études sur un seul composé au cas des êtres humains, qui sont exposés à une combinaison de composés. Ces substances chimiques pourraient aussi bien agir en synergie qu'au contraire se neutraliser entre elles.

La présente étude a pour objectif de mesurer les niveaux de quarante six substances chimiques produites industriellement dans l'organisme de sujets volontaires en bonne santé vivant aux Pays-Bas. Les groupes de substances chimiques qui ont été étudiées sont les retardateurs de flammes bromés, les composés organoétains, les composés musqués artificiels, les alkylphénols, le bisphénol-A et les phtalates. Nous avons cherché si les niveaux des différents composés détectés dans le plasma étaient corrélés entre eux ou non. Nous avons également étudié les corrélations avec l'âge, le sexe, le lieu de résidence, la profession et le régime alimentaire.

METHODOLOGIE

Pour cette étude, des sujets volontaires en bonne santé ont été recrutés par le biais d'une annonce sur les ondes d'une radio d'audience nationale qui expliquait le but et les moyens de l'étude. Il était demandé aux personnes que cela intéressait de participer comme sujet volontaires d'envoyer un courriel. Treize cents un volontaires ont manifesté leur intérêt pour cette étude.

Un échantillon stratifié de volontaires a été sélectionné selon les critères qui suivent. Les Pays-Bas ont été divisés, en fonction de leur population, en 10 régions. Dans chaque région, deux hommes et deux femmes nés avant 1960 ont été choisis aléatoirement, ainsi que deux hommes et deux femmes nés après 1960. En plus de ces 80 volontaires, onze personnalités néerlandaises, choisies aléatoirement, ont été invitées à participer à l'étude.

Après avoir été informés et avoir donné leur consentement, les participants ont reçu une visite à

domicile. On a prélevé 60 ml de sang à chaque participant par prise de sang intraveineuse et collecté les échantillons dans des tubes BD Vacutainers. Les échantillons ont été conservés au frais (entre 2 et 8°C) puis livrés au laboratoire dans un délai de 24h. Après cela, les échantillons ont été conservés à 4°C jusqu'à leur analyse. Tous les participants ont rempli deux questionnaires. L'un avait été préparé par nos soins et contenait des questions relatives aux participants, dont leur âge, leur sexe, leur profession, et leurs habitudes (fumeur ou pas). L'utilisation de produits cosmétiques a également été relevée. L'autre était un questionnaire préalablement validé concernant les habitudes diététiques des participants (11).

LABORATOIRE

C'est le laboratoire de TNO Environment, Energy and Process Innovation d'Apeldoorn, aux Pays-Bas, qui a effectué l'ensemble des analyses de laboratoire. La liste des substances chimiques mesurées figure dans le Tableau 1.

MATERIEL ET METHODE

Avant le démarrage du projet, toutes les méthodes utilisées dans l'étude ont été validées pour les analytes étudiés. Les expériences de validation ont été effectuées à l'aide de sang de veau auquel avaient été ajoutés les analytes recherchés. Les études de validation ont abouti à des procédures d'opération standard qui ont été testées sur un petit échantillon de sang humain avant d'être utilisées dans le cadre de cette étude.

Traitement préalable des échantillons

A la réception des échantillons de sang complet, un sous-échantillon a été pris pour l'analyse des organo-étains. Le reste a été mis à coaguler à température ambiante pendant 20 minutes puis centrifugé à 4000 rpm pendant 15 minutes. Le sérum a été transféré dans des ampoules de verre avec un bouchon en PTFE et stocké à 4°C en attendant d'être analysé.

Analyse des échantillons

Tous les équipements en verre utilisés pour les analyses ont été nettoyés, rincés avec de l'eau déminéralisée et mis dans un four pendant 16 heures à 280°C avant d'être utilisés. Tous les solvants ont été distillés avant leur utilisation pour obtenir les résultats les moins faussés possible. Cette dernière précaution est particulièrement importante pour la mesure des phtalates.

Extraction des échantillons de sérum

Les échantillons de sérum, mis dans une ampoule de verre propre de 60ml, ont été pesés. Du méthanol, du 0,1 M HCl et des standards internes (un ou plusieurs, selon les groupes de composés) ont été ajoutés dans les échantillons. Les échantillons ont été extraits deux fois avec un mélange hexane-diéthyl éther, puis centrifugés de façon à séparer la partie organique. Les extraits combinés ont été nettoyés à l'aide d'une solution à 1% de KCl, puis séchés à l'aide de sulfate de sodium anhydre. L'extrait a été divisé en deux parties égales A et B.

