

SANTÉ  
ENVIRONNEMENT

SEPTEMBRE 2019

ÉTUDES ET ENQUÊTES

**IMPRÉGNATION**

**DE LA POPULATION FRANÇAISE**

**PAR LES BISPHÉNOLS A, S ET F**

Programme national de biosurveillance,  
Esteban 2014-2016

## Résumé

Les bisphénols (A, S et F) sont des substances chimiques de synthèse principalement utilisés dans la production de polycarbonates et de résines époxy. Ces composés sont retrouvés dans la fabrication d'équipements électroniques, d'emballages alimentaires, de papiers thermiques, de peintures ou encore de vernis. Les bisphénols S et F sont utilisés depuis plusieurs années comme alternatives au bisphénol A (BPA), mais leur production reste minoritaire.

Le bisphénol A est défini comme perturbateur endocrinien par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), « présumé toxique pour la reproduction » et classée comme substance très préoccupante » par l'Agence européenne des substances chimiques (ECHA) et est suspecté d'être associé à de nombreuses pathologies (diabète, obésité, maladies cardiovasculaires, respiratoires, rénales, cancers). Les données concernant les bisphénols S et F font encore défauts, néanmoins certaines études montrent qu'ils jouent un rôle de perturbateur endocrinien similaire au BPA.

Dans le cadre du programme national de biosurveillance, l'étude transversale Esteban a permis de mesurer pour la première fois dans la population française continentale les niveaux d'imprégnation par les bisphénols A, S et F et d'en rechercher les déterminants. La mesure des concentrations urinaires en bisphénols a été réalisée à partir d'un sous-échantillon de 500 enfants et 900 adultes, âgés de 6 à 74 ans, inclus dans l'étude entre avril 2014 et mars 2016.

Les bisphénols A, S et F ont été détectés dans la quasi-totalité des échantillons ; les moyennes géométriques en BPA étaient respectivement de 2,25 et 2,69 µg/g de créatinine chez les enfants et les adultes ; égales à 0,44 et 0,53 µg/g de créatinine pour les bisphénols S (BPS) et de 0,26 et 0,31 µg/g de créatinine pour les bisphénols F (BPF). L'imprégnation par les bisphénols était plus importante chez les enfants que chez les adultes. Les résultats obtenus étaient proches de ceux observés dans les pays nord-américains. La recherche des déterminants de l'imprégnation montrait une augmentation des concentrations en BPS et BPF chez les enfants avec l'achat de poissons pré-emballés et le fait d'aérer moins régulièrement son logement. Chez les adultes, l'imprégnation par les BPS augmentait avec la consommation d'aliments pré-emballés.

Les associations mises en évidence dans l'étude Esteban doivent être interprétées avec précaution car les études transversales ne permettent pas à elles-seules de déterminer la causalité entre les sources d'exposition potentielles étudiées et les niveaux d'imprégnation mesurés, notamment pour les biomarqueurs d'exposition à demi-vie courte, tels que les bisphénols, dosés à partir d'un prélèvement biologique unique et ponctuel.

Au vu de la réglementation et des restrictions récentes sur les limites de migration du BPA dans les contenants alimentaires notamment, de l'utilisation croissante de ses substituts, il sera important de suivre les tendances temporelles des niveaux d'imprégnation de la population française par les bisphénols A, S et F.

**MOTS CLÉS :** BIOSURVEILLANCE ; ESTEBAN ; POPULATION GÉNÉRALE ; IMPRÉGNATION ; EXPOSITION ; SUBSTANCES CHIMIQUES ; BISPHÉNOL A, BISPHÉNOL S, BISPHÉNOL F ; ENFANTS ; ENVIRONNEMENT

**Citation suggérée :** Imprégnation de la population française par les bisphénols A, S et F. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France, septembre 2019. 57 p. Disponible à partir de l'URL : [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr)

ISSN : 2609-2174 / ISBN-NET 979-10-289-0572-9 / RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / DÉPÔT LÉGAL : SEPTEMBRE 2019

## Abstract

### Impregnation of the French population by bisphenols A, S and F. National Biomonitoring Program, Esteban 2014-2016

Bisphenols (A, S and F) are synthetic chemicals used primarily in the production of polycarbonates and epoxy resins. These compounds are found in the manufacture of electronic equipment, food packaging, thermal papers, paints or varnishes. Bisphenols S and F have been used for several years as alternatives to bisphenol A (BPA), but their production remains minor.

Bisphenol A is defined as an endocrine disruptor by the World Health Organization (WHO), "presumed to be toxic to reproduction" and classified as a very "worrying" substance by the European Chemicals Agency (ECHA) and is suspected of be associated with many diseases (diabetes, obesity, cardiovascular, respiratory, and renal diseases, and cancers). Data on bisphenols S and F are still lacking, however some studies show that they play a role as an endocrine disruptor similar to BPA.

As part of the national biomonitoring program, the Esteban cross-sectional study has measured, for the first time in the continental French population, the levels of impregnation with bisphenols A, S and F and to search for the determinants. The measurement of urinary concentrations of bisphenols was based on a subsample of 500 children and 900 adults, aged 6 to 74, included in the study between April 2014 and March 2016. Bisphenols A, S and F were detected in almost all samples; the geometric mean in BPA was 2.25 and 2.69  $\mu\text{g} / \text{g}$  creatinine, respectively, in children and adults; equivalent to 0.44 and 0.53  $\mu\text{g} / \text{g}$  creatinine for bisphenol S (BPS), and 0.26 and 0.31  $\mu\text{g} / \text{g}$  creatinine for bisphenol F (BPF). Impregnation with bisphenols was higher in children than in adults. The results obtained were close to those observed in North American countries. Investigation on the determinants of impregnation showed an increase in BPS and BPF concentrations in children with the consumption of pre-packaged fish and a less regular ventilation of the dwelling. In adults, BPS impregnation increased with the consumption of pre-packaged foods.

The associations highlighted in the Esteban study should be interpreted with caution because cross-sectional studies alone do not allow to determine the causality between the potential sources of exposure studied and the levels of impregnation measured, especially for half-life exposure biomarkers, such as bisphenols, dosed from a single, punctual biological sample.

In view of recent regulations and restrictions on BPA migration limits in food containers, and the increasing use of its substitutes, it will be important to follow the temporal trends in the levels of impregnation of the French population by bisphenols A, S and F.

**KEY WORDS:** MONITORING; ESTEBAN; GENERAL POPULATION; IMPREGNATION; EXPOSURE; CHEMICAL SUBSTANCES ; BISPHENOL A, BISPHENOL S, BISPHENOL F; CHILDREN; ENVIRONMENT

## Auteurs

Alexis Balicco, Marie-Laure Bidondo, Clémence Fillol, Jessica Gane, Amivi Oleko, Abdessattar Saoudi, Abdelkrim Zeghnoun

Santé publique France, Direction santé environnement Travail

L'étude a été réalisée avec la participation des ministères des Solidarités et de la Santé et de la Transition écologique et solidaire, des centres d'examens de Santé de l'Assurance Maladie et du Cetaf.

# Sommaire

Introduction .....	6
<b>1. GÉNÉRALITÉS SUR LES BISPHÉNOLS .....</b>	<b>7</b>
1.1 Utilisations et réglementations .....	7
Bisphénol A .....	7
Bisphénols S et F .....	8
1.2 Exposition de la population .....	9
Les expositions alimentaires .....	9
Les expositions dans l'air intérieur .....	10
Les expositions dans l'air extérieur .....	10
Les expositions liées au sol .....	11
Les expositions liées au tabac .....	11
Les autres sources d'exposition .....	11
1.3 Toxicocinétique .....	11
Absorption et distribution .....	11
Métabolisme .....	12
Élimination .....	12
1.4 Effets sanitaires .....	12
Perturbation du système endocrinien .....	13
Obésité, diabète et maladies coronariennes .....	13
Effets cancérogènes .....	14
Exposition prénatale .....	14
1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques des bisphénols .....	14
<b>2. MATÉRIEL ET MÉTHODES .....</b>	<b>16</b>
2.1 Contexte et objectifs .....	16
2.2 Population .....	16
2.3 Recueil des données .....	17
2.4 Collecte et traitement des échantillons biologiques d'urine .....	17
2.5 Dosages des bisphénols et de la créatinine .....	17
Dosage des bisphénols .....	17
Dosage de la créatinine .....	19
2.6 Analyses statistiques .....	19
Plan de sondage et pondérations .....	19
Traitement des données manquantes et censurées à gauche .....	19
Prise en compte de la dilution urinaire .....	20
Description des niveaux d'imprégnation .....	20
Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation .....	20
Logiciels utilisés .....	20
<b>3. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES CHEZ LES ENFANTS .....</b>	<b>21</b>
3.1 Bisphénol A .....	21
3.2 Bisphénol S .....	23
3.3 Bisphénol F .....	25
3.4 Comparaisons avec des études françaises et internationales .....	27
BPA .....	27
BPS et BPF .....	29
<b>4. DÉTERMINANTS DE L'IMPRÉGNATION PAR LES BISPHÉNOLS CHEZ LES ENFANTS .....</b>	<b>31</b>
<b>5. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES CHEZ LES ADULTES .....</b>	<b>34</b>
5.1 Bisphénol A .....	34
5.2 Bisphénol S .....	36
5.3 Bisphénol F .....	39
5.4 Comparaison avec des études françaises et internationales .....	41
BPA .....	41
BPS et BPF .....	44

6. DÉTERMINANTS DE L'IMPRÉGNATION PAR LES BISPHÉNOLS CHEZ LES ADULTES.....	45
7. DISCUSSION.....	49
Bibliographie .....	52
Annexe / Liste des variables testées dans les modèles .....	57

# Introduction

Depuis plusieurs années, les bisphénols S (BPS) et F (BPF) sont utilisés comme alternatives au bisphénol A (BPA), notamment dans la fabrication de polycarbonates et de résines époxy. Ces composés sont essentiellement retrouvés dans la composition de matériaux optiques, dentaires, d'équipements électroniques, de bouteilles en plastique, d'emballages alimentaires, de conserves, de papiers thermiques, de peintures et de vernis. Toutefois, la production et l'utilisation de BPA dans le monde reste largement majoritaire.

Le BPA est suspecté d'être associé à de nombreuses pathologies, comme le diabète, l'obésité, des maladies cardiovasculaires, respiratoires, rénales, certains cancers, ainsi que des troubles du comportement et de la reproduction (1-3). En outre, des recherches sont menées depuis une dizaine d'années afin d'étudier les effets de ce perturbateur endocrinien à de faibles doses. De plus, le BPA apparaît comme un composé présentant une relation dose-réponse non monotone (4). Les bisphénols S et F ont également des effets sur le système endocrinien (5), et l'existence de relations non linéaires entre la dose et les effets ont également été montrés (6).

En France, les données concernant les niveaux d'imprégnation par le bisphénol A (BPA) en population générale, font défaut. Les données disponibles concernaient jusqu'à présent des études locales (Ile-de-France, Rhône-Alpes (7; 8), Nancy et Poitiers (9)). C'est en 2011, au sein de la cohorte Elfe, que le volet périnatal du programme national de biosurveillance a permis de fournir des indicateurs nationaux de l'imprégnation des femmes enceintes par le BPA. Depuis, l'étude transversale Esteban (Etude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition) a permis de mesurer pour la première fois les niveaux d'imprégnation par les bisphénols A, S et F de la population française continentale. Ces analyses ont été réalisées à partir d'un sous-échantillon représentatif de 900 adultes et 500 enfants, inclus dans l'étude entre avril 2014 et mars 2016.

Après un rappel des principales sources d'exposition aux bisphénols A, S, F, des effets avérés et suspectés sur la santé, ce document présente la méthode de collecte des données et leur analyse, les résultats descriptifs des niveaux d'imprégnation par les bisphénols chez les enfants et les adultes, ainsi que l'analyse des déterminants de l'exposition.

# 1. GÉNÉRALITÉS SUR LES BISPHÉNOLS

## 1.1 Utilisations et réglementations

### Bisphénol A

Le 4,4'-isopropylidènediphénol<sup>1</sup>, plus couramment appelé bisphénol A (BPA, n° CAS 80-05-7), a été synthétisé pour la première fois en 1891 par le chimiste Russe Alexander P. Dianin.

En 2003, la production annuelle de bisphénol A dépassait les 3 millions de tonnes et continue d'augmenter depuis (10). Le BPA est principalement utilisé dans la fabrication et la synthèse de résines époxy et de polycarbonates (11). Ces plastiques rigides entrent dans la composition de nombreux objets courants : récipients alimentaires (canettes, boîtes de conserves), bouteilles recyclables, biberons (jusqu'en 2011 en Europe), jouets, appareils électroniques et cédéroms (12).

Le BPA est aussi utilisé dans les dispositifs médicaux en polycarbonate ou en polysulfone et dans certains matériaux à usage dentaire (ciments dentaires). Il entre également dans la composition de papiers thermiques (tickets de caisse) et de certains produits ignifugeants.

Le BPA est considéré comme un perturbateur endocrinien (PE), notamment par le Programme des Nations unies pour l'environnement (PNUE), l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (13) et l'Agence européenne des substances chimiques (ECHA). Les perturbateurs endocriniens sont des substances ou mélanges chimiques exogènes, d'origine naturelle ou artificielle, qui ont la capacité d'altérer le fonctionnement du système endocrinien et entraîner des effets néfastes sur l'organisme d'un individu ou de ses descendants (14).

Au vu de son potentiel toxique et des inquiétudes soulevées du fait de son utilisation dans de nombreux produits de consommation courante, le BPA fait l'objet depuis plusieurs années d'une attention particulière et d'un encadrement juridique croissant. En 2010, le Canada a été le premier pays à avoir interdit la présence de BPA dans les biberons en polycarbonate. En janvier 2011, la Commission européenne adoptait la directive UE n°8/2011, interdisant à son tour l'utilisation du BPA pour la fabrication des biberons. En France, l'assemblée nationale a adopté la Loi n°2012-1442 du 24 Décembre 2012, interdisant le bisphénol A dans les conditionnements, contenants ou ustensiles destinés à entrer en contact avec les aliments, depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2015.

En 2014, à l'initiative de la France, le comité d'évaluation des risques (RAC) de l'ECHA s'est montré favorable à un classement plus strict du bisphénol A. La commission européenne s'est prononcée en juillet 2016 pour un classement plus sévère du BPA dans le règlement CLP (Classification, Labelling and Packaging), en modifiant son niveau de toxicité de la catégorie « reprotoxique suspecté » (Cat. 2) à la catégorie « présumé toxique pour la reproduction » (Cat. 1B). Cette modification est applicable depuis le 1<sup>er</sup> mars 2018.

Le 12 février 2018, la Commission européenne a modifié le règlement (UE) n°10/2011 du 14 janvier 2011 portant sur les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires : la migration dans ou sur des denrées alimentaires du BPA provenant de vernis ou de revêtements appliqués sur des matériaux et objets ne doit pas excéder une limite spécifique de 0,05 mg de BPA par kg de denrées alimentaires. Cette limite de migration spécifique (LMS) était précédemment de 0,6 mg/kg. Cette disposition est applicable depuis le 6 septembre 2018.

---

1. Nomenclature IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry)

D'autre part, la Commission européenne a modifié l'annexe II de la directive 2009/48/CE portant sur la sécurité des jouets, incluant une limite de migration de 0,04 mg/L. Cette disposition est applicable depuis 2018.

En mai 2014, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) proposait la restriction de l'usage du BPA dans les papiers thermiques, dans le cadre du règlement REACH de la Commission européenne. Cette proposition mettait en avant l'existence d'un risque pour la santé des travailleurs (principalement des employés de caisse) et des consommateurs exposés au BPA du fait de la manipulation de papiers thermiques. En décembre 2016, cette mesure de restriction (modification de l'annexe XVII du règlement REACH) a été publiée au journal officiel de l'Union européenne. Elle prévoit que le bisphénol A ne pourra plus être mis sur le marché dans le papier thermique à une concentration égale ou supérieure à 0,02 % en poids après le 2 janvier 2020.

Enfin, le BPA est inscrit dans l'annexe II de la directive 76/78/CEE listant les substances qui ne doivent pas entrer dans la composition des produits cosmétiques.

## Bisphénols S et F

Le 4,4'-sulfonyldiphénol ou bisphénol S (BPS n°CAS 80-09-1) et le 4,4'-méthylènediphénol ou bisphénol F (BPF n°CAS 620-92-8) sont des composés organiques utilisés le plus souvent en substituts des bisphénols A. Leur production est bien inférieure à celle des BPA. Selon l'ECHA, la production et l'importation des BPS dans l'Union européenne varie de 1000 à 10 000 tonnes par an (données d'enregistrement liées à 6 fabricants déclarants au niveau européen). Le BPF n'a pas été enregistré auprès de l'ECHA, ce qui signifie que sa production/importation est inférieure à 100 tonnes par an.

Le bisphénol S est utilisé principalement dans la fabrication de résines polyéthersulfones en remplacement des résines polycarbonates pour la fabrication de biberons et de vaisselle pour enfants ; dans les résines époxy et comme révélateur dans les papiers thermiques, en substitution du BPA (15-16).

Le bisphénol F est utilisé principalement dans la fabrication de résines époxy (revêtement boîte de conserve) et de revêtements pour différentes applications (adhésifs, vernis, scellant dentaire, emballages alimentaires).

Les bisphénols S et F sont très peu identifiés et mentionnés dans la réglementation. Ils ne sont pas inscrits à l'annexe VI du règlement CLP et ne possèdent donc pas d'étiquetage officiel harmonisé au niveau de l'Union européenne.

En Europe, le bisphénol S est autorisé dans les matières plastiques et articles destinés à être en contact avec les aliments, avec un taux de migration de 0,05 mg/kg (Règlement 10/2011 de la Commission). Les autres bisphénols ne sont pas cités par ce règlement et sont donc interdits dans les matières plastiques et articles destinés à être en contact avec les aliments.

La Commission européenne a demandé à l'ECHA d'évaluer dans quelle mesure le bisphénol S est utilisé en remplacement du bisphénol A et pose un risque pour la santé humaine. Dans le cas où un risque serait identifié, la commission européenne pourrait demander à l'ECHA de préparer un dossier de restriction dans le cadre du règlement REACH pour proposer l'interdiction du BPS dans les papiers thermiques, celui-ci étant classiquement utilisé comme alternative au BPA pour cette application.

## 1.2 Exposition de la population

### Les expositions alimentaires

Les expertises collectives conduites par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) et d'autres agences internationales, indiquent que la principale source d'exposition au BPA pour la population générale est la voie alimentaire. Elle représenterait 80% de l'exposition totale (17-20).

Cette voie d'exposition est le résultat de la migration des bisphénols contenus dans les emballages et contenants, vers les aliments et les boissons consommés. Les bisphénols migrent des emballages et bouteilles en polycarbonates à partir de l'hydrolyse des polymères. La concentration en bisphénols dans les aliments et l'eau augmente avec le temps de stockage et l'élévation de la température (21). Il a également été montré que la diminution du pH d'une solution était associée à l'augmentation de la migration des bisphénols dans l'eau, tandis que la présence de cations dans un liquide à température ambiante n'affectait pas l'hydrolyse des polycarbonates (22). D'autre part, la migration des bisphénols à partir des résines époxy se fait principalement durant la phase de stérilisation et de stockage. En effet, il a été montré que l'exposition de boîtes de conserves à une température de 100°C (phase de pasteurisation), augmentait de 18 fois la vitesse de libération des bisphénols (23).

Dans le cadre de l'expertise collective de l'Anses relative à l'évaluation des risques sanitaires du BPA, les concentrations en BPA libre et total ont été mesurées en utilisant des échantillons alimentaires recueillis lors de la deuxième étude de l'alimentation totale (EAT2) (18). Les résultats des analyses montraient que le BPA est essentiellement présent sous sa forme libre dans les échantillons d'origine animale (pas de BPA conjugué en quantité significative) et laissent supposer une faible métabolisation du BPA dans ces produits. Les principaux aliments contributeurs de l'exposition au BPA libre, identifiés sont :

- les produits conditionnés en boîtes de conserve (conserves de légumes et plats composés), dont les teneurs en BPA libre sont supérieures à 10 µg/kg. Ces aliments sont systématiquement plus fortement contaminés que les aliments frais ou surgelés et participeraient à près de 50 % de l'exposition alimentaire ;
- les aliments d'origine animale et certains légumes non conditionnés en conserves : viandes, produits de la mer et légumes secs. Parmi l'ensemble des produits alimentaires analysés, les abats présentaient les plus fortes teneurs en BPA libre, avec une teneur moyenne de 30 µg/kg ;
- les autres aliments présentent généralement une faible contamination (< 5 µg/kg) mais pourraient, de par leur fréquence de consommation, participer jusqu'à 30 % de l'exposition alimentaire. Cette contamination alimentaire, dont l'origine n'est pas identifiée, concernait 85 % des échantillons alimentaires analysés.

Le BPA est faiblement présent dans les eaux de distribution au robinet et les eaux conditionnées en bouteilles et cannettes, à l'exception de celles stockées dans les bonbonnes en polycarbonate. La présence de BPA dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) est liée à la ressource d'eau elle-même, mais également aux matériaux utilisés tout au long de la production, pour le captage, le traitement, l'acheminement et le stockage. Les mesures réalisées dans le cadre de l'expertise collective de l'Anses ont fourni les premières données françaises de contamination des eaux par le BPA (18). Cette étude a montré que le BPA était quantifié dans moins de 1 % des échantillons d'eau du robinet analysés (n = 296 ; LOQ = 0,025 µg/L). Parmi les eaux conditionnées, seules celles stockées dans des bonbonnes en polycarbonate présentaient des concentrations en BPA quantifiables (max 4 µg/L). Ces résultats confirment l'analyse réalisée à

partir de 65 études, publiées entre 1990 et 2010, ayant fourni des données de contamination d'EDCH par le BPA, en Amérique du Nord, en Europe et en Asie. Cette analyse a en effet montré que les EDCH sont généralement peu contaminées par le BPA (plus forte médiane égale à 0,026 µg/l, mesurée en Asie) et contribuent peu à l'exposition alimentaire de la population générale au BPA (moins de 2,8 %) (24).

La consommation de boisson en canettes et la consommation de vin pourraient également être des sources d'exposition au BPA, BPS et BPF, celui-ci étant présent dans les résines époxy utilisées pour le revêtement des canettes et les cuves à vin ou encore dans les bouchons en plastique (25-26).

## Les expositions dans l'air intérieur

Les bisphénols sont utilisés dans les matériaux de fabrication de nombreux équipements et mobiliers présents dans les logements (équipements électroniques, revêtements de sol, peintures, etc.). La présence dans l'air intérieur et les poussières domestiques de BPA volatilisé à partir de ces équipements et mobiliers, constitue également une voie d'exposition potentielle au BPA, *via* l'inhalation ou l'ingestion involontaire. Le BPA est néanmoins peu retrouvé dans l'air intérieur, en raison de sa faible pression de vapeur saturante, mais il est fréquemment détecté dans les poussières sédimentées du fait de leur migration à partir des mobiliers et équipements fabriqués à partir de polymères synthétiques.

La concentration moyenne, observée dans le cadre de l'expertise collective de l'Anses dans l'air intérieur de 30 logements situés en Ile-et-Vilaine, était de 0,001 µg/m<sup>3</sup>. Elle était de 5,8 µg/g dans les poussières déposées au sol (14).

Dans une étude américaine, 56 échantillons de poussières sédimentés ont été collectés dans des habitations de l'Est des Etats-Unis. Dans 95% des échantillons, des BPA ont été détectés à des concentrations significatives allant de 0,5 mg/kg à 10,2 mg/kg (27).

Les résultats d'une étude menée en Chine, au Japon, en Corée du sud et aux Etats-Unis, à partir d'échantillons de poussières intérieures sédimentées, montraient des concentrations moyennes en BPS comprises entre 0,17 µg/g (Chine) et 0,81 µg/g (Japon). Les concentrations moyennes en BPF étaient inférieures, comprises entre 0,048 µg/g (Chine) et 0,45 µg/g (Corée). Parmi les trois types de bisphénols, le BPA était le plus détecté, les concentrations moyennes étaient comprises entre 0,63 µg/g (Chine) et 2,70 µg/g (Japon) (28).

Des travaux récents ont également permis de mesurer des concentrations en BPA, BPS et BPF dans l'air intérieur de différents lieux (parking, voitures, domicile,...).

Toutefois, l'exposition *via* l'inhalation de l'air intérieur et l'ingestion de poussières contaminées représenterait moins de 10 % de l'exposition totale de la population générale (30-31).

## Les expositions dans l'air extérieur

L'exposition aux bisphénols présents dans l'environnement extérieur est possible par inhalation de l'air et par ingestion ou contact cutané de poussières à partir des sols et sédiments. L'émission de bisphénols dans l'air extérieur peut être liée aux émissions industrielles lors de la production de plastiques et de résines contenant des bisphénols, au brûlage non contrôlé de déchets ménagers et d'équipements électroniques (24). Le BPA, par exemple, se retrouve majoritairement dans la phase particulaire de l'air, à une concentration de quelques ng/m<sup>3</sup> (18; 32).

## Les expositions liées au sol

La principale source de BPA dans les sols est liée à l'épandage de boues de station d'épuration. Peu de données de concentrations en BPA dans les sols urbains et ruraux sont disponibles et la part de l'exposition totale qui peut être attribuée au contact avec ces milieux n'est pas connue (33).

## Les expositions liées au tabac

Les fumées de tabac peuvent constituer une source d'exposition au BPA puisque celui-ci entre dans la composition des filtres de cigarettes (jusqu'à 25 % en masse) (34). Plusieurs études ont mis en évidence l'existence d'une association entre la consommation de tabac, objectivée par la concentration urinaire en cotinine, et l'imprégnation par le BPA (35-37). Néanmoins, ce lien n'est pas observé de façon systématique puisqu'une association inverse a été mise en évidence, sur la base de données déclarées, aux États-Unis dans le cadre de l'étude Nhanes (National Health and Nutrition Examination Survey) (38).

## Les autres sources d'exposition

Une exposition cutanée au BPA, via sa présence dans les papiers thermiques, notamment les tickets de caisse, de loterie, certaines étiquettes autocollantes, cartes d'embarquement ou télécopies, est aujourd'hui bien documentée. La Commission européenne estime qu'environ 30% des papiers thermiques entrent dans le processus de recyclage du papier. De nombreux produits fabriqués à partir de papier recyclé, comme les serviettes, les journaux, le papier toilette, ou encore certains cartons d'emballages alimentaires peuvent ainsi être contaminés par les bisphénols. Ainsi, l'exposition aux BPA à travers la manipulation de tickets de caisse est susceptible d'être particulièrement importante en population professionnelle.

Le BPS est le substitut principal du BPA utilisé dans la fabrication des papiers thermiques. Les résultats récents d'une étude cas-témoin ont montré des concentrations urinaires en BPS supérieures chez les caissiers (43).

D'autres sources d'exposition professionnelle existent, c'est le cas pour les travailleurs employés directement dans les usines de fabrication et de production de résines époxy ou de polycarbonates (44).

L'exposition aux bisphénols est également possible *via* l'utilisation de matériel dentaire, notamment à partir des résines utilisées dans la prévention des caries. Des concentrations importantes en BPA ont été mesurées dans la salive et l'urine après des traitements dentaires (45-46). Toutefois, les concentrations en BPA détectées dans des échantillons de salive diminueraient avec le temps et la dose de résine utilisée (47). Les expositions à partir de l'utilisation de résines dans les traitements dentaires représenteraient néanmoins une faible contribution de l'exposition totale aux bisphénols.

## 1.3 Toxicocinétique

### Absorption et distribution

La toxicocinétique du BPA est plus ou moins bien connue selon la voie d'exposition. Les études de toxicocinétique chez l'homme, par voie orale, indiquent une absorption du BPA importante. L'absorption est rapide et quasiment totale, puisque plus de 80 % de la dose ingérée est métabolisée 5 heures après l'exposition (48).

Les données actuelles relatives à l'absorption du BPA par voie cutanée donnent des résultats assez différents et les études *in vitro* sur l'absorption cutanée sont limitées (49-50). L'EFSA (European Food Safety Authority) a conclu que l'absorption du BPA se situerait probablement autour de 10% de la dose appliquée.

Enfin, il existe très peu de données sur l'absorption du BPA après exposition par voie respiratoire. Celle-ci pourrait pourtant expliquer en partie la présence dans l'organisme de BPA non métabolisé, en particulier dans le sang et l'urine (52).

## Métabolisme

Chez l'animal, le BPA est rapidement absorbé et se métabolise par conjugaison pour former du BPA-glucuronide et du BPA-sulfate. Les études sur l'Homme après ingestion orale confirment les données chez l'animal, et le BPA-glucuronide est le métabolite principalement formé (appelé aussi BPA-conjugué) (53). La glucuronidation a principalement lieu dans l'intestin et est catalysée par l'enzyme codée par le gène UGT 2B15 dont le polymorphisme pourrait être la cause de différences interindividuelles dans la capacité à métaboliser le BPA (54). Une fois métabolisé, le BPA-conjugué se distribue dans l'ensemble des tissus, sans affinité pour un organe particulier. Chez des volontaires exposés à de faibles doses par voie orale (54-88 mg/kg), seul le BPA-glucuronide est mesuré dans le plasma. Le pic plasmatique est atteint en 80 minutes et sa concentration diminue de façon exponentielle (demi-vie = 89 minutes). Le glucuronide est libéré par le foie dans la circulation systémique et excrété dans l'urine.

Chez les femmes enceintes, le BPA passe la barrière placentaire et les concentrations mesurées dans les tissus fœtaux (sérum de la mère, liquide amniotique, sang du cordon ombilical) sont du même ordre de grandeur que celles mesurées chez la mère (55). Le BPA se retrouve facilement dans la circulation fœtale du fait de sa faible affinité avec l' $\alpha$ -foetoprotéine. Par ailleurs, la  $\beta$ -glucuronidase présente dans le placenta et le foie fœtal, est susceptible d'entraîner une déconjugaison du BPA et ainsi une exposition du fœtus au BPA libre (56).

Comme pour les BPA, les BPS et les BPF sont métabolisés en glucuronides, sous l'effet d'enzymes UGT, puis rapidement éliminés dans les urines (57-58).