Bisphénol-A, tétrabromobisphénol-A, alkylphénols et éthoxylates d'alkylphénol

La partie A de l'extrait a été concentrée à un petit volume sans purification supplémentaire. Du méthanol a été ajouté à l'extrait, puis l'extrait a été de nouveau concentré pour en éliminer tous les résidus d'hexane-diéthyl éther. L'extrait au méthanol a été utilisé pour mesurer les BPA, TBBPA, NP, OP, NPEO et OPEO. Les extraits finaux ont été analysés par chromatographie liquide-spectrométrie de masse (LC/MS) en mode SIM (Observation d'ions sélectionnés).

Retardateurs de flammes bromés, phtalates et composés musqués

La partie B de l'extrait a été concentrée à un petit volume. L'extrait a été purifié à l'aide d'un procédé de nettoyage au florisil, puis des fractions ont été séparées pour chaque groupe de composés. Les extraits purifiés ont été concentrés à un petit volume puis un étalon a été ajouté. Les extraits finaux ont été analysés par chromatographie gazeuse-spectrométrie de masse (GC/MS) en mode SIM (Observation d'ions sélectionnés).

Composés organoétains

L'échantillon de sang complet a été pesé dans une ampoule de 60 ml puis des standards internes y ont été ajoutés. Après l'ajout d'une solution de dithiocarbamate de sodium dans de l'éthanol, l'échantillon a subi une extraction sonore, laissé à reposer une nuit, avant une nouvelle étape d'extraction sonore. Le résidu a été retiré puis une solution tampon d'acétate et une solution de tétra-éthylborate de sodium dans de l'éthanol ont été ajoutées. Le mélange a été extrait deux fois avec de l'hexane pendant 30 minutes puis purifié à l'aide d'un procédé de nettoyage à la silice. L'extrait purifié a été concentré puis un étalon ajouté. Les extraits finaux ont été analysés par chromatographie gazeuse-spectrométrie de masse (GC/MS) en mode SIM (Observation d'ions sélectionnés).

Identification, quantification et présentation des résultats

L'identification des analytes s'est faite en respectant les temps de rétention et les proportions d'ions qualificateurs par rapport à un standard externe. La quantification s'est faite par comparaison avec un standard externe analysé en même temps que les échantillons. Les étalons internes ajoutés ont été récupérés pour déterminer la fiabilité de l'analyse mais pas pour corriger les résultats trouvés pour les composés recherchés.

Les résultats de ce rapport sont exprimés en pg/g de sérum (pour les retardateurs de flammes) et en ng/g de sérum (pour les autres analytes). L'étude a été approuvée par le Comité médico-éthique de l'Hôpital universitaire de Groningen. Tous les participants ont donné par écrit leur consentement après avoir été informés.

Analyse statistique

La médiane (le 50ème percentile) et l'amplitude ont été calculées pour chaque composé. D'autres percentiles ont été calculés afin de mieux connaître la répartition de la distribution. Les corrélations entre les niveaux détectés et les données démographiques ont été étudiées en effectuant des comparaisons deux à deux. La corrélation entre les niveaux de chacun des composés a été étudiée en analysant les courbes de régression. Ces études de corrélation ont été effectuées quand les niveaux détectés se trouvaient au dessus des limites fiables de détection, ainsi qu'à un niveau non-fiable fixé à 50% de la limite de détection. Les percentiles ont été calculés à partir des résultats supérieurs aux limites de détection.

RESULTATS

Au total 91 volontaires sont couverts par l'étude. Les données individuelles des sujets sont indiquées dans le Tableau 2. De la façon dont a été conçue l'étude, il y a eu au moins 8 participants par région. L'âge des participants était compris entre 19 et 78 ans. Il n'y avait pas de différences notables de répartition par sexe, âge et profession entre les groupes des différentes régions.

Parmi les retardateurs de flammes bromés, le BDE-153 était le plus abondant, présent et détectable dans 76 des 91 échantillons (Tableau 3). Du BDE-47 a été trouvé dans 40 des échantillons, du BDE-28 et du BOG-49 n'ont été trouvés que dans un échantillon, et on n'a pas trouvé de BDE-17 et 85 au dessus des limites de détection dans un seul échantillon. Parmi les autres retardateurs de flammes identifiés, du BDE-209 (déca-BDE) a été trouvé dans 11 échantillons, alors que du HBCD et du TBBPA étaient présents au dessus des limites de détection dans respectivement 11 et 32 échantillons.

Dans l'ensemble, les concentrations des composés bromés étaient fortement variables. Cela est principalement dû à un petit nombre de niveaux mesurés particulièrement élevés parmi les composés de ce groupe. Par exemple, pour le BDE-153 environ 10% des échantillons ont une valeur de plus du triple de la médiane, ce qui indique clairement qu'ils dévient beaucoup des autres résultats. La même chose est vraie pour le BDE-47, -99, -100, -154, -183 et le TBBPA. Les composés organoétains n'étaient détectables que dans un petit nombre d'échantillons, et tous les niveaux détectables se trouvaient juste au dessus des limites de détection (Tableau 4). Le DBT, le MPT, le DPT et le TPT n'ont pas été détectés dans aucun échantillon.