## Élimination

Chez l'homme, les bisphénols sont majoritairement éliminés par la voie urinaire sous sa forme conjuguée. L'élimination est diphasique avec une première phase d'élimination rapide en 4,5-8,5 heures après une exposition par voie orale. La seconde phase d'élimination est plus lente : entre 8,5 et 24 heures. Il n'y a pas de différences d'excrétion entre les sexes. Quelques études montrent la présence, chez l'Homme, d'une sulfatation du bisphénol A.

Bien que l'élimination urinaire du BPA-conjugué soit rapide et quasiment totale, l'exposition fréquente aux bisphénols pourrait contribuer à son accumulation dans l'organisme, notamment dans les tissus adipeux (59). Certaines études suggèrent que le BPA ainsi stocké pourrait être déconjugué par la  $\beta$ -glucuronidase et remobilisé dans l'organisme sous sa forme libre (52;60). Les études chez l'animal montrent cependant qu'il ne semble pas exister d'accumulation du BPA dans l'organisme, au cours du temps (18).

## 1.4 Effets sanitaires

Les formes libres, non conjuguées, des bisphénols sont les formes biologiquement actives, en termes d'effets oestrogénomimétiques.

Les études épidémiologiques ayant recherché des liens entre le BPA et les effets sanitaires chez l'Homme sont insuffisantes pour conclure de manière définitive. En cas d'exposition chronique, des effets cardiovasculaires, notamment coronariens sont suspectés, de même qu'une augmentation du risque de survenue d'un diabète de type 2 et d'une atteinte des fonctions hépatiques et thyroïdienne. Devant les difficultés méthodologiques et le nombre assez faible d'études épidémiologiques, l'expérimentation animale reste une source précieuse de données. En cohérence avec celles-ci, les préoccupations concernent aussi des effets sur la reproduction, en particulier la fertilité, et la survenue de cancers hormonodépendants. Les études concernant les effets sanitaires du BPF et du BPS sont significativement moins nombreuses. Néanmoins, une récente revue systématique de la littérature montre que le BPS et le BPF jouent un rôle de perturbateur endocrinien similaire au BPA (61). Dans la suite de cette partie, nous évoquerons le plus souvent les études réalisées sur les BPA disponibles en plus grand nombre. Néanmoins, les inquiétudes portent sur de potentiels effets similaires des BPS et des BPF du fait de leur activité hormonale également.

## Perturbation du système endocrinien

Le BPA est reconnu comme un agoniste des récepteurs aux œstrogènes  $\alpha$  et  $\beta$  et comme un ligand apparenté au récepteur aux œstrogènes  $\gamma$ , dont on ignore les ligands naturels et les fonctions physiologiques (17). Des études ont montré que le BPA, même à des niveaux de concentrations très faibles (de l'ordre du picomolaire ou nanomolaire), a des effets sur les fonctions physiologiques des cellules et des tissus en se liant aux récepteurs des œstrogènes (62). Les effets du BPA ne sont pas limités aux effets oestrogénomimétiques. L'activation de l'expression de certains gènes au niveau embryonnaire et la prolifération des cellules séminomateuses humaines, peuvent induire des troubles de la fertilité. Chez l'animal, il a été montré que le BPA perturbe le développement des organes reproducteurs, l'excrétion de la testostérone et la production de spermatozoïdes (63). De plus, le BPA affecte non seulement les fonctions oestrogéniques, mais aussi les fonctions des hormones androgènes, la prolactine, l'insuline, ou encore des hormones thyroïdiennes (64).

De façon similaire au BPA, des essais *in vitro* ont montré que le BPF et le BPS sont des perturbateurs endocriniens ayant un impact sur l'activité oestrogénique, androgénique et anti-oestrogénique (5;61).

## Obésité, diabète et maladies coronariennes

Un certain nombre d'études récentes ont montré que les composés chimiques qui perturbent l'équilibre endocrinien pourraient contribuer au développement de l'obésité, du fait de la présence des récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  sur les tissus adipeux. Les investigations épidémiologiques sur l'animal ont montré une association entre l'exposition aux BPA et l'augmentation de la masse corporelle (65). Une étude transversale américaine, conduite sur un échantillon représentatif d'enfants, a montré une association significative entre la concentration urinaire de BPA et l'obésité (66). D'autre part, les données canadiennes de l'enquête ECMS ont permis de mettre en évidence, chez les adultes, une association entre la concentration urinaire en BPA et l'adiposité (tour de taille et indice de masse corporelle) (67). En revanche, les données de l'enquête Nhanes n'ont pas permis d'établir de lien significatif entre obésité et concentration urinaire en BPS et BPF chez les adultes. Toutefois, une forte exposition au BPS pourrait être associée aux niveaux d'adiposité (68).

Les données de Nhanes ont permis d'observer une association positive entre niveaux élevés de BPA et diabète (69). Cette association a également été observée sur les données de l'étude nationale de biosurveillance coréenne (Korean National Human Biomonitoring Survey) (70).

D'autre part, une étude réalisée à partir des données de Nhanes, a permis de montrer que le BPA pouvait perturber les fonctions du système cardiovasculaire. Une association entre concentrations urinaires en BPA et maladies coronariennes a été observée ainsi qu'un lien entre concentration de

BPA urinaire et le développement d'artériopathies périphériques (69;71). De plus, la concentration en BPA urinaire serait aussi positivement corrélée au risque d'hypertension artérielle (72).

## Effets cancérogènes

Le BPA est suspecté d'induire une augmentation du risque des cancers hormonodépendants (seins, prostate) en cas d'exposition durant la période néonatale (73). Chez le rat et la souris, l'administration sous-cutanée de faibles doses de BPA augmente l'incidence des tumeurs de la prostate et de la glande mammaire, induites par des hormones (œstradiol et testostérone) (74). En revanche, lorsque l'administration est réalisée par voie orale, aucune augmentation significative n'est trouvée.

## Exposition prénatale

La période d'exposition prénatale apparaît comme particulièrement critique car elle est susceptible d'altérer le développement du fœtus et d'entraîner des effets précoces, pouvant avoir des conséquences pathologiques à distance de l'exposition. Selon les expertises collectives de l'Anses et de l'Inserm, les effets sanitaires avérés d'une exposition prénatale au BPA chez l'animal (en particulier rat, souris et plus rarement primate) ont des effets sur le système reproducteur femelle (kystes ovariens, âge avancé de la puberté, variation des taux d'hormones sexuelles), un impact sur le développement cérébral et le comportement, des effets sur le métabolisme lipidique (tendance à la surcharge pondérale) et un risque de cancérogénicité (18-19).

## 1.5 Mesure et interprétation des niveaux biologiques des bisphénols

Dans l'organisme, les bisphénols sont présents à la fois sous forme libre, forme du BPA, BPS et BPF dans l'environnement, et conjuguée, forme métabolisée des bisphénols qui reflète une exposition interne. La mesure des bisphénols totaux correspond à la somme des concentrations en bisphénol conjugué et bisphénol libre dans les échantillons biologiques analysés.

La présence de BPA libre, BPS libre et BPF libre dans des échantillons biologiques peut être liée :

- à une exposition très récente, le bisphénol non métabolisé au moment du prélèvement,
- à une métabolisation moindre, liée à des différences interindividuelles,
- à une déconjugaison non enzymatique au cours du stockage des prélèvements biologiques,
- à une contamination externe lors de la collecte ou du dosage (52).

La compréhension de l'origine des formes libres des bisphénols mesurés dans les échantillons biologiques est importante avant toute interprétation des niveaux observés.

Une fois métabolisé, l'élimination du BPA est majoritairement rénale, la matrice urinaire, facilement accessible et recueillie de façon non invasive, est la matrice privilégiée dans les études incluant des dosages biologiques du BPA. En 2001, le Center for Disease Control (CDC) a réalisé la première étude de biosurveillance du BPA, à partir d'échantillons d'urine poolés. Depuis, de nombreuses études sont venues compléter ces premiers résultats et ont montré que, dans les populations étudiées, entre 80 % et 90 % des individus présentaient des niveaux détectables de BPA urinaire (52). Ces taux sont cohérents avec le caractère ubiquitaire de l'exposition à cette substance.

D'autres études ont mesuré le BPA dans le sang, le sérum, la salive, les tissus adipeux, le liquide amniotique, le sang du cordon et le lait maternel. Dans ces tissus et liquides, le BPA était également détecté dans environ 80 % des échantillons analysés (76-77).

Les connaissances relatives aux relations dose-réponse du BPA sont encore incomplètes et parfois contradictoires : des relations non-monotones semblent exister, en particulier aux faibles doses d'exposition. Ces relations non linéaires entre la dose et les effets ont également été observées pour les bisphénols S et F (6). Ainsi, le niveau de connaissances actuel ne permet pas d'interpréter, en termes d'effets sanitaires, les niveaux biologiques du BPA mesurés dans l'organisme.

En 2012, la Commission allemande de biosurveillance proposait une valeur seuil appliquée à la biosurveillance, pour le BPA urinaire. Cette valeur, nommée HBM-I (Human biomonitoring value), représente la concentration biologique en BPA en dessous de laquelle (selon les connaissances actuelles, de l'avis de la Commission allemande de biosurveillance), il n'y a aucun risque d'effets défavorables sur la santé et, par conséquent, aucun besoin d'action. Pour des concentrations en BPA supérieures au HBM-I, la commission allemande préconise que le résultat du dosage soit vérifié et s'il est confirmé, une démarche doit être entreprise afin d'identifier les sources potentielles d'exposition et les éliminer ou les réduire. La valeur HBM-I doit être considérée comme un niveau de contrôle, plutôt que comme un seuil sanitaire. Dans le cas du BPA, la Commission allemande de biosurveillance a dérivé le seuil HBM-1 sur la base d'études toxicologiques et épidémiologiques disponibles. La valeur HBM-I a été révisée en 2015, suite à la proposition de l'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), d'abaisser la DJT de 50 µg/kg pc/j à 5 µg/kg pc/j. Depuis, la nouvelle valeur HBM-I proposée par la Commission allemande de biosurveillance pour le BPA urinaire est égale à **0,1 mg/L pour les enfants** et à **0,2 mg/L pour les adultes**<sup>2</sup>.

Par ailleurs, la concentration biologique en BPA urinaire présente une grande variabilité intra-individuelle, liée au métabolisme d'élimination du BPA, à la dilution urinaire et aux éventuelles expositions récentes (78). Cette variabilité rend donc difficile l'interprétation individuelle d'un niveau d'imprégnation observé lors d'un prélèvement ponctuel. L'ajustement des teneurs en BPA sur la concentration en créatinine urinaire permet néanmoins de considérer l'impact de la dilution urinaire sur les concentrations mesurées (79).

En outre, les concentrations en BPA, BPS et BPF mesurées dans les urines correspondent à une exposition récente du fait de la demi-vie courte de ces composés (inférieure à 10 heures après une exposition orale).

Actuellement, il n'existe aucune valeur HBM-I concernant le BPS et le BPF urinaire.

Néanmoins, au niveau européen le projet HMB4EU (Human biomonitoring for Europe), initié depuis 2017, a notamment comme objectif de déterminer des valeurs de référence d'exposition aux bisphénols A, S et F à l'aide des données fournies par chacun des pays partenaires du projet. Ces valeurs devraient être disponibles à la fin de l'année 2019.

---

2. <https://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/human-biomonitoring-commission/reference-hbm-values>

## 2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

### 2.1 Contexte et objectifs

En France, la loi Grenelle de l'environnement (n° 2009-967 du 3 août 2009) a conduit à l'élaboration d'un programme national de biosurveillance de la population française. Ce programme a été inscrit dans les PNSE 2 et 3 (Plan National Santé Environnement). Ce programme, préparé entre mai 2009 et mars 2010 par un Comité de pilotage mis en place et animé par Santé publique France (ex Institut de veille sanitaire<sup>3</sup>), reposait sur la mise en place de deux études :

- le **volet périnatal** mis en œuvre au sein de la cohorte Elfe (Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance). L'objectif était d'estimer l'exposition des femmes enceintes et de leurs enfants *in utero* à certains polluants présents dans l'environnement (et notamment les BPA) ;
- l'étude nationale transversale en population générale nommée **Esteban** (Etude de SanTé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition) conçue pour estimer l'exposition de la population à diverses substances de l'environnement (y compris dans l'alimentation) et pour améliorer la compréhension des déterminants de l'exposition.

Les objectifs du volet environnemental de l'étude Esteban concernant les bisphénols étaient les suivants :

- décrire les niveaux d'imprégnation par le BPA, le BPS et le BPF de la population française continentale, mesurés à partir de prélèvements urinaires recueillis et établir des valeurs de référence (ces valeurs ne sont pas présentées ici et seront présentées ultérieurement pour l'ensemble des biomarqueurs caractérisés dans Esteban) ;
- étudier les variations temporelles des niveaux d'imprégnation aux bisphénols par une comparaison avec les résultats d'études antérieures menées en France et à l'étranger ;
- analyser les déterminants des niveaux d'imprégnation de la population.

### 2.2 Population

Les inclusions des participants se sont déroulées entre avril 2014 et mars 2016, au cours de quatre vagues successives, de durées égales, afin d'équilibrer les inclusions en fonction de la saisonnalité des expositions environnementales et de l'alimentation. La population cible de l'étude Esteban était constituée de l'ensemble des personnes résidant en France continentale âgées de 6 à 74 ans et vivant dans un ménage ordinaire sur la période d'étude.

Pour être éligibles, les individus devaient résider au moins quatre jours par semaine dans leur résidence habituelle, maîtriser suffisamment la langue française, ne pas déménager en dehors des zones géographiques couvertes au cours de la période d'étude et ne pas souffrir d'une pathologie rendant impossible la réalisation de l'étude (alimentation artificielle entérale ou parentérale, contre-indication à un prélèvement sanguin).

---

3. Réunissant la Direction générale de la Santé, la Direction générale de la prévention des risques, la Direction générale du Travail, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments et l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail aujourd'hui regroupées au sein de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Le dosage des bisphénols dans les urines a été réalisé sur un sous-échantillon aléatoire de 900 adultes et 500 enfants, représentatif de la population vivant en France, chez lesquels la quantité de matrice urinaire était suffisante pour le dosage des bisphénols.

## 2.3 Recueil des données

Les données relatives aux trois grandes thématiques étudiées dans Esteban ont principalement été recueillies par questionnaires (renseignés en face à face avec un enquêteur se rendant au domicile des participants et par auto-questionnaires papier ou *via* internet selon le choix des participants).

Des données démographiques, socio-économiques, sur l'alimentation, l'activité physique, la sédentarité, l'environnement résidentiel et professionnel, la santé générale et la consommation de soins ont été recueillies à travers la passation de différents questionnaires. D'autre part, l'ensemble des mesures et des prélèvements biologiques (sang, urines, mèche de cheveux) ont été effectués dans le cadre d'un examen de santé (80). Pour se faire, Santé publique France s'est appuyé sur le réseau des centres d'examen de Santé de l'Assurance Maladie (CES). Pour les enfants, et les adultes qui en avaient exprimé le choix, l'examen de santé était effectué à domicile, avec la venue d'un infirmier diplômé d'état (IDE). Les traitements immédiats des prélèvements biologiques ont été réalisés dans les laboratoires d'analyses rattachés aux CES.

## 2.4 Collecte et traitement des échantillons biologiques d'urine

Le jour de l'examen de santé, le recueil urinaire était effectué au réveil afin de collecter les premières urines du matin. Les participants devaient remplir par miction directe, un pot en polypropylène (PP) de haute densité d'une contenance de 250 mL, remis par les enquêteurs lors de visites préalables au domicile des participants. Un volume de 200 mL était souhaité même s'il était attendu que la quantité prélevée chez les enfants soit moins importante (notamment chez les 6-10 ans). Le pot contenant les urines était ensuite placé dans un sachet opaque puis remis aux infirmiers lors de l'examen de santé, conservé au frais entre +4°C et +10°C et à l'abri de la lumière avant le transport vers les laboratoires.

À l'arrivée des prélèvements urinaires dans les laboratoires, aucun traitement n'était nécessaire hormis leur homogénéisation. Les échantillons ont ensuite été aliquotés en petits volumes (1 mL, 2 mL, 5 mL et 10 mL) à l'aide de pipettes en verre afin d'éviter de potentielles contaminations pouvant impacter les dosages des biomarqueurs, notamment celui des bisphénols.

L'ensemble des échantillons en provenance des laboratoires ont été transportés par camion réfrigéré au centre de ressources biologiques de l'hôpital Bretonneau au CHU de Tours afin d'y être conservé dans des congélateurs à -80°C. Le transport des échantillons des laboratoires vers la biothèque était organisé de façon régulière tout au long de l'enquête.

## 2.5 Dosages des bisphénols et de la créatinine

### Dosage des bisphénols

Le laboratoire LABERCA/ONIRIS disposait d'un volume de 10 mL pour réaliser les analyses de bisphénols libres totaux. Les échantillons d'urine étaient conditionnés en tubes de 1 mL, 2 mL, 5 mL et 10 mL. Afin de limiter au maximum la manipulation des échantillons pour éviter d'éventuelles contaminations lors de pools de tubes, l'analyse a été préférentiellement réalisée sur les tubes de 10 mL lorsqu'ils étaient disponibles.

Le laboratoire a développé une méthode analytique permettant le dosage des bisphénols A, S et F. Les dosages ont été réalisés par chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire couplée à une spectrométrie de masse en tandem (GC-MS/MS). L'analyse des bisphénols totaux nécessitait une hydrolyse enzymatique avec une incubation d'une nuit à 50°C dans une étuve. Chaque échantillon a été extrait sur phase solide en utilisant des colonnes de polymères à empreintes moléculaires (MIP) puis dérivé (N-méthyl-N-triméthylsilyl-trifluoroacétamide MSTFA) pour permettre la détection et l'identification par GC-MS/MS (ionisation par impact électronique et détection par Selected Reaction Monitoring). Le calibrage a été réalisé à l'aide de 8 solutions de calibration, avec marquage au <sup>13</sup>C. La limite de détection (LOD) et la limite de quantification (LOQ) ont été déterminées par le laboratoire avec une probabilité donnée. La LOD et la LOQ calculées pour toutes les molécules sont présentées dans le tableau suivant.

## I TABLEAU 1 I

### LOD et LOQ du laboratoire LABERCA pour les dosages des bisphénols à partir d'échantillons d'urine

<b>Biomarqueur</b>	<b>LOD (µg/L)</b>	<b>LOQ (µg/L)</b>
BPS total	0,003	0,006
BPS libre	0,003	0,006
BPA total	0,01	0,09
BPA libre	0,01	0,09
BPF total	0,01	0,02
BPF libre	0,01	0,03

*Rq : Dans le cas particulier du BPA, la détermination de la LOQ est conditionnée par le bruit de fond résiduel systématiquement observé*

Une LOQmax définie comme la valeur maximale quantifiable par la méthode en condition standard a été déterminée à 100 µg/L pour chaque analyte.

La courbe de calibration a été réalisée grâce à 6 points de concentration et vérifiée tous les 100 échantillons. De même, l'étalonnage proche de la LOQ a été vérifié tous les 20 échantillons. Un « blanc méthode » a été analysé tous les 10 échantillons pour garantir la non-contamination du circuit analytique.

Des contrôles de qualité interne (CQI) ont été dosés au cours des séries analytiques sur plusieurs niveaux de concentration pour établir des cartes de contrôle et satisfaire aux critères de Westgard.

Les calculs de justesse, fidélité intermédiaire et d'incertitude (k=2) ont été réalisés sur 3 niveaux de concentrations (proche LOQ, moyen et élevé). Les biais de justesse et les CV associés à la fidélité intermédiaire étaient inférieurs à 30 % selon les niveaux de concentration.

Le laboratoire a participé à deux essais inter-laboratoires en 2013 et 2014 sur la détermination du BPA urinaire et a satisfait aux exigences requises.

Six échantillons dits « témoins » (aliquotés à partir d'ampoule d'eau ultrapure en verre dans des tubes en polypropylène dans les mêmes conditions que les échantillons Esteban) ont été envoyés au laboratoire pour être dosés dans les mêmes conditions que les échantillons de l'étude. Aucun des échantillons « témoins » ne présentait de concentration en BPA libre, BPF libre, BPS libre à un niveau quantifiable montrant ainsi l'absence d'une éventuelle contamination par l'environnement de la préparation des échantillons ou liée au matériel de collecte et de cryoconservation. Afin d'apprécier la fidélité intermédiaire des analyses, des répliqués ont été introduits à l'aveugle dans

les séries analytiques, i.e. que deux cryotubes appartenant au même sujet ont fait l'objet d'un dosage, avec des identifiants différents. Au total, 6 couples de répliqués ont été analysés, avec des résultats concordants pour l'ensemble des biomarqueurs.

Les délais entre la collecte des échantillons et la réalisation des dosages des bisphénols était en moyenne de 513 jours (minimum = 216 jours ; maximum = 884 jours). Ce délai comprenait les durées de stockage dans les laboratoires des centres d'examen de Santé et à la biothèque jusqu'au moment de la quantification des bisphénols.

## Dosage de la créatinine

Le laboratoire ChemTox disposait d'un volume de 0,5 mL d'urine pour réaliser le dosage de la créatinine urinaire. L'analyse était réalisée par spectrophotométrie à 546 nm selon la méthode de Jaffé qui consiste à mesurer l'intensité de la coloration du complexe rouge-orangé formé par la créatinine et l'acide picrique en milieu basique. La mesure était effectuée en cinétique : la vitesse de formation de la coloration étant proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon. Le domaine de mesure s'étendait de 0,1 à 54 mmol.L<sup>-1</sup>. Les CV de répétabilité et de fidélité intermédiaire étaient inférieurs à 2%. L'incertitude (k=2) était inférieure à 3 % et les biais de justesse inférieurs à 4 %.

## 2.6 Analyses statistiques

### Plan de sondage et pondérations

Le plan de sondage de l'étude Esteban est modélisé par un plan de sondage stratifié à trois degrés. Au premier degré, un échantillon stratifié d'unités primaires (communes ou regroupements de communes) a été tiré au sort. Au deuxième degré, dans chaque unité primaire, des ménages ont été tirés au sort par échantillonnage téléphonique. La stratification a été réalisée en fonction de deux variables : la région (8 zones géographiques) et le degré d'urbanisation (5 strates : rural ; < 20 000 habitants ; 20 000 - 100 000 habitants ; > 100 000 habitants, Paris). Le plan d'échantillonnage est décrit de façon détaillée dans l'article du protocole de l'étude (80).

Le dosage des bisphénols urinaires a été réalisé sur un sous-échantillon aléatoire de sujets parmi les individus qui avaient accepté de participer au volet biologique de l'étude et disposaient d'une quantité d'urine suffisante en biothèque pour permettre l'analyse.

Le processus de calcul des pondérations a été effectué en trois étapes. La première étape a consisté à établir des pondérations initiales dues au plan de sondage. En second lieu, les poids ont été ajustés par rapport à la non-réponse totale. Cette étape a été réalisée en utilisant la méthode des scores (81), méthode basée sur le principe des groupes de réponse homogènes et faisant appel à des informations disponibles à la fois pour les répondants et les non-répondants. Enfin, un calage a été effectué en utilisant les marges issues du recensement permettant à la population d'étude d'être comparable avec la population source selon certains critères (âge, sexe, niveau de diplôme...).

### Traitement des données manquantes et censurées à gauche

Les données manquantes sur les variables explicatives et sur les biomarqueurs dont certaines valeurs peuvent être censurées à gauche (niveaux biologiques inférieurs à la LOD ou LOQ) ont été imputées par la méthode d'imputation multiple par équations chaînées. Cette méthode est très flexible permettant à la fois d'imputer des données quantitatives, qualitatives et censurées par les LOD et LOQ. Elle est implémentée dans la package ICE de Stata (82). Comme les valeurs imputées ne peuvent pas être traitées comme des données réelles mesurées, le processus

d'imputation a été répété plusieurs fois pour créer des ensembles de données complets. Chaque ensemble a été analysé et les résultats ont été combinés afin de tenir compte de l'incertitude liée aux différentes imputations (83).

## Prise en compte de la dilution urinaire

Pour les analyses descriptives, des tableaux séparés sont présentés pour la concentration en bisphénols exprimée par volume d'urine et la concentration en bisphénols exprimée par gramme de créatinine urinaire.

La créatinine étant liée à différents facteurs, nous avons opté pour la solution proposée par Barr et coll. (84) qui consiste à séparer la concentration de biomarqueur et la créatinine dans le modèle. Les concentrations en créatinine ont été introduites dans le modèle après transformation logarithmique.

Dans cette étude, les individus présentant des concentrations en créatinine  $< 0,3$  g/L et  $> 3$  g/L ont été incluses dans les différentes analyses.

## Description des niveaux d'imprégnation

La distribution des niveaux d'imprégnation est décrite sous forme de percentiles (10, 25, 50, 75, 90, 95) et d'une moyenne géométrique avec les intervalles de confiance à 95 % pour la moyenne géométrique et le percentile 95. Les résultats sont présentés chez les enfants et chez les adultes, par tranche d'âge et chez les femmes adultes en âge de procréer. Les résultats ajustés sur la créatinine urinaire sont également présentés.

## Recherche des déterminants des niveaux d'imprégnation

Les déterminants de l'imprégnation par les bisphénols (A, S et F) ont été identifiés par une analyse de régression multivariées. Un modèle linéaire généralisé (Generalized linear Model) a été utilisé. Les concentrations en bisphénols ont été log-transformées afin de favoriser la normalité des résidus du modèle. Certains facteurs de risque et d'ajustement ont été sélectionnés a priori au vu de la littérature. Par ailleurs d'autres facteurs de confusion et d'exposition ont été sélectionnés lors de la modélisation en se basant sur des critères statistiques tels que le critère d'information d'Akaike (AIC). La forme de la relation des facteurs de risque et d'ajustement de type continu a été ajustée en utilisant des fonctions splines.

L'estimation des paramètres du modèle final ont été réalisés sur 10 jeux de données imputées. Les résultats sont présentés sous forme de pourcentage de variation des concentrations en bisphénols :

- associé à une augmentation interquartile des facteurs de risque quantitatifs ;
- par rapport à une référence pour les facteurs d'exposition qualitatifs.

Les variables testées pour les adultes et les enfants pour chaque bisphénol sont listées en annexe.

## Logiciels utilisés

Les analyses statistiques ont été réalisées avec la version 14 de STATA et la version R 3.4.0 (R Development Core Team, 2008) qui, *via* le package (SURVEY), permet l'analyse des données issues d'un plan de sondage complexe.

# 3. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES CHEZ LES ENFANTS

Le dosage des bisphénols A, S, F a été réalisé sur un sous-échantillon de 500 enfants, représentatif de la population des enfants âgés de 6 à 17 ans.

## 3.1 Bisphénol A

Le BPA total était détecté et quantifié dans 100 % des échantillons. La moyenne géométrique des niveaux d'imprégnation par le BPA total était égale à 2,26 [2,05 ; 2,50] µg/L. Le 95<sup>e</sup> percentile de la distribution du BPA total était égal à 7,09 [6,03 ; 8,72] µg/L.

Le BPA libre urinaire était détecté dans 100 % des échantillons et quantifié dans 16,2 % des échantillons. La moyenne géométrique n'a pas été calculée en raison d'un taux de censure<sup>4</sup> supérieur à 40%. Le 95<sup>e</sup> percentile de la distribution du BPA libre était égal à 0,239 [0,179 ; 0,324] µg/L. La valeur maximale observée était de 6,11 µg/L.

Les résultats d'imprégnation par le BPA total et libre chez les enfants, non ajustés et ajustés sur la créatinine, sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

### I TABLEAU 2 I

**Distribution du BPA total (µg/L) des enfants âgés de 6 à 17 ans, France continentale (2014-2016)**

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	500	<b>2,26</b>	[2,05 ; 2,50]	0,91	1,35	2,12	3,71	5,56	7,09	[6,03 ; 8,72]
<b>Age (ans)</b>										
6-10	231	2,21	[1,92 ; 2,54]	0,98	1,42	2,09	3,16	5,61	7,33	[5,84 ; 8,51]
11-14	175	2,33	[1,89 ; 2,87]	0,81	1,18	2,10	4,02	5,54	13,71	[5,22 ; 63,40]
15-17	94	2,26	[1,87 ; 2,73]	0,97	1,46	2,14	3,92	5,39	6,00	[5,22 ; 6,77]
<b>Sexe</b>										
Garçon	258	2,33	[2,01 ; 2,70]	0,98	1,39	2,14	3,26	6,06	9,10	[6,16 ; 19,67]
Fille	242	2,20	[1,91 ; 2,52]	0,82	1,31	2,09	4,09	5,23	5,90	[5,35 ; 6,51]

Nota : LOD = 0,01 µg/L, LOQ = 0,09 µg/L

4. Le taux de censure correspond à la proportion d'échantillons dont la concentration en bisphénol est inférieure à la limite de quantification.

## I TABLEAU 3 I

### Distribution du BPA total ( $\mu\text{g/g}$ de créatinine) des enfants, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	500	2,25	[2,07 ; 2,45]	0,93	1,36	2,15	3,45	5,60	7,34	[6,12 ; 9,17]
<b>Age (ans)</b>										
6-10	231	2,87	[2,53 ; 3,26]	1,23	1,82	2,69	4,38	6,81	8,92	[7,04 ; 13,16]
11-14	175	2,04	[1,70 ; 2,43]	0,85	1,19	1,80	2,91	5,14	9,59	[5,02 ; 31,56]
15-17	94	1,68	[1,45 ; 1,96]	0,85	1,19	1,65	2,43	3,42	3,58	[3,45 ; 3,76]
<b>Sexe</b>										
Garçon	258	2,27	[1,96 ; 2,62]	0,88	1,36	2,15	3,48	5,71	8,36	[5,91 ; 16,06]
Fille	242	2,23	[1,98 ; 2,52]	0,96	1,35	2,14	3,33	5,44	6,55	[5,64 ; 7,93]

Nota : LOD = 0,01  $\mu\text{g/L}$ , LOQ = 0,09  $\mu\text{g/L}$

## I TABLEAU 4 I

### Distribution du BPA libre ( $\mu\text{g/L}$ ) des enfants, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	500	NC*	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,129	0,239	[0,179 ; 0,324]
<b>Age (ans)</b>										
6-10	231	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,184	0,266	[0,183 ; 0,343]
11-14	175	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,124	0,220	[0,110 ; 0,393]
15-17	94	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,093	0,125	[0,090 ; 0,243]
<b>Sexe</b>										
Garçon	258	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,176	0,302	[0,188 ; 0,477]
Fille	242	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,103	0,172	[0,108 ; 0,192]

\*NC = moyenne géométrique non calculée

## I TABLEAU 5 I

### Distribution du BPA libre ( $\mu\text{g/g}$ de créatinine) des enfants, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	500	NC*	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,153	0,279	[0,176 ; 0,365]
<b>Age (ans)</b>										
6-10	231	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,253	0,403	[0,235 ; 0,572]
11-14	175	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,108	0,167	[0,106 ; 0,266]
15-17	94	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,091	0,138	[0,083 ; 0,217]
<b>Sexe</b>										
Garçon	258	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,224	0,346	[0,230 ; 0,497]
Fille	242	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,129	0,165	[0,145 ; 0,208]

\*NC = moyenne géométrique non calculée

Parmi les 500 enfants pour lesquels des dosages de BPA ont été réalisés, aucun ne dépassait la valeur seuil HBM-1 proposée pour les enfants par la Commission allemande de biosurveillance (100  $\mu\text{g/L}$ ). La valeur maximale observée était de 71,99  $\mu\text{g/L}$ .