Sur les composés musqués artificiels, les composés récemment introduits AHTN et HHCB étaient détectables dans respectivement 88 et 91 échantillons (Tableau 5). Pour le AHTN, un échantillon contenait plus de 10 ng/g et 7 échantillons entre 1 et 2 ng/g, alors que tous les autres contenaient moins de 1 ng/g. Les concentrations de HHCB détectées allaient de 0,2 à 9,2 ng/g, avec une concentration médiane de 1,3 ng/g. Quatre échantillons contenaient des concentrations de 4,3, 6,7, 8,7 et 9,2 ng/g, ce qui est plus du triple de la médiane des concentrations de HHCB. Curieusement, parmi les anciens composés de musc nitré, le musc ambrette était détectable dans 48 échantillons. Les autres composés musqués n'étaient détectables qu'à des niveaux bas, et dans très peu d'échantillons.

Le Bisphénol-A a été le composé le plus fréquemment détecté parmi les agents phénoliques, apparaissant dans 36 des échantillons au dessus de la limite de détection (Tableau 6). Si du BPA a été détecté, environ deux tiers des concentrations se trouvaient au dessous de 2 ng/g. L'autre tiers se trouvait dans des concentrations ne dépassant pas 16 ng/g. Pour le NP, détecté dans 16 échantillons, la distribution est plus ou moins comparable à celle du BPA.

Des phtalates et en particulier du DBP, du BzBP et du DEHP, ont été détectés dans une majorité des échantillons (Tableau 7). Du DEHP était présent dans 84 des 91 échantillons, à des niveaux remarquablement variables, allant de 25 à 5 863 ng/g de plasma.

Pour aucun des composés, sauf le BDE-153, on a observé des différences entre les niveaux détectés chez les hommes et chez les femmes. Le niveau de BDE-153 s'élevait à 23 ± 6 (moyenne \pm erreur type) pg/g chez les hommes et 10 ± 6 pg/g chez les femmes ($p < 0,011$). Aucune différence sensible n'a été observée entre les groupes d'âge. Le niveau d'aucun composé n'a pu être corrélé au lieu de résidence.

Nous avons réparti les professions des participants en cinq catégories : employés de bureau, travailleurs de l'éducation, ouvriers, employés médicaux et politiciens. Les niveaux de BDE-153 tendaient à être plus élevés dans le groupe des ouvriers que dans les autres groupes, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative ($p=0,08$). Pour les autres composés bromés, aucune corrélation n'est apparue avec la profession, et cela a également été le cas pour les agents phénoliques, les muscs et les phtalates. Aucune analyse n'a été faite sur les corrélations possibles entre la profession et les composés organoétains, à cause du petit nombre d'échantillons ayant produit des niveaux supérieurs à la limite de détection. Cinquante six des participants étaient des fumeurs ou des anciens fumeurs. Être fumeur n'a pas semblé avoir une influence sur les concentrations des analytes mesurées dans le cadre de cette étude. La quantité de graisse corporelle, exprimée par un indice de masse corporelle, a été corrélée négativement au BDE-209, au MA, au BPA et au DEP, et positivement au BDE-47.

Nous avons enfin analysé si les niveaux des différents composés mesurés étaient corrélés entre eux. Les niveaux des composés bromés BDE-47, -99, -100, -153 et -183 étaient tous corrélés entre eux mais pas avec les niveaux de BDE-209 ou des composés plus récents HBCD et TBBPA. Les niveaux de ces derniers composés n'étaient pas corrélés entre eux non plus. Qui plus est, les niveaux détectés de composés bromés n'étaient pas corrélés avec ceux d'une quelconque autre substance chimique parmi celles mesurées.

Une forte corrélation a été constatée, par contre, entre les deux nouveaux muscs AHTN et HHCB ($r=0,78$, $p=0,001$). Parmi les phtalates, le DEHP a montré une importante corrélation négative avec le DBP ($r=-0,48$, $p=0,001$) et une corrélation positive avec le BzBP ($r=0,27$, $p=0,01$). Le phtalate DBP a montré une corrélation importante avec les composés musqués AHTN et HHCB, alors que le DEHP était corrélé négativement au AHTN et positivement au Bisphénol-A.

Dans une analyse à plusieurs courbes de régression dans laquelle nous avons tenu compte de l'âge, du sexe, de la profession et du lieu de résidence, aucune corrélation statistiquement significative n'a pu être trouvée entre une combinaison de ces facteurs et les niveaux de substances chimiques détectés dans le sang. Quand les analyses ont été répétées à un niveau non-détectable fixé à 50% de la limite de détection, aucune différence n'a été trouvée dans les résultats.

DISCUSSION

A notre connaissance, il s'agit de la première étude à mesurer un total 46 substances chimiques produites industriellement chez des sujets volontaires en bonne santé vivant aux Pays-Bas. Les résultats obtenus donnent une indication des niveaux de contaminants environnementaux présents dans le sang des habitants de ce pays. Dix des 46 substances chimiques n'ont été détectées dans aucun échantillon. Les 36 autres étaient présentes à des niveaux assez variables. Nous n'avons pas observé de corrélation entre l'âge, le sexe, le lieu de résidence ou la profession et ces niveaux sauf dans le cas du BDE-153 qui varie apparemment en fonction du sexe et de la profession.

Nos données indiquent que, si les niveaux varient d'un individu à un autre, il y a une présence courante de contaminants chimiques dans le sérum sanguin de la population néerlandaise. Les sources d'exposition aux différents groupes de composés semblent être différentes puisque des corrélations entre les niveaux de substances détectés ont surtout été trouvées entre les substances d'un même groupe chimique. Etant donné que les niveaux de la plupart des composés sont clairement variables, on peut raisonnablement supposer que l'exposition varie d'un individu à un autre. Une fourchette de niveaux mesurés dans le plasma d'une amplitude de 100 à 1 000 peut difficilement s'expliquer par des différences génétique de métabolisme. Peut-être à cause du petit nombre de participants à cette étude, nous n'avons pas pu identifier de zones de forte contamination entraînant des niveaux élevés dans l'organisme d'un nombre important d'individus.

Dans cette étude il a été décidé d'analyser 46 substances chimiques produites par l'industrie appartenant à six groupes chimiques différents. Cette approche a été choisie pour obtenir des informations sur un large éventail de polluants et sur les corrélations possibles entre les niveaux de ces différentes substances dans l'organisme d'un même individu. Les études sur des animaux évaluent généralement les effets d'un seul agent. Il y a de plus en plus de preuves du fait que les humains sont exposés à une grande diversité de substances chimiques dont les effets observés de chacune pourraient agir en synergie ou en opposition avec ceux des autres. Cela pourrait être particulièrement vrai en ce qui concerne les effets de perturbation endocrinienne. Un des défauts de cette approche est le petit nombre de personnes qui ont pu participer à l'étude, nos moyens financiers étant limités. Nous pensons que ce nombre est toutefois suffisant pour donner une idée des niveaux de ces substances aux Pays-Bas.

Pour cette étude, des sujets volontaires ont été recrutés par le biais de la radio néerlandaise. Une sélection a été faite parmi les personnes ayant répondu en fonction des zones de résidence, de l'âge et du sexe. Nous ne pouvons pas exclure certains biais en ce qui concerne les participants, qui peuvent soit être des gens préoccupés par la pollution en général, soit préoccupés par leurs conditions de vie particulières. Comme nous avons sélectionné aléatoirement seulement sept pour-cent des volontaires, nous pensons que ce risque de biais est faible. De plus, comme les participants ont été informés dès le recrutement qu'ils ne seraient pas informés des niveaux détectés dans leur sang, nous avons supposé que nous n'incluons pas de participants intéressés uniquement par leur propre niveau de pollution corporelle.

Dans le cadre de cette étude, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre les niveaux mesurés et les variables démographiques. L'âge, le lieu de résidence, le sexe et le fait de fumer ou d'avoir fumé, n'ont pas été corrélés aux niveaux mesurés des différentes substances chimiques. La profession s'est avérée être corrélée uniquement dans le cas du BDE-153. La quantité de graisse corporelle s'est montrée corrélée négativement à un certain nombre de composés. Néanmoins, une grande diversité de niveaux ont été mesurés pour certains composés. L'explication la plus probable est qu'il y a plusieurs sources d'exposition différentes, que nous n'avons pas pu relier à un facteur unique. Des études spécifiques seront nécessaires pour repérer plus précisément les sources de contamination. Compte tenu de la

diversité des niveaux, il est peu probable que la variation des niveaux soit uniquement due à des différences de métabolisme ou d'excrétion.

Les niveaux de retardateurs de flammes bromés trouvés dans cette étude sont comparables aux résultats d'autres études en Europe de l'Ouest mais notablement plus bas que les niveaux rapportés aux Etats-Unis (12, 13). L'utilisation de certaines de ces substances chimiques est considérablement plus élevée aux Etats-Unis, notamment à cause de spécificités réglementaires en matière de la prévention des incendies.