Le 99<sup>e</sup> percentile de la distribution des niveaux d'imprégnation au BPA total était égal à 35,13 µg/L. Les 4 enfants dont la concentration en BPA totale était supérieure à la valeur du P99 étaient âgés de 11 à 13 ans. Les informations recueillies n'ont pas permis d'émettre des hypothèses sur les facteurs qui pourraient expliquer ces valeurs élevées.

Le 99<sup>e</sup> percentile de la distribution des niveaux d'imprégnation au BPA libre était de 0,677 µg/L, 8 enfants avaient des concentrations qui dépassaient la valeur du P99 et étaient âgés de 6 à 15 ans. L'un des enfants avait également une concentration urinaire en BPS libre qui dépassait la valeur du P99.

## 3.2 Bisphénol S

Le **BPS total** était détecté et quantifié dans 99,9 % des échantillons. La moyenne géométrique des niveaux d'imprégnation par le BPS total était égale à 0,444 [0,362 ; 0,545] µg/L. Le 95<sup>e</sup> percentile de la distribution était égal à 8,33 [4,15 ; 17,66] µg/L. La valeur maximale observée était de 125,4 µg/L.

Le **BPS libre** urinaire était détecté dans 100 % des échantillons et quantifié dans 51,4 % des échantillons. La moyenne géométrique n'a pas été calculée en raison d'un taux de censure > 40%. Le 95<sup>e</sup> percentile de la distribution était égal à 0,280 [0,141 ; 0,451] µg/L. La valeur maximale observée était de 4,441 µg/L.

Les résultats d'imprégnation par le BPS total et libre chez les enfants, non ajustés et ajustés sur la créatinine, sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

### I TABLEAU 6 I

#### Distribution du BPS total (µg/L) des enfants, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	500	<b>0,444</b>	[0,362 ; 0,545]	0,095	0,154	0,340	0,890	3,287	8,330	[4,15 ; 17,66]
<b>Age (ans)</b>										
6-10	231	0,494	[0,358 ; 0,681]	0,090	0,156	0,319	1,222	5,082	13,32	[4,29 ; 26,86]
11-14	175	0,415	[0,314 ; 0,550]	0,093	0,144	0,349	0,837	2,399	7,420	[2,59 ; 17,73]
15-17	94	0,406	[0,289 ; 0,572]	0,106	0,161	0,346	0,770	2,267	4,201	[1,29 ; 7,17]
<b>Sexe</b>										
Garçon	258	0,477	[0,345 ; 0,659]	0,092	0,163	0,367	0,969	4,182	7,882	[3,87 ; 17,50]
Fille	242	0,413	[0,316 ; 0,540]	0,097	0,144	0,307	0,882	2,653	9,218	[2,45 ; 20,27]

Nota : LOD = 0,005 µg/L, LOQ = 0,01 µg/L

## I TABLEAU 7 I

### Distribution du BPS total ( $\mu\text{g/g}$ de créatinine) des enfants, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	500	<b>0,442</b>	[0,359 ; 0,544]	0,090	0,158	0,339	0,917	2,871	8,453	[3,50 ; 16,0]
<b>Age (ans)</b>										
6-10	231	0,643	[0,456 ; 0,908]	0,115	0,197	0,442	1,640	6,234	19,16	[5,03; 40,84]
11-14	175	0,364	[0,278 ; 0,476]	0,084	0,148	0,283	0,672	1,719	6,368	[1,71 ; 16,0]
15-17	94	0,303	[0,226 ; 0,406]	0,074	0,119	0,310	0,593	1,208	2,018	[0,95 ; 3,22]
<b>Sexe</b>										
Garçon	258	0,465	[0,335 ; 0,646]	0,090	0,165	0,351	0,976	3,426	8,220	[3,32; 14,96]
Fille	242	0,420	[0,320 ; 0,550]	0,091	0,153	0,330	0,842	2,340	9,567	[2,12 ; 31,35]

Nota : LOD = 0,005  $\mu\text{g/L}$ , LOQ = 0,01  $\mu\text{g/L}$

## I TABLEAU 8 I

### Distribution du BPS libre ( $\mu\text{g/L}$ ) des enfants, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	500	<b>NC*</b>	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	0,011	0,033	0,124	0,280	[0,141 ; 0,451]
<b>Age (ans)</b>										
6-10	231	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	0,011	0,035	0,134	0,375	[0,108 ; 0,738]
11-14	175	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	0,012	0,034	0,120	0,311	[0,129 ; 0,893]
15-17	94	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	0,010	0,031	0,100	0,179	[0,059 ; 0,294]
<b>Sexe</b>										
Garçon	258	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	0,013	0,037	0,134	0,268	[0,121 ; 0,556]
Fille	242	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,028	0,114	0,285	[0,103 ; 0,635]

\*Non calculé ; Nota : LOD = 0,005  $\mu\text{g/L}$ , LOQ = 0,01  $\mu\text{g/L}$

## I TABLEAU 9 I

### Distribution du BPS libre ( $\mu\text{g/g}$ de créatinine) des enfants, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	500	<b>NC*</b>	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	0,011	0,031	0,110	0,252	[0,122 ; 0,563]
<b>Age (ans)</b>										
6-10	231	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	0,015	0,050	0,167	0,496	[0,137 ; 0,959]
11-14	175	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	0,011	0,029	0,075	0,242	[0,074 ; 0,867]
15-17	94	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	0,008	0,019	0,072	0,115	[0,047 ; 0,152]
<b>Sexe</b>										
Garçon	258	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	0,012	0,037	0,112	0,208	[0,096 ; 0,496]
Fille	242	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,027	0,105	0,325	[0,112 ; 0,699]

\*Non calculé ; Nota : LOD = 0,005  $\mu\text{g/L}$ , LOQ = 0,01  $\mu\text{g/L}$

Le 99<sup>e</sup> percentile de la distribution des niveaux d'imprégnation au BPS total était égal à 40,44  $\mu\text{g/L}$ . Les 4 enfants dont la concentration en BPS totale dépassait la valeur du P99 étaient âgés de 9 à 14 ans.

Les informations recueillies n'ont pas permis d'émettre des hypothèses sur les facteurs qui pourraient expliquer ces valeurs élevées. Deux des quatre enfants ont déclaré avoir une alimentation principalement composée de produits pré-emballés. Néanmoins, les autres avaient une consommation occasionnelle de produits pré-emballés. La même observation a été faite concernant la consommation de plats préparés et de conserves. D'autres sources d'exposition environnementales connues (certains types de revêtements dans l'habitation, par exemple) ont été recueillies sans permettre de déduire une exposition spécifique liée au logement.

### 3.3 Bisphénol F

Le **BPF total** était détecté et quantifié dans 100 % des échantillons. La moyenne géométrique des niveaux d'imprégnation par le BPF total était égale à 0,263 [0,231 ; 0,301] µg/L. Le 95<sup>e</sup> percentile de la distribution du BPF total était égal à 2,02 [1,10 ; 3,82] µg/L. La valeur maximale observée était de 23,63 µg/L.

Le **BPF libre** urinaire était détecté dans 100 % des échantillons et quantifié dans seulement 8,6 % des échantillons. La moyenne géométrique n'a pas été calculée en raison d'un taux de censure > 40%. Le 95<sup>e</sup> percentile de la distribution du BPF libre était égal à 0,362 [0,032 ; 0,045] µg/L. La valeur maximale observée était de 0,158 µg/L. En raison d'un pourcentage de censure trop élevée, les résultats concernant le BPF libre ne sont pas présentés.

Les résultats d'imprégnation par le BPF total et libre chez les enfants, non ajustés et ajustés sur la créatinine, sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

#### I TABLEAU 10 I

##### Distribution du BPF total (µg/L) des enfants, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	500	<b>0,263</b>	[0,231 ; 0,301]	0,107	0,139	0,213	0,354	0,834	2,020	[1,096 ; 3,815]
<b>Age (ans)</b>										
6-10	231	0,265	[0,216 ; 0,324]	0,103	0,132	0,195	0,367	1,268	3,027	[1,381 ; 7,462]
11-14	175	0,238	[0,202 ; 0,280]	0,101	0,137	0,214	0,338	0,612	1,081	[0,598 ; 2,235]
15-17	94	0,303	[0,213 ; 0,431]	0,118	0,162	0,239	0,386	1,127	3,945	[0,665 ; 15,17]
<b>Sexe</b>										
Garçon	258	0,239	[0,213 ; 0,268]	0,102	0,137	0,212	0,353	0,603	0,840	[0,655 ; 1,381]
Fille	242	0,291	[0,225 ; 0,375]	0,109	0,141	0,214	0,366	1,435	3,892	[1,232 ; 10,27]

Nota : LOD = 0,01 µg/L, LOQ = 0,03 µg/L

## I TABLEAU 11 I

### Distribution du BPF total ( $\mu\text{g/g}$ de créatinine) des enfants, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	500	0,262	[0,228 ; 0,301]	0,095	0,131	0,211	0,377	0,975	2,685	[1,163 ; 4,374]
<b>Age (ans)</b>										
6-10	231	0,345	[0,456 ; 0,908]	0,113	0,169	0,262	0,501	1,888	4,315	[1,61 ; 9,04]
11-14	175	0,208	[0,278 ; 0,476]	0,088	0,12	0,171	0,301	0,65	1,102	[0,677 ; 1,947]
15-17	94	0,226	[0,226 ; 0,406]	0,083	0,113	0,192	0,291	0,982	2,582	[0,489 ; 7,130]
<b>Sexe</b>										
Garçon	258	0,233	[0,335 ; 0,646]	0,091	0,13	0,217	0,322	0,673	0,989	[0,730 ; 1,150]
Fille	242	0,295	[0,320 ; 0,550]	0,097	0,131	0,205	0,441	1,937	4,265	[1,841 ; 9,597]

Nota : LOD = 0,01  $\mu\text{g/L}$ , LOQ = 0,03  $\mu\text{g/L}$

## I TABLEAU 12 I

### Distribution du BPF libre ( $\mu\text{g/L}$ ) des enfants, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	500	NC*	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,03	0,036	[0,032 ; 0,045]
<b>Age (ans)</b>										
6-10	231	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,034	[0,029 ; 0,039]
11-14	175	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,030	0,034	[0,030 ; 0,040]
15-17	94	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,034	0,053	[0,029 ; 0,118]
<b>Sexe</b>										
Garçon	258	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,032	[0,028 ; 0,038]
Fille	242	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,033	0,041	[0,032 ; 0,070]

\*NC = non calculé

## I TABLEAU 13 I

### Distribution du BPF libre ( $\mu\text{g/g}$ de créatinine) des enfants, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	500	NC*	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,042	0,057	[0,046 ; 0,065]
<b>Age (ans)</b>										
6-10	231	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,067	[0,050 ; 0,079]
11-14	175	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,034	0,040	[0,034 ; 0,053]
15-17	94	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,039	0,049	[0,034 ; 0,061]
<b>Sexe</b>										
Garçon	258	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,050	[0,04 ; 0,064]
Fille	242	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,046	0,060	[0,046 ; 0,07]

\*NC = non calculé

Parmi les 500 enfants pour lesquels des dosages de BPF total ont été réalisés, deux enfants dépassaient la valeur du 99<sup>e</sup> percentile de la distribution (9,916  $\mu\text{g/L}$ ). L'un d'entre eux avait

également une concentration en BPF libre urinaire supérieure au P99 (0,076 µg/L) et représentait 3,6% de la concentration en BPF total.

Le 99<sup>e</sup> percentile de la distribution des niveaux d'imprégnation au BPF libre était de 1,505 µg/L et 5 enfants avaient des concentrations qui dépassaient cette valeur.

Parmi ceux qui présentaient des concentrations urinaires en BPF élevées, aucun déterminant connu de l'exposition au BPF (alimentaire ou environnemental) n'a pu être mis en évidence à partir des informations recueillies.

### 3.4 Comparaisons avec des études françaises et internationales

En France, Esteban est la première étude qui a mesuré l'imprégnation par les bisphénols A, S et F chez les enfants en population générale. Les études françaises ont essentiellement portées sur l'imprégnation aux BPA, chez des femmes enceintes, lors de l'accouchement, après la naissance ou chez des couples mères-enfants.

Afin de comparer les résultats avec les études étrangères, il est important de prendre en compte, dans la mesure où les informations sont disponibles, les différences méthodologiques qui existent : le type d'échantillon, le mode de recueil urinaire et les méthodes analytiques de dosage (notamment les limites de détection (LOD) et de quantification (LOQ)). En outre, dans la plupart des études de biosurveillance, seuls les résultats de BPA total sont disponibles (52). Ainsi, dans la suite du document, seuls les niveaux d'imprégnation en BPA total, BPS total et BPF total observés dans le cadre de l'étude Esteban seront comparés à ceux retrouvés dans des études similaires à l'étranger.

#### BPA

Comme on peut le voir dans le tableau 14, les niveaux d'imprégnation en BPA observés chez les enfants dans l'étude Esteban sont du même ordre de grandeur, voire légèrement supérieurs, à ceux retrouvés dans les pays du programme européen Democophes (DEMOstration of a study to COordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale)<sup>5</sup>. En revanche, les niveaux d'imprégnation mesurés outre-Atlantique (Canada et Etats-Unis) sont plus faibles que ceux mesurés en Europe et en particulier, en France.

En effet, en **Europe**, dans le cadre du programme Democophes, les concentrations urinaires en BPA ont été mesurées auprès de 653 enfants âgés de 5 à 12 ans, inclus entre les années 2011 et 2012, dans 6<sup>6</sup> des 17 pays<sup>7</sup> participant au projet (82). Le protocole d'étude était harmonisé et réalisé auprès de couples mère-enfant. Comme dans l'étude Esteban, les mesures ont été effectuées à partir des premières urines du matin. Chez les enfants, la concentration moyenne en BPA urinaire était égale à 1,97 [1,81 ; 2,15] µg/L et le 95<sup>e</sup> percentile était de 13,44 µg/L. Les moyennes géométriques étaient comprises entre 1,48 µg/L (Suède) et 2,63 µg/L (Slovénie). Le taux de détection du BPA (90 %) était similaire dans les cinq pays participants, excepté au Luxembourg où il était de 50 %, résultant d'une LOD élevée par rapport aux autres pays. Les résultats de cette étude ont montré que les niveaux d'imprégnation étaient comparables dans ces différents pays ; le ratio entre la valeur moyenne la plus élevée (en Slovénie, MG = 2,63 µg/L) et la plus faible (en Suède, MG = 1,48 µg/L) était égale à 1,8.