Le congénère le plus couramment détecté dans cette étude est le BDE-153, même si dans la grande majorité des cas les niveaux dans l'organisme des sujets volontaires ne dépassaient pas 10 pg/g de sérum. Un des sujets, opérateur de machine, avait une concentration de 206 pg/g de BDE-153, avec également des niveaux élevés de BDE-28, -47, -99, -100, -159, -183 et -209. Nous n'avons pas repéré la source de contamination de cet individu. Le BDE-209, détecté chez 11 sujets, a été mesuré une fois à la valeur élevée de 1 944 pg/g. Cependant, aucun autre congénère n'a été détecté chez ce sujet et aucune explication pour cette valeur unique n'a été trouvée. Du HBCD et du TBBPA, deux retardateurs de flammes de plus en plus utilisés, ont été trouvés dans respectivement 11 et 32 échantillons. La corrélation entre les BDE-47, -99, -100, -153 et -183 était prévisible puisque ces composés sont vendus dans le commerce sous forme de mélange (penta- et octa-). Le BDE-209, le HBCD et le TBBPA, par contre, sont disponibles dans le commerce sous forme de composés plus ou moins purs.

Les composés organoétains ont été peu détectés dans cet échantillon de population. Ces faibles niveaux pourraient être dus à l'utilisation réduite de ces substances chimiques dans le pays ainsi qu'à une consommation limitée de poisson.

Le musc est à l'origine une sécrétion servant de signal sexuel olfactif. Aujourd'hui, de nombreux composés de musc artificiel sont utilisés pour la production de parfums, de détergents, de savons, de lotions et de désodorisants. Les anciens composés (muscs nitrés) MK et MX, ainsi que MM et MT, n'ont été trouvés que dans très peu d'échantillons. Cela va dans le sens d'une étude de Kafferlein *et al.* (14, 15), qui indique une diminution des niveaux de ces substances chimiques depuis la réduction de leur utilisation. On remarque toutefois que du MA, un autre musc ancien, est encore détecté dans 50% des échantillons. Des études plus approfondies seront nécessaires pour savoir si cela est dû à une utilisation qui perdure ou à une plus grande persistance de cette substance. Les deux composés musqués les plus abondants étaient le AHTN et le HHCB. Compte tenu de la forte corrélation entre leurs niveaux, il est très probable que ces composés sont couramment utilisés ensemble. On ne sait cependant pas si une exposition combinée accroît ou réduit leurs effets sur la santé humaine. Une étude sur des poissons a indiqué que le AHTN et le HHCB ont des effets anti-œstrogènes sur les récepteurs humains d'œstrogènes alpha et bêta (16).

Un certain nombre d'études sur des animaux ont indiqué que certains phtalates sont capables d'arrêter la synthèse d'androgènes lors du développement de l'individu, induisant des dysgénésies testiculaires ainsi que des cryptorchidies et des hypospadias (17, 18). Un équivalent chez les êtres humains est le fameux syndrome de dysgénésie testiculaire, qui est lié à une réduction de la fertilité humaine (19). On ne sait pas, par contre, si les niveaux actuels d'exposition et donc les niveaux dans l'organisme humain peuvent avoir un impact sur la santé génésique des êtres humains de sexe masculin. Une étude sur des individus pré pubères de sexe féminin à Porto Rico a montré une corrélation entre les niveaux de phtalates, en particulier de DEHP, et un développement prématuré des seins (20). Les niveaux de DEHP observés dans cette étude étaient comparables aux niveaux mesurés dans notre étude.

Le niveau le plus élevé de DEHP trouvé dans cette étude s'élevait à 5 863 ng/g de plasma chez un

homme travaillant dans une usine de production de peinture. Ce niveau peut tout à fait s'expliquer par une exposition sur son lieu de travail. Cependant, des niveaux presque identiques ont été observés chez des êtres humains pour lesquels on ne trouve aucune explication évidente. Compte tenu des graves effets négatifs possibles des phtalates, que l'on a pu observer chez des animaux, et des niveaux mesurés dans cette étude, des études plus approfondies sont nécessaires sur les effets sanitaires possibles de ces composés sur les humains.

CONCLUSION

En bref, nous avons étudié les niveaux détectables dans le plasma humain d'un certain nombre de substances chimiques de synthèse. Les résultats indiquent que toute introduction d'un nouvel agent chimique industriel a pour conséquence sa présence au niveau détectable (ou plus) dans l'organisme humain, alors qu'une réduction de l'utilisation de tels composés résulte en la réduction des niveaux détectés dans l'organisme humain. L'absorption de ces produits par les humains est un effet secondaire involontaire de ces composés. Les études sur les effets possibles de ces composés sur la santé humaine sont très rares. Les études sur d'autres contaminants environnementaux plus anciens comme les dioxines et les PCB ont démontré les effets négatifs de ces polluants sur la santé humaine (1, 2, 6, 8, 9, 10). Une réduction de l'utilisation des substances chimiques produites industriellement et des études sur les effets néfastes possibles de ces produits sur la santé humaine sont grandement nécessaires.

REFERENCES.