5. <http://www.eu-hbm.info/democophes#sthash.ZJPF9iK.dpuf>

6. Six pays ayant réalisé le dosage du BPA = Belgique, Danemark, Luxembourg, Suède, Slovénie, Espagne.

7. 17 pays participants au projet Democophes = Allemagne, Belgique, Chypre, Danemark, Espagne, Grande-Bretagne, Hongrie, Irlande, Luxembourg, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse.

En **Allemagne**, l'enquête de surveillance environnementale GerES (The German Environmental Survey) est réalisée à intervalles de temps réguliers, depuis le milieu des années 80, auprès de la population générale allemande. Un des objectifs de la 4<sup>e</sup> version de l'enquête était de mesurer l'exposition à divers polluants de l'environnement chez les enfants (83). L'imprégnation aux BPA a été mesurée sur les premières urines du matin de 599 enfants âgés de 3 à 14 ans, entre mai 2003 et mai 2006. La concentration moyenne était égale à 2,66 µg/L et le 95<sup>e</sup> percentile était de 14 µg/L. Les BPA ont été quantifiés dans 99% des échantillons (LOQ = 0,15 µg/L).

Au **Danemark**, une étude a été réalisée sur un sous-échantillon de 104 enfants âgés de 6 à 16 ans, sélectionnés aléatoirement à partir d'une population totale de 1699 enfants issue de l'étude sur la puberté à Copenhague (2006-2008). A cela, se sont ajoutés 23 adolescents de 17 à 21 ans inclus parmi des lycéens de Copenhague. Ces mesures ont permis d'analyser les niveaux d'imprégnation à différents phénols, dont le bisphénol A, à partir des premières urines du matin (84). La concentration moyenne en BPA était égale à 3,61 µg/L, le 95<sup>e</sup> percentile était égal à 10,3 µg/L. Les BPA ont été détectés dans 82,2 % des échantillons (LOD = 0,12 µg/L).

En **Espagne**, une étude réalisée à partir de la cohorte Sabadell en Catalogne a permis de suivre 653 femmes enceintes et leurs futurs enfants. Plusieurs années après l'accouchement, à partir d'un échantillon de 130 enfants, alors âgés de 4 ans, des échantillons d'urines ont été recueillis afin de mesurer divers polluants, notamment les bisphénols A. La concentration moyenne en BPA urinaire était égale à 3,1 µg/L et le 95<sup>e</sup> percentile était de 12,3 µg/L. Les BPA ont été détectés dans 100 % des échantillons (LOD = 0,1 µg/L) (85).

Au **Canada**, l'enquête ECMS (Enquête Canadienne sur les Mesures de Santé), est réalisée à intervalle de temps régulier, par cycle de deux ans, sur un échantillon représentatif de la population canadienne âgée de 3 à 79 ans (86-87). Lors du 4<sup>e</sup> cycle (2014 à 2015), les BPA ont été analysés chez 511 enfants de 6-11 ans et 505 adolescents de 12-19 ans. La concentration moyenne en BPA chez les 6-11 ans et les 12-19 ans étaient identiques : 1,1 µg/L. Les BPA étaient détectés dans 93,5 % et 95,5 % des échantillons (LOD = 0,23 µg/L).

Aux **Etats-Unis**, l'enquête Nhanes (National Health and Nutrition Examination Survey), est analysée tous les deux ans, sur un échantillon représentatif de la population étasunienne. Le cycle 2013-2014 a permis de mesurer les concentrations en BPA de 409 enfants de 6-11 ans et 462 adolescents de 12-19 ans (88-89). Les concentrations moyennes étaient, respectivement, de 1,43 µg/L et 1,28 µg/L. Les concentrations étaient détectées dans 95,7% des échantillons (LOD = 0,2 µg/L).

## I TABLEAU 14 I

### Concentrations urinaires en BPA total observées dans des études internationales chez des enfants

Pays	Années	Etude	n	Âge (ans)	MG en µg/L (µg/g de créatinine)	P95 (en µg/L)	LOD ou LOQ	(% > LOD ou LOQ)
France	2014-16	Esteban	500	6-17	2,26 (2,25)	7,09	LOD = 0,01 LOQ = 0,09	100 > LOD 100 > LOQ
Europe (82)	2011-12	DEMOCOPHES	653	6-11	1,97	13,14	LOQ = 0,11-1,00	91,1 > LOQ
- Belgique			125		2,35 (2,10)	13,44	LOQ = 0,2	96,8 > LOQ
- Danemark			142		1,87 (1,94)	7,90	LOQ = 0,12	90,8 > LOQ
- Luxembourg			59		1,78 (1,78)	8,28	LOQ = 1,0	52,5 > LOQ
- Slovénie			112		2,63 (2,19)	18,86	LOQ = 0,11	92,9 > LOQ
- Espagne			118		1,83 (2,01)	9,84	LOQ = 0,2	95,8 > LOQ
- Suède			97		1,48 (1,67)	6,24	LOQ = 0,15	100 > LOQ
Danemark (84)	2006-08		127	6-21	3,61 (ND)	10,03	LOD = 0,12	82,2 > LOD
Allemagne (83)	2003-06	GerES IV	599	3-14	2,66 (ND)	14	LOQ = 0,15	99 > LOD
Espagne (85)	2008-10		130	4	3,1 (ND)	12,3	LOD = 0,1	100 > LOD
Etats-Unis (89)	2013-14	Nhanes	409	6-11	1,43 (1,81)	8,00	LOD = 0,20	95,7 > LOD
			462	12-19	1,28 (1,04)	6,80		
Canada (91)	2014-15	ECMS (cycle 4)	511	6-11	1,1 (1,2)	5,0	LOD = 0,23	93,5 > LOD
			505	12-19	1,1 (0,83)	5,5		95,5 > LOD

ND = Non disponible

## BPS et BPF

Actuellement les mesures de l'imprégnation par les bisphénols S et F sont encore très limitées. Peu d'études internationales permettent de comparer les résultats de l'imprégnation par les bisphénols S et les bisphénols F de l'étude Esteban. Celles disponibles en Asie et aux Etats-Unis montrent des niveaux assez cohérents avec ceux retrouvés dans la population française dans l'étude Esteban. Les niveaux en BPS mesurés dans la population française sont proches de ceux retrouvés aux Etats-Unis contrairement aux niveaux de BPF, inférieurs à ceux mesurés outre-Atlantique. (cf. tableau 15 et 16).

En effet, aux **Etats-Unis**, lors du cycle 2013-2014 de l'enquête Nhanes, les concentrations en bisphénols S et F ont été mesurées dans un échantillon de 409 enfants âgés de 6 à 11 ans et 461 adolescents de 12 à 19 ans (88-89). Les concentrations moyennes en BPF étaient, respectivement, de 0,421 µg/L et 0,567 µg/L (66,5% > LOD ; LOD = 0,2 µg/L). Les concentrations moyennes en BPS étaient, respectivement, de 0,351 µg/L et 0,400 µg/L (89,4% > LOD ; LOD = 0,1 µg/L).

Dans une étude menée en 2012 auprès de 8 pays (Etats-Unis, Chine, Inde, Japon, Corée, Koweït, Malaisie et Vietnam), 315 échantillons d'urines ont été recueillis à partir de la population générale de chacun des pays, afin de mesurer les niveaux d'imprégnation par le bisphénol S. La concentration moyenne en BPS était égale à 0,168 µg/L. La concentration urinaire en BPS variait selon les pays ; elle était la plus élevée au Japon (1,18 µg/L), suivie par les Etats-Unis (0,299 µg/L), la Chine (0,226 µg/L), le Koweït (0,172 µg/L) et le Vietnam (0,160 µg/L). Il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes d'âges (≤ 19, 20-29, 30-39, 40-49 et ≥ 50 ans) et le

sexe. La proportion d'échantillons détectés était de 81% et la limite de quantification était égale à 0,02 µg/L.

En **Chine**, une étude portait sur un échantillon de 283 enfants, âgés de 8 à 11 ans, inclus au mois de septembre 2015 à partir d'écoles situées dans les provinces de Shenzhen et Guanzhou, pour lesquels des échantillons des premières urines du matin ont été recueillies. Les bisphénols S et F ont notamment été dosés. La concentration moyenne en BPS, pour les deux provinces, était de 0,06 µg/L et la concentration moyenne en BPF était égale à 0,20 µg/L. Les taux de détection étaient de 89% pour le BPS et 12% pour le BPF.

## I TABLEAU 15 I

### Concentrations urinaires en BPS total observées dans des études internationales chez des enfants

Pays	Années	Etude	n	Age (ans)	MG en µg/L (µg/g de créatinine)	P95 µg/L	LOD ou LOQ	(% > LOD ou LOQ)
France	14-16	Esteban	500	6-17	0,444 (0,442)	8,33	LOD = 0,005 LOQ = 0,01	100 > LOD 99,9 > LOQ
<b>8 pays* (90)</b>	2012		312	< 20	0,168		LOQ = 0,02	81 > LOD
- Japon					1,18 (0,933)			
- Etats-Unis					0,299 (0,304)			
- Chine					0,226 (0,223)			
- Koweït					0,172 (0,126)			
- Vietnam					0,160 (0,148)			
Etats-Unis (89)	13-14	Nhanes	409 462	6-11 12-19	0,351 (0,444) 0,400 (0,325)	2,10 3,20	LOD = 0,10	89,4 > LOD
Chine (91)	2015		283	8-11	0,06	0,16		89 > LOD

ND = Non disponible

\*Etats-Unis, Chine, Inde, Japon, Corée, Koweït, Malaisie et Vietnam

## I TABLEAU 16 I

### Concentrations urinaires en BPF total observées dans des études internationales chez des enfants

Pays	Années	Etude	n	Age (ans)	MG en µg/L (µg/g de créatinine)	P95 µg/L	LOD ou LOQ	(% > LOD ou LOQ)
France	14-16	Esteban	500	6-17	0,263 (0,262)		LOD = 0,01 LOQ = 0,02	100 > LOD 100 > LOQ
Etats-Unis (89)	13-14	Nhanes	409 462	6-11 12-19	0,421 (0,532) 0,567 (0,460)	3,90 8,80	LOD = 0,20	66,5 > LOD
Chine (91)	2015		283	8-11	0,20	0,35		12 > LOD

ND = Non disponible

## 4. DÉTERMINANTS DE L'IMPRÉGNATION PAR LES BISPHÉNOLS CHEZ LES ENFANTS

Compte tenu des taux importants de résultats censurés pour les formes libre des bisphénols A, S et F, seuls les déterminants de l'exposition aux formes totales ont été étudiés chez les enfants.

Entre 7 et 13 ans (variation entre le P25 et le P75), l'imprégnation diminuait respectivement pour les BPA, S et F de -21,8% [-37,5 ; -2,2], -38,5% [-56,3 ; -13,5] et -37,1% [-55,3 ; -11,6]. Ainsi, l'imprégnation baisse avec l'âge chez les enfants âgés de 6 à 17 ans.

La recherche des déterminants de l'exposition aux BPA chez les enfants âgés de 6 à 17 ans n'a pas mis en évidence d'associations avec l'imprégnation par le BPA. Néanmoins, une tendance à l'augmentation des concentrations était observée avec **l'achat de viande pré-emballée** (Tableau 17).

La concentration en **BPS** était associée à **l'achat de poisson pré-emballé** : l'imprégnation des individus qui déclaraient acheter du poisson sous emballage était augmenté de 85,1% [24,9 ; 174,3] par rapport aux personnes déclarant ne pas en acheter.

D'autre part, il a été mis en évidence une association entre la **fréquence d'aération du logement en automne et en hiver** et l'imprégnation des enfants par le **BPF**. Par rapport aux enfants dont le logement est aéré plus de 2 fois par jour, l'imprégnation par les BPF augmente de 70,4 % [15,3 ; 151,9] lorsque l'habitation est moins aérée (plusieurs fois par semaine).

Les résultats sont détaillés dans les tableaux ci-dessous pour l'ensemble des facteurs du modèle final.

## I TABLEAU 17 I

### Facteurs associés aux concentrations urinaires en BPA, BPS et BPF total ajustées sur la créatinine (variables qualitatives)

Variable qualitative	Effectif dans l'échantillon (% dans la population)	% Augmentation [IC95%]		
		BPA	BPS	BPF
<b>Sexe*</b>				
Garçon	258 (50,6)		Référence	
Fille	242 (49,4)	1,49 [-16,5 ; 23,3]	-12,8 [-40,4 ; 27,5]	23,7 [-6,4 ; 63,5]
<b>Etat matrimonial du référent (en couple)*</b>				
Oui	447 (81,1)		Référence	
Non	53 (18,9)	-1,74 [-28,3 ; 34,6]	95,0 [16,1 ; 227,7]	37,1 [-6,1 ; 100,0]
<b>Ressenti sur l'état financier du foyer*</b>				
« Vous êtes à l'aise »	102 (14,2)		Référence	
« Ça va »	188 (33,6)	13,2 [-9,5 ; 41,6]	11,9 [-28,5 ; 75,2]	-7,0 [-33,1 ; 29,3]
« C'est juste »	54 (11,1)	22,5 [-9,3 ; 65,6]	-26,2 [-57,7 ; 26,0]	-31,2 [-50,9 ; -3,6]
« Il faut faire attention/difficile/avec des dettes »	156 (41,1)	19,7 [-4,9 ; 50,8]	-1,7 [-38,9 ; 58,0]	-14,5 [-38,9 ; 19,6]
<b>Consommation d'aliments en conserve</b>				
Occasionnellement, rarement ou jamais	406 (83,7)		Référence	
Principalement	66 (16,3)	-10,1 [-28,2 ; 12,6]	-3,0 [-44,1 ; 68,6]	-1,1 [-30,4 ; 40,5]
<b>Consommation d'aliments pré-emballés</b>				
Occasionnellement, rarement ou jamais	234 (48,0)		Référence	
Principalement	238 (52,0)	-8,2 [-27,9 ; 16,7]	17,26 [-12,3 ; 56,9]	-15,4 [-34,7 ; 9,7]
<b>Consommation de plats préparés</b>				
Occasionnellement, rarement ou jamais	438 (93,0)		Référence	
Principalement	34 (7,0)	-5,3 [-30,3 ; 28,8]	-6,0 [-44,1 ; 57,5]	53,0 [-22,2 ; 200,9]
<b>Consommation d'eau embouteillée (exclusif)</b>				
Non	311 (66,6)		Référence	
Oui	161 (33,4)	-10,6 [-23,3 ; 4,3]	-0,9 [-31,1 ; 42,5]	-9,8 [-30,9 ; 17,7]

<b>Achat de viande pré-emballée</b>				
Non	219 (44,5)		Référence	
Oui	254 (55,5)	<b>24,2 [-0,4 ; 55,0]</b>	/	/
<b>Achat de poisson pré-emballé</b>				
Non	324 (68,1)		Référence	
Oui	148 (31,9)	/	<b>85,1 [24,9 ; 174,3]</b>	/
<b>Fréquences d'aération du logement (automne/hiver)</b>				
Plus de 2 fois par jour	113 (26,6)		Référence	
1 à 2 fois par jour	192 (38,2)	-3,1 [-22,3 ; 21,0]	/	31,9 [-3,6 ; 80,4]
Plusieurs fois par semaine	152 (28,4)	13,0 [-8,0 ; 38,8]	/	<b>70,4 [15,3 ; 151,9]</b>
Moins d'une fois par semaine	43 (7,8)	31,8 [-22,5 ; 124,4]	/	33,64 [-10,9 ; 100,5]

\* variable d'ajustement

## I TABLEAU 18 I

### Facteurs associés aux concentrations urinaires en BPA, BPS et BPF total ajustées sur la créatinine (variables quantitatives)

Variable quantitative	P50 [P25 – P75]	Variation entre le P25 et le P75 % [IC95%]		
		BPA	BPS	BPF
<b>Âge de l'enfant*</b> (années)	11,5 [7,5 ; 13,5]	<b>-21,8 [-37,5 ; -2,2]</b>	<b>-38,5 [-56,3 ; -13,5]</b>	<b>-37,2 [-55,3 ; -11,6]</b>
<b>Indice de masse corporel*</b> (kg/m <sup>2</sup> )	18 [16,1 ; 20,9]	1,5 [-17,0 ; 24,1]	28,1 [-3,8 ; 70,7]	15,0 [-9,7 ; 46,4]
<b>Créatinine*</b> (g/L)	1,0 [0,7 ; 1,5]	76,6 [57,8 ; 97,6]	50,8 [19,3 ; 90,6]	43,1 [13,9 ; 79,7]

\* variable d'ajustement

## 5. RÉSULTATS DES ANALYSES DESCRIPTIVES CHEZ LES ADULTES

Le dosage des bisphénols A, S, F a été réalisé sur un sous-échantillon de 900 adultes, représentatif de la population des adultes âgés de 18 à 74 ans.

### 5.1 Bisphénol A

Le BPA total urinaire était détecté et quantifié dans 100 % des échantillons. La moyenne géométrique des niveaux d'imprégnation par le BPA total était égale à 1,97 [1,81 ; 2,14] µg/L. Le 95<sup>e</sup> percentile de la distribution du BPA total était égal à 8,10 [6,85 ; 9,73] µg/L. La valeur maximale observée était de 105,45 µg/L.

Le BPA libre urinaire était détecté dans 100 % des échantillons et quantifié dans 27,6 % des échantillons. La moyenne géométrique n'a pas été calculée en raison d'un taux de censure supérieur à 40%. Le 95<sup>e</sup> percentile de la distribution du BPA libre était égal à 0,239 [0,193 ; 0,309] µg/L. La valeur maximale observée était de 1,58 µg/L.

Les résultats d'imprégnation par le BPA total et libre chez les adultes, non ajustés et ajustés sur la créatinine, sont présentés dans les tableaux ci-dessous. Les résultats sont également présentés chez les femmes en âge de procréer de 18 à 49 ans et chez les femmes de 50 ans et plus.

#### I TABLEAU 19 I

**Distribution du BPA total (µg/L) des adultes âgés de 18 à 74 ans, France continentale (2014-2016)**

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	900	1,97	[1,81 ; 2,14]	0,68	1,12	1,90	3,16	6,05	8,10	[6,85 ; 9,73]
<b>Age (ans)</b>										
18-29	55	2,25	[1,77 ; 2,87]	0,83	1,41	1,99	3,74	6,79	8,23	[6,08 ; 9,45]
30-44	224	2,29	[1,98 ; 2,64]	0,83	1,35	2,11	3,47	6,92	10,97	[6,96 ; 15,71]
45-59	345	1,91	[1,67 ; 2,19]	0,64	1,04	1,81	3,42	5,96	7,61	[6,26 ; 11,63]
60-74	276	1,54	[1,34 ; 1,79]	0,53	0,86	1,64	2,57	3,83	5,34	[4,09 ; 5,92]
<b>Sexe</b>										
Homme	410	2,20	[1,97 ; 2,47]	0,78	1,36	2,04	3,39	6,67	10,02	[7,21 ; 13,38]
Femme	490	1,77	[1,57 ; 2,00]	0,61	0,98	1,72	2,98	5,54	6,92	[6,04 ; 8,78]
<b>Population féminine</b>										
18-49 ans	203	2,21	[1,93 ; 2,53]	0,85	1,35	2,08	3,46	6,19	7,95	[6,31 ; 9,79]
50 ans et plus	287	1,41	[1,17 ; 1,69]	0,46	0,77	1,30	2,39	4,34	5,70	[4,30 ; 6,73]

Nota : LOD = 0,01 µg/L, LOQ = 0,09 µg/L

## I TABLEAU 20 I

### Distribution du BPA total (µg/g de créatinine) des adultes, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	900	<b>2,69</b>	[2,49 ; 2,92]	0,99	1,56	2,45	4,49	7,93	11,49	[9,81 ; 13,26]
<b>Age (ans)</b>										
18-29	55	2,31	[1,79 ; 2,98]	0,76	1,27	2,16	4,01	6,91	9,16	[6,31 ; 11,74]
30-44	224	2,69	[2,33 ; 3,10]	0,95	1,61	2,39	4,24	8,40	13,18	[8,61 ; 17,99]
45-59	345	2,72	[2,41 ; 3,08]	0,98	1,56	2,45	4,63	7,69	11,10	[8,49 ; 13,52]
60-74	276	2,95	[2,55 ; 3,41]	1,16	1,74	2,71	4,65	7,57	11,63	[8,61 ; 16,94]
<b>Sexe</b>										
Homme	410	2,37	[2,13 ; 2,63]	0,86	1,31	2,22	3,94	7,50	10,34	[8,88 ; 13,06]
Femme	490	3,03	[2,72 ; 3,38]	1,19	1,84	2,65	4,81	8,21	12,20	[9,97 ; 15,45]
<b>Population féminine</b>										
18-49 ans	203	2,98	[2,59 ; 3,43]	1,20	1,81	2,55	4,62	8,03	12,41	[8,63 ; 17,81]
50 ans et plus	287	3,09	[2,61 ; 3,66]	1,18	1,86	2,86	4,96	8,36	12,03	[9,34 ; 16,00]

## I TABLEAU 21 I

### Distribution du BPA libre (µg/L) des adultes, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	900	NC*	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,092	0,161	0,239	[0,193 ; 0,309]
<b>Age (ans)</b>										
18-29	55	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,096	0,144	0,312	[0,134 ; 0,727]
30-44	224	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,106	0,180	0,246	[0,190 ; 0,407]
45-59	345	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,145	0,232	[0,158 ; 0,392]
60-74	276	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,169	0,241	[0,183 ; 0,373]
<b>Sexe</b>										
Homme	410	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,100	0,168	0,269	[0,189 ; 0,444]
Femme	490	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,151	0,226	[0,184 ; 0,294]
<b>Population féminine</b>										
18-49 ans	203	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,091	0,143	0,206	[0,153 ; 0,281]
50 ans et plus	287	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,162	0,263	[0,181 ; 0,412]

\*NC = moyenne géométrique non calculée en raison du taux de censure important (>40 %)

## I TABLEAU 22 I

### Distribution du BPA libre ( $\mu\text{g/g}$ de créatinine) des adultes, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	900	NC*	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,151	0,282	0,487	[0,381 ; 0,637]
<b>Age (ans)</b>										
18-29	55	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,101	0,229	0,476	[0,161 ; 0,922]
30-44	224	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,148	0,235	0,294	[0,250 ; 0,436]
45-59	345	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,138	0,273	0,437	[0,307 ; 0,620]
60-74	276	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,203	0,429	0,705	[0,464 ; 0,912]
<b>Sexe</b>										
Homme	410	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,124	0,236	0,383	[0,269 ; 0,601]
Femme	490	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,169	0,325	0,561	[0,433 ; 0,735]
<b>Population féminine</b>										
18-49 ans	203	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,137	0,245	0,337	[0,269 ; 0,458]
50 ans et plus	287	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,214	0,453	0,757	[0,526 ; 0,904]

\*NC = moyenne géométrique non calculée en raison du taux de censure important (>40 %)

Parmi les 900 adultes pour lesquels des dosages de BPA ont été réalisés, aucun ne dépassait la valeur seuil HBM-1 proposée par la Commission allemande de biosurveillance et révisée en 2015 (200  $\mu\text{g/L}$ ).

Le 99<sup>e</sup> percentile de la distribution des niveaux d'imprégnation par le BPA total était égal à 17,53  $\mu\text{g/L}$ . Treize adultes avaient des concentrations en BPA supérieur à cette valeur. Il s'agissait de 8 hommes et de 5 femmes, âgés de 32 à 70 ans. Deux de ces participants avaient également des concentrations en BPS total supérieures au P95 (6,33  $\mu\text{g/L}$ ) et pour l'un des deux, au P99 (97,5  $\mu\text{g/L}$ ). Un autre participant avait également un niveau d'imprégnation par le BPF supérieur au 95<sup>ème</sup> percentile (1,01  $\mu\text{g/L}$ ). L'un des participants, dont les concentrations urinaires en BPA et BPF étaient supérieures aux valeurs du P99, exerçait une profession potentiellement exposante aux bisphénols, dans l'industrie chimique, en contact notamment avec des matières plastiques.

D'autre part, 12 adultes avaient des concentrations en BPA libre supérieures au P99. Leurs concentrations en BPA total étaient comprises entre la valeur du P50 (1,90  $\mu\text{g/L}$ ) et celle du P90 (6,05  $\mu\text{g/L}$ ).

## 5.2 Bisphénol S

Le **BPS total** était détecté et quantifié dans 100 % des échantillons. La moyenne géométrique des niveaux d'imprégnation par le BPS total était égale à 0,384 [0,335 ; 0,441]  $\mu\text{g/L}$ . Le 95<sup>e</sup> percentile de la distribution du BPS total était égal à 6,33 [3,70 ; 8,24]  $\mu\text{g/L}$ . La valeur maximale observée était de 332,62  $\mu\text{g/L}$ .

Le **BPS libre** urinaire était détecté dans 100 % des échantillons et quantifié dans 56,2 % des échantillons. La moyenne géométrique des niveaux d'imprégnation par le BPS libre était égale à 0,014 [0,012 ; 0,016]  $\mu\text{g/L}$ . Le 95<sup>e</sup> percentile de la distribution du BPS libre était égal à 0,158 [0,107 ; 0,247]  $\mu\text{g/L}$ . La valeur maximale observée était de 8,28  $\mu\text{g/L}$ .

Les résultats d'imprégnation par le BPS total et libre chez les adultes, non ajustés et ajustés sur la créatinine, sont présentés dans les tableaux ci-dessous. Les résultats sont également présentés chez les femmes en âge de procréer de 18 à 49 ans et chez les femmes de 50 ans et plus.

## I TABLEAU 23 I

### Distribution du BPS total (µg/L) des adultes, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	900	<b>0,384</b>	[0,335 ; 0,441]	0,077	0,141	0,307	0,803	2,24	6,33	[3,70 ; 8,24]
<b>Age (ans)</b>										
18-29	55	0,506	[0,361 ; 0,711]	0,106	0,160	0,437	0,998	3,38	7,13	[1,61 ; 12,37]
30-44	224	0,479	[0,348 ; 0,66]	0,077	0,165	0,363	0,912	3,77	28,93	[3,29 ; 155,10]
45-59	345	0,338	[0,277 ; 0,413]	0,083	0,141	0,286	0,700	1,97	3,33	[2,11 ; 5,27]
60-74	276	0,290	[0,23 ; 0,367]	0,060	0,101	0,221	0,657	1,59	4,11	[1,88 ; 7,49]
<b>Sexe</b>										
Homme	410	0,444	[0,359 ; 0,551]	0,086	0,154	0,382	0,866	2,44	9,71	[3,12 ; 36,24]
Femme	490	0,338	[0,285 ; 0,4]	0,067	0,127	0,265	0,722	2,15	5,39	[2,86 ; 7,67]
<b>Population féminine</b>										
18-49 ans	203	0,368	[0,295 ; 0,46]	0,078	0,155	0,297	0,687	2,51	6,08	[2,92 ; 7,82]
50 ans et plus	287	0,308	[0,239 ; 0,398]	0,060	0,108	0,233	0,783	1,98	3,49	[2,08 ; 6,80]

Nota : LOD = 0,005 µg/L, LOQ = 0,01 µg/L

## I TABLEAU 24 I

### Distribution du BPS total (µg/g de créatinine) des adultes, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	900	<b>0,527</b>	[0,46 ; 0,605]	0,104	0,194	0,423	1,11	3,87	8,49	[5,78 ; 11,22]
<b>Age (ans)</b>										
18-29	55	0,519	[0,362 ; 0,743]	0,094	0,186	0,544	0,92	2,93	7,05	[1,56 ; 14,04]
30-44	224	0,564	[0,412 ; 0,771]	0,102	0,203	0,386	1,31	4,52	22,20	[4,10 ; 104,5]
45-59	345	0,481	[0,388 ; 0,598]	0,099	0,192	0,392	1,01	3,50	6,47	[3,83 ; 11,24]
60-74	276	0,555	[0,427 ; 0,72]	0,109	0,196	0,416	1,31	4,21	8,08	[5,15 ; 20,04]
<b>Sexe</b>										
Homme	410	0,477	[0,385 ; 0,591]	0,089	0,170	0,363	0,891	3,04	11,39	[3,67 ; 23,0]
Femme	490	0,577	[0,49 ; 0,679]	0,116	0,215	0,454	1,34	4,55	7,89	[5,27 ; 10,39]
<b>Population féminine</b>										
18-49 ans	203	0,496	[0,397 ; 0,618]	0,097	0,194	0,429	1,038	3,539	7,155	[3,85 ; 10,38]
50 ans et plus	287	0,677	[0,52 ; 0,881]	0,132	0,235	0,483	1,721	5,015	9,248	[5,108 ; 19,51]

Nota : LOD = 0,005 µg/L, LOQ = 0,01 µg/L

## I TABLEAU 25 I

### Distribution du BPS libre ( $\mu\text{g/L}$ ) des adultes, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	900	0,014	[0,012 ; 0,016]	<LOQ	<LOQ	0,012	0,029	0,066	0,158	[0,107 ; 0,247]
<b>Age (ans)</b>										
18-29	55	0,015	[0,01 ; 0,023]	<LOQ	<LOQ	0,014	0,029	0,101	0,190	[0,05 ; 0,34]
30-44	224	0,017	[0,012 ; 0,023]	<LOQ	<LOQ	0,014	0,037	0,086	0,567	[0,079 ; 2,401]
45-59	345	0,012	[0,01 ; 0,014]	<LOQ	<LOQ	0,011	0,026	0,056	0,115	[0,066 ; 0,202]
60-74	276	0,012	[0,009 ; 0,014]	<LOQ	<LOQ	0,011	0,026	0,055	0,099	[0,065 ; 0,14]
<b>Sexe</b>										
Homme	410	0,014	[0,011 ; 0,018]	<LOQ	<LOQ	0,013	0,030	0,079	0,256	[0,107 ; 0,784]
Femme	490	0,013	[0,01 ; 0,015]	<LOQ	<LOQ	0,012	0,029	0,061	0,123	[0,082 ; 0,234]
<b>Population féminine</b>										
18-49 ans	203	0,015	[0,012 ; 0,019]	<LOQ	<LOQ	0,013	0,031	0,069	0,143	[0,068 ; 0,242]
50 ans et plus	287	0,011	[0,008 ; 0,014]	<LOQ	<LOQ	0,01	0,025	0,056	0,105	[0,058 ; 0,244]