1. Patandin S, Weisglas-Kuperus N, De Ridder MA, Koopman-Esseboom C, Van Staveren WA, Van der Paauw CG, Sauer PJJ. Plasma polychlorinated biphenyl levels in Dutch preschool children either breast-fed or formula-fed during infancy. *Am J Public Health* 1997; 87: 1711-4.
2. Committee on the Implications of Dioxin in the Food Supply, Food and Nutrition Board. Dioxins and dioxin-like compounds in the food supply. Strategies to decrease exposure. National Academy of Sciences, 2003.
3. Patandin S, Dagnelie PC, Mulder PG, Op de Coul E, Van der Veen JE, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJJ. Dietary exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins from infancy until adulthood: a comparison between breast-feeding, toddler, and long-term exposure. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 45-51.
4. Angerer J, Kafferlein HU. Gas chromatography method using electron-capture detection for the determination of musk xylene in human blood samples. *Biological monitoring of the general population. J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997; 693: 71-8.
5. Ross PS, De Swart RL, Van der Vliet H, Willemsen L, De Klerk A, Van Amerongen G, Groen J, Brouwer A, Schipholt I, Morse DC, Van Loveren H, Osterhaus AD, Vos JG. Impaired cellular immune response in rats exposed perinatally to Baltic Sea herring oil or 2,3,7,8-TCDD. *Arch Toxicol* 1997; 71: 563-74.
6. Legler J, Brouwer A. Are brominated flame retardants endocrine disruptors? *Environ Int* 2003; 29: 879-85.
7. Toft G, Guillette LR Jr. Decreased sperm count and sexual behavior in mosquito fish exposed to water from a pesticide-contaminated lake. *Ecotoxicol Environ Saf* 2005; 60: 15-20.
8. Feeley M, Brouwer A. Health risks to infants from exposure to PCBs, PCDDs and PCDFs. *Food Addit Contam* 2000; 17: 325-33.
9. Patandin S, Koopman-Esseboom C, De Ridder MA, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJJ. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on birth size and growth in Dutch children. *Pediatr Res* 1998; 44: 538-45.
10. Jacobson JL, Jacobson SW. Evidence for PCBs as neurodevelopmental toxicants in humans. *Neurotoxicology* 1997; 18: 415-24.
11. Questionnaire for nutrition assessment, University of Wageningen, The Netherlands.
12. Sjodin A, Hagmar L, Klasson-Wehler E, Kronholm-Diab K, Jacobsons E, Bergman A. Flame retardant exposure: polybrominated diphenyl ethers in blood from Swedish workers. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 643-8.
13. Birnbaum LS, Staskal DF. Brominated flame retardants: cause for concern? *Environ Health Perspect* 2004; 112: 9-17.
14. Kafferlein HU, Angerer J. Trends in the musk xylene concentrations in plasma samples from the general population from 1992/1993 to 1998 and the relevance of dermal uptake. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 470-476.
15. Bauer K, Fröbi C. Blutkonzentrationen von polycyclischen und nitromoschusverbindungen bei deutschen Probanden. *Umweltmedizinische Praxis* 1999; 12: 235-7.
16. Schreurs RHMM, Legler J, Artola-Garicano E, Sinnige TL, Lanser PH, Seinen W, Van der Burg B. In vitro and in vivo anti-estrogenic effects of polycyclic musks in zebra fish. *J Environ Sci Technol* 2004; 38, 6.
17. Toft G, Edwards TM, Baatrup E, Guillette LJ Jr. Disturbed sexual characteristics in male mosquito fish (*Gambusia holbrooki*) from a lake contaminated with endocrine disruptors. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 695-701.
18. Fisher JS. Environmental anti-androgens and male reproductive health: focus on phtalates and testicular dysgenesis syndrome. *Reproduction* 2004; 127: 305-315.
19. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human Reproduction* 2001; 16: 972-978.
20. Colon I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of phtalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 895-900.

Tableau 1 - Composés analysés et seuils de détection

Composé	Abréviation	Seuil de détection de la méthode
Retardateurs de flammes bromés :		
2,2',4-tribromo diphenyléther	BDE 17	1 pg/g de sérum
2,4,4'-tribromo diphenyléther	BDE 28	1 pg/g de sérum
2,2',4, 4- tétrabromo diphenyléther	BDE 47	2 pg/g de sérum
2,2',4,5'- tétrabromo diphenyléther	BDE 49	1 pg/g de sérum
2,2',3,4,4'-pentabromo diphenyléther	BDE 85	3 pg/g de sérum
2,2',4,4',5- pentabromo diphenyléther	BDE 99	3 pg/g de sérum
2,2',4,4',6- pentabromo diphenyléther	BDE 100	2 pg/g de sérum
2,2',4,4',5,5'-hexabromo diphenyléther	BDE 153	1 pg/g de sérum
2,2',4,4',5,6'- hexabromo diphenyléther	BDE 154	1 pg/g de sérum
2,2',3,4,4',5',6-heptabromo diphenyléther	BDE 183	2 pg/g de sérum
Décabromo diphenylether	BDE 209	150 pg/g de sérum
Hexabromo cyclododecane	HBCD	80 pg/g de sérum
Tétrabromodisphenol-A	TBBPA	50 pg/g de sérum
Phthalates :		
Diméthyl phtalate	DMP	1 ng/g de sérum
Diéthyl phtalate	DEP	2 ng/g de sérum
D-iso-butyl phtalate	DIBP	2 ng/g de sérum
Di-n-butyl phtalate	DBP	2 ng/g de sérum
Butylbenzyl phtalate	BBP	1 ng/g de sérum
Dicyclohexyl phtalate	DCHP	1 ng/g de sérum
Di-(2-éthylhexyl)phtalate	DEHP	10 ng/g de sérum
Di-n-octyl phtalate	DOP	1 ng/g de sérum
Di-iso-nonyl phtalate	DINP	10 ng/g de sérum
Di-iso-decyl phtalate	DIDP	10 ng/g de sérum
Composés musqués :		
Célestolide	ADBI	0,05 ng/g de sérum
Tonalide	AHTN	0,1 ng/g de sérum
Traseolide	ATTI	0,05 ng/g de sérum
Cashmeron	DPMI	0,05 ng/g de sérum
Galaxolide	HHCB	0,1 ng/g de sérum
Musc ambrette	MA	0,1 ng/g de sérum
Musc cétone	MK	0,05 ng/g de sérum
Musc moskène	MM	0,05 ng/g de sérum
Musc tibetène	MT	0,05 ng/g de sérum
Musc xylène	MX	0,05 ng/g de sérum
Composés organo-étains :		
Monobutylétain	MBT	0,1 ng/g de sang
Dibutylétain	DBT	0,1 ng/g de sang
Tributylétain	TBT	0,1 ng/g de sang
Monooctylétain	MOT	0,1 ng/g de sang
Dioctylétain	DOT	0,1 ng/g de sang
Monophénylétain	MPT	0,2 ng/g de sang
Diphénylétain	DPT	0,2 ng/g de sang
Triphénylétain	TPT	0,4 ng/g de sang
Phénols et éthoxylates de phénol :		
Bisphénol-A	BPA	0,5 ng/g de sérum
Nonylphénol	NP	0,5 ng/g de sérum
Octylphénol	OP	0,5 ng/g de sérum
Ethoxylates de nonylphénol	NPEO	2,5 ng/g de sérum
Ethoxylates d'octylphénol	OPEO	2,5 ng/g de sérum

Tableau 2 – Caractéristiques des participants

Hommes n=48 Femmes n=43 Total

Groupes d'âge

	Hommes n=48	Femmes n=43	Total
18-29	8	9	17
30-39	11	6	17
40-49	14	11	25
50-59	9	13	22
60-69	3	2	5
70-79	2	2	4
Inconnu	1		1

Région

	Hommes n=48	Femmes n=43	Total
Ouest	7	5	12
Pays-Bas du Centre	5	4	9
Frise	4	4	8
Groningue	4	4	8
Overijssel	4	4	8
Gueldre orientale	5	4	9
Limbourg	4	4	8
Moyen Brabant	4	4	8
Brabant du Sud-Ouest	4	4	8
Hollande du Nord	7	6	13

Profession

	Hommes n=48	Femmes n=43	Total
Employé	10	14	24
Education	9	7	16
Ouvrier	16	8	24
Médicale	5	8	13
Politicien	3	2	5
Autre	5	4	9

Tableau 3 – Niveaux des retardateurs de flammes bromés (n= 91)

Paramètre	BDE-17 Pg/g de sérum	BDE-28 pg/g de sérum	BDE-47 pg/g de sérum	BDE-49 pg/g de sérum	BDE-85 pg/g de sérum
Limite de détection de la méthode (LDM)	<1	<1	<2	<1	<3
Minimum		2,0	2,3	3,0	
Maximum		2,0	226	3,0	
Médiane		2,0	5,0	3,0	
25 ^{ème} percentile			3,0		
75 ^{ème} percentile			9,0		
Nombre d'échantillons au dessus de la LDM	0	1	40	1	0

Paramètre	BDE-99 Pg/g de sérum	BDE-100 pg/g de sérum	BDE-153 pg/g de sérum	BDE-154 pg/g de sérum	BDE-183 pg/g de sérum
Limite de détection de la méthode (LDM)	<3	<2	<1	<1	<2
Minimum	3,6	2,4	1,9	1,2	2,2
Maximum	401	132	253	46	308
Médiane	6,3	5,8	8,0	3,1	5,6
25 ^{ème} percentile	5,2	3,2	5,8	1,9	2,7
75 ^{ème} percentile	7,8	11,1	11	7,2	23
Nombre d'échantillons au dessus de la LDM	23	21	76	19	10

Paramètre	BDE-209 Pg/g de sérum	HBCD pg/g de sérum	TBBPA pg/g de sérum
Limite de détection de la méthode (LDM)	<150	<80	<50
Minimum	151	96	56
Maximum	1944	356	787
Médiane	307	197	128
25 ^{ème} percentile	187	135	80
75 ^{ème} percentile	383	250	235
Nombre d'échantillons au dessus de la LDM	11	11	32

Tableau 4 – Niveaux des composés organo-étains (n=91)

Paramètre	MBT Ng/g de sang	DBT ng/g de sang	TBT ng/g de sang	MOT ng/g de sang	DOT ng/g de sang
Limite de détection de la méthode (LDM)	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
Minimum	0,1		0,1	0,1	0,2
Maximum	0,1		0,1	0,5	2,4
Médiane	0,1		0,1	0,1	0,7
25 ^{ème} percentile				0,1	0,4
75 ^{ème} percentile				0,2	1,6
Nombre d'échantillons au dessus de la LDM	3	0	3	12	13

Paramètre	MPT Ng/g de sang	DPT ng/g de sang	TPT ng/g de sang
Limite de détection de la méthode (LDM)	<0,2	<0,2	<0,4
Minimum			
Maximum			
Médiane			
25 ^{ème} percentile			
75 ^{ème} percentile			
Nombre d'échantillons au dessus de la LDM	0	0	0

Tableau 5 – Niveaux de composés musqués (n=91)

Paramètre	ADBI Ng/g de sérum	AHTN ng/g de sérum	ATTI ng/g de sérum	DPMI ng/g de sérum	HHCB ng/g de sérum
Limite de détection de la méthode (LDM)	<0,05	<0,1	<0,05	<0,05	<0,1
Minimum	0,05	0,1	0,29	8,0	0,2
Maximum	0,05	11	0,67	8,0	9,2
Médiane	0,05	0,44	0,32	8,0	1,3
25 ^{ème} percentile		0,22			0,83
75 ^{ème} percentile		0,72			2,0
Nombre d'échantillons au dessus de la LDM	1	88	4	1	91

Paramètre	MA Ng/g de sérum	MK ng/g de sérum	MM ng/g de sérum	MT ng/g de sérum	MX ng/g de sérum
Limite de détection de la méthode (LDM)	<0,1	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Minimum	0,10	0,06	0,15	0,14	0,10
Maximum	4,0	1,47	0,15	0,20	0,27
Médiane	0,40	0,17	0,15	0,17	0,13
25 ^{ème} percentile	0,21				
75 ^{ème} percentile	0,81				
Nombre d'échantillons au dessus de la LDM	48	9	1	3	6

Tableau 6 - Biphénol-A, alkylphénols et éthoxylates (n=91)

Paramètre	BPA Ng/g de sérum	OP ng/g de sérum	NP ng/g de sérum	OPEO ng/g de sérum	NPEO ng/g de sérum
Limite de détection de la méthode (LDM)	<0,5	<0,5	<0,5	<2,5	<2,5
Minimum	0,57	2,0	0,58		
Maximum	16	2,3	16		
Médiane	1,4	2,2	1,4		
25 ^{ème} percentile	0,80		0,93		
75 ^{ème} percentile	2,7		3,0		
Nombre d'échantillons au dessus de la LDM	36	2	16	0	0

Tableau 7 – Niveaux de phtalates (n=91)

Paramètre	DMP Ng/g de sérum	DEP ng/g de sérum	DIBP ng/g de sérum	DBP ng/g de sérum	BzBP ng/g de sérum
Limite de détection de la méthode (LDM)	<1	<2	<2	<2	<1
Minimum	1,0	2,2	3,2	2,6	1,1
Maximum	10	14	93	136	305
Médiane	1,9	6,4	54	12	1,7
25 ^{ème} percentile	1,4	2,8	10	6,1	1,3
75 ^{ème} percentile	3,3	9,6	66	31	2,2
Nombre d'échantillons au dessus de la LDM	26	21	18	68	35

Paramètre	DCHP Ng/g de sérum	DEHP ng/g de sérum	DOP ng/g de sérum	DINP ng/g de sérum	DIDP ng/g de sérum
Limite de détection de la méthode (LDM)	<1	<25	<1	<10	<10
Minimum	1,0	28	2		
Maximum	4	5863	17		
Médiane	1,5	209	9		
25 ^{ème} percentile		65			
75 ^{ème} percentile		572			
Nombre d'échantillons au dessus de la LDM	4	84	2	0	0