Nota : LOD = 0,005  $\mu\text{g/L}$ , LOQ = 0,01  $\mu\text{g/L}$

## I TABLEAU 26 I

### Distribution du BPS libre ( $\mu\text{g/g}$ de créatinine) des adultes, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	900	0,019	[0,016 ; 0,021]	<LOQ	<LOQ	0,017	0,043	0,111	0,236	[0,149 ; 0,33]
<b>Age (ans)</b>										
18-29	55	0,015	[0,01 ; 0,024]	<LOQ	<LOQ	0,016	0,030	0,080	0,198	[0,048 ; 0,54]
30-44	224	0,020	[0,015 ; 0,027]	<LOQ	<LOQ	0,018	0,045	0,125	0,441	[0,13 ; 1,998]
45-59	345	0,017	[0,014 ; 0,021]	<LOQ	<LOQ	0,015	0,039	0,098	0,224	[0,133 ; 0,324]
60-74	276	0,022	[0,018 ; 0,028]	<LOQ	<LOQ	0,020	0,051	0,109	0,225	[0,118 ; 0,405]
<b>Sexe</b>										
Homme	410	0,015	[0,012 ; 0,019]	<LOQ	<LOQ	0,014	0,033	0,096	0,296	[0,115 ; 0,874]
Femme	490	0,022	[0,019 ; 0,026]	<LOQ	<LOQ	0,021	0,049	0,122	0,236	[0,146 ; 0,327]
<b>Population féminine</b>										
18-49 ans	203	0,020	[0,016 ; 0,025]	<LOQ	<LOQ	0,021	0,040	0,115	0,181	[0,129 ; 0,307]
50 ans et plus	287	0,024	[0,012 ; 0,019]	<LOQ	<LOQ	0,022	0,057	0,131	0,334	[0,142 ; 0,553]

Nota : LOD = 0,005  $\mu\text{g/L}$ , LOQ = 0,01  $\mu\text{g/L}$

Parmi les 900 adultes pour lesquels des dosages de BPS ont été réalisés, sept participants avaient des concentrations supérieures à la valeur du 99<sup>e</sup> percentile (108,2  $\mu\text{g/L}$ ). La valeur maximale était égale à 332,6  $\mu\text{g/L}$ . Il est à noter que la valeur du 99<sup>e</sup> percentile était nettement plus élevée que celle du 95<sup>e</sup> percentile (P95 = 6,33  $\mu\text{g/L}$ ). Ces participants étaient âgés de 31 à 62 ans et l'un d'eux exerçait une profession potentiellement exposante aux bisphénols, puisqu'il travaillait dans la fabrication d'additifs pour lubrifiants. En outre, aucun autre déterminant de l'exposition recherché n'était commun à ces participants.

Six d'entre eux avaient une concentration en BPS libre supérieure à la valeur du 99<sup>e</sup> percentile (1,99  $\mu\text{g/L}$ ). Ces concentrations participaient entre 0,7 % et 4,1 % de leur concentration en BPS total.

Un de ces participants avait également une concentration urinaire en BPA total élevée, supérieure à la valeur du P90.

## 5.3 Bisphénol F

Le **BPF total** était détecté et quantifié dans 100 % des échantillons. La moyenne géométrique des niveaux d'imprégnation par le BPF total était égale à 0,230 [0,214 ; 0,246] µg/L. Le 95<sup>e</sup> percentile de la distribution du BPS total était égal à 1,01 [0,821 ; 1,19] µg/L. La valeur maximale observée était de 34,71 µg/L.

Le **BPF libre** urinaire était détecté dans 100 % des échantillons et quantifié dans 15,6 % des échantillons. La moyenne géométrique n'a pas été calculée en raison d'un taux de censure > 40%. Le 95<sup>e</sup> percentile de la distribution du BPF libre était égal à 0,038 [0,035 ; 0,043] µg/L. La valeur maximale observée était de 0,288 µg/L.

Les résultats d'imprégnation par le BPF total et libre chez les adultes, non ajustés et ajustés sur la créatinine, sont présentés dans les tableaux ci-dessous. Les résultats sont également présentés chez les femmes en âge de procréer de 18 à 49 ans et chez les femmes de 50 ans et plus.

### I TABLEAU 27 I

#### Distribution du BPF total (µg/L) des adultes, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	900	<b>0,230</b>	[0,214 ; 0,246]	0,095	0,130	0,207	0,345	0,640	1,01	[0,821 ; 1,190]
<b>Age (ans)</b>										
18-29	55	0,256	[0,197 ; 0,333]	0,107	0,143	0,228	0,377	0,763	0,984	[0,666 ; 1,280]
30-44	224	0,265	[0,230 ; 0,306]	0,104	0,154	0,234	0,401	0,733	1,20	[0,821 ; 2,250]
45-59	345	0,206	[0,186 ; 0,228]	0,084	0,123	0,195	0,306	0,496	0,784	[0,561 ; 1,020]
60-74	276	0,208	[0,181 ; 0,239]	0,084	0,117	0,181	0,311	0,566	0,963	[0,583 ; 1,540]
<b>Sexe</b>										
Homme	410	0,227	[0,205 ; 0,252]	0,093	0,129	0,206	0,325	0,574	1,00	[0,703 ; 1,530]
Femme	490	0,232	[0,209 ; 0,256]	0,097	0,132	0,209	0,365	0,690	1,00	[0,753 ; 1,200]
<b>Population féminine</b>										
18-49 ans	203	0,272	[0,234 ; 0,316]	0,108	0,148	0,229	0,457	0,849	1,13	[0,848 ; 1,270]
50 ans et plus	287	0,196	[0,175 ; 0,218]	0,079	0,119	0,193	0,285	0,453	0,670	[0,509 ; 0,896]

Nota : LOD = 0,01 µg/L, LOQ = 0,03 µg/L

## I TABLEAU 28 I

### Distribution du BPF total ( $\mu\text{g/g}$ de créatinine) des adultes, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	900	0,314	[0,290 ; 0,341]	0,112	0,166	0,282	0,544	0,979	1,42	[1,220 ; 1,650]
<b>Age (ans)</b>										
18-29	55	0,262	[0,198 ; 0,346]	0,088	0,130	0,231	0,480	0,939	1,20	[0,899 ; 1,580]
30-44	224	0,311	[0,267 ; 0,364]	0,121	0,163	0,257	0,484	0,998	1,98	[0,996 ; 2,770]
45-59	345	0,293	[0,255 ; 0,336]	0,106	0,152	0,286	0,541	0,798	1,18	[0,86 ; 1,450]
60-74	276	0,397	[0,341 ; 0,462]	0,146	0,220	0,356	0,645	1,16	1,90	[1,240 ; 3,750]
<b>Sexe</b>										
Homme	410	0,244	[0,216 ; 0,274]	0,091	0,136	0,217	0,403	0,716	0,992	[0,828 ; 1,500]
Femme	490	0,395	[0,355 ; 0,44]	0,141	0,217	0,362	0,656	1,187	1,60	[1,320 ; 2,570]
<b>Population féminine</b>										
18-49 ans	203	0,365	[0,311 ; 0,429]	0,122	0,182	0,332	0,650	1,19	1,85	[1,190 ; 2,580]
50 ans et plus	287	0,429	[0,375 ; 0,492]	0,165	0,249	0,410	0,661	1,16	1,43	[1,220 ; 1,640]

Nota : LOD = 0,01  $\mu\text{g/L}$ , LOQ = 0,03  $\mu\text{g/L}$

## I TABLEAU 29 I

### Distribution du BPF libre ( $\mu\text{g/L}$ ) des adultes, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	900	NC*	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,033	0,038	[0,035 ; 0,043]
<b>Age (ans)</b>										
18-29	55	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,029	0,031	[0,028 ; 0,033]
30-44	224	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,035	0,045	[0,034 ; 0,076]
45-59	345	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,031	0,034	[0,032 ; 0,038]
60-74	276	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,036	0,043	[0,036 ; 0,047]
<b>Sexe</b>										
Homme	410	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,033	0,036	[0,034 ; 0,038]
Femme	490	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,033	0,043	[0,035 ; 0,050]
<b>Population féminine</b>										
18-49 ans	203	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,035	0,050	[0,033 ; 0,094]
50 ans et plus	287	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,032	0,039	[0,033 ; 0,046]

\*NC = non calculé

## I TABLEAU 30 I

### Distribution du BPF libre ( $\mu\text{g/g}$ de créatinine) des adultes, France continentale (2014-2016)

	n	MG	IC 95 % MG	P10	P25	P50	P75	P90	P95	IC 95 % P95
Total	900	NC*	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,081	0,119	[0,102 ; 0,142]
<b>Age (ans)</b>										
18-29	55	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,046	0,062	[0,042 ; 0,103]
30-44	224	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,069	0,094	[0,071 ; 0,109]
x45-59	345	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,072	0,110	[0,080 ; 0,147]
60-74	276	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,123	0,179	[0,125 ; 0,249]
<b>Sexe</b>										
Homme	410	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,058	0,092	[0,065 ; 0,131]
Femme	490	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,097	0,134	[0,108 ; 0,177]
<b>Population féminine</b>										
18-49 ans	203	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,071	0,096	[0,070 ; 0,109]
50 ans et plus	287	NC	[NC ; NC]	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0,123	0,178	[0,129 ; 0,250]

\*NC = non calculé

Parmi les 900 adultes pour lesquels des dosages de BPF ont été réalisés, dix participants avaient des concentrations supérieures à la valeur du 99<sup>e</sup> percentile (2,92  $\mu\text{g/L}$ ). La valeur maximale était égale à 34,71  $\mu\text{g/L}$ . Ces participants étaient âgés de 32 à 71 ans. Aucun déterminant recherché n'était commun à ces participants.

Parmi eux, sept participants avaient leur concentration en BPF libre supérieure à la valeur du 95<sup>e</sup> percentile (0,038  $\mu\text{g/L}$ ) et trois au-dessus de la valeur du 99<sup>e</sup> percentile (0,087  $\mu\text{g/L}$ ). Ces concentrations participaient entre 0,2 % et 2,0 % à la concentration en BPF total.

L'un des participants avait aussi un niveau d'imprégnation par le BPA total supérieur à la valeur du 99<sup>e</sup> percentile (17,53  $\mu\text{g/L}$ ).

## 5.4 Comparaison avec des études françaises et internationales

### BPA

En **France**, en 2011, le volet périnatal de la cohorte Elfe a permis de mesurer l'imprégnation par les bisphénols A de 1 764 femmes enceintes à partir des échantillons d'urines. Les limites de détection et de quantification étaient, respectivement de 0,1  $\mu\text{g/L}$  et 0,3  $\mu\text{g/L}$ , soit 10 fois plus élevées que la LOD et 3 fois plus importante que la LOQ des dosages des BPA, dans l'étude Esteban. La concentration moyenne était égale à 0,69  $\mu\text{g/L}$  [0,64 ; 0,74]  $\mu\text{g/L}$  et le 95<sup>e</sup> percentile était de 5,28  $\mu\text{g/L}$ . Ces niveaux moyens d'imprégnation mesurés dans le volet périnatal étaient inférieurs à ceux observés dans les études antérieures conduites chez des femmes enceintes.

Dans l'étude Esteban, les niveaux d'imprégnation par le bisphénol A observés chez les adultes sont du même ordre de grandeur, voire légèrement supérieurs lorsqu'ils sont exprimés en  $\mu\text{g/g}$  de créatinine, à ceux retrouvés dans certains pays du programme européen Democophes, comme la Belgique et le Danemark notamment. En revanche, comme c'est le cas chez les enfants, les niveaux d'imprégnation mesurés au Canada et aux Etats-Unis sont plus bas que ceux mesurés en Europe, et en particulier en France (cf. tableau 31).

En effet, en **Europe**, dans le programme Democophes, les concentrations urinaires en BPA ont été mesurées auprès de 639 mères, incluses entre les années 2011 et 2012, dans 6<sup>8</sup> des 17 pays<sup>9</sup> participant au projet. La concentration moyenne en BPA urinaire était égale à 1,78 µg/L et le 95<sup>ème</sup> percentile était de 8,10 µg/L. Les moyennes géométriques étaient comprises entre 1,30 µg/L (Suède) et 2,55 µg/L (Belgique). L'étude montrait des concentrations avec une tendance plus élevée chez les enfants que chez les mères. Les distributions n'étaient pas significativement différentes dans les six pays. Les limites de quantification, qui variaient selon les pays, n'avaient pas d'influence sur la distribution.

En **Israël**, une étude réalisée en 2011 a permis de mesurer l'imprégnation par les BPA d'un échantillon de 249 adultes âgés de 20 à 74 ans. La concentration moyenne en BPA urinaire était égale à 2,39 µg/L et le 95<sup>e</sup> percentile était de 18,78 µg/L. Plus récemment, dans une étude menée en 2015-2016, l'imprégnation par les BPA, les BPS et les BPF a été mesurée à partir d'un échantillon de 50 femmes enceintes. Le BPS était détecté dans seulement 27 % des échantillons (LOD = 0,1 µg/L ; P95 = 0,7 µg/L). La médiane de la concentration urinaire était égale à 2,0 µg/L (P95 = 17,4 µg/L) pour le BPA, égale à 0,4 µg/L (P95 = 3,3 µg/L) pour le BPF et inférieure à la limite de détection pour le BPS (P95 = 0,7 µg/L).

Aux **Etats-Unis**, le dernier cycle de l'enquête Nhanes a permis de mesurer l'imprégnation par les bisphénols A, S et F auprès d'un échantillon représentatif de 1 815 adultes. Les concentrations urinaires moyennes en bisphénols A, S et F étaient respectivement égales à 1,26 µg/L (P95 = 7,8 µg/L), 0,441 µg/L (P95 = 3,8 µg/L) et 0,541 µg/L (P95 = 12,2 µg/L).

Au **Canada**, dans le dernier cycle de l'enquête ECMS, les concentrations en bisphénol A ont été mesurées auprès d'un échantillon de 1 033 adultes âgés de 20 à 79 ans. Les concentrations moyennes étaient égales à 0,86 µg/L pour les 40-59 ans (P95 = 5,6 µg/L), 1,1 µg/L pour les 20-39 ans (P95 = 5,6 µg/L) et les 60-79 ans (P95 = 4,2 µg/L).

---

8. Six pays ayant réalisé le dosage du BPA = Belgique, Danemark, Luxembourg, Suède, Slovaquie, Espagne.

9. 17 pays participants au projet Democophes = Allemagne, Belgique, Chypre, Danemark, Espagne, Grande-Bretagne, Hongrie, Irlande, Luxembourg, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Slovaquie, Slovaquie, Slovaquie, Suède, Suisse.

## I TABLEAU 31 I

### Concentrations urinaires en BPA total observées dans des études françaises et internationales chez des adultes

Pays	Années	Etude	n	Age (ans)	MG en µg/L (µg/g de créatinine)	P95 (en µg/L)	LOD ou LOQ	(% > LOD ou LOQ)
France	2014-16	Esteban	900	18-74	1,97 (2,69)	8,10	LOD = 0,01 LOQ = 0,09	100 > LOD 100 > LOQ
France	2011	Volet périnatal (cohorte Elfe)*	1 764		0,69 (0,87)	5,28	LOD = 0,1 LOQ = 0,3	90,2 > LOD 73,8 > LOQ
<b>Europe (82)</b>	2011-12	Democophes**	639	18-52	1,78	11,13		
- Belgique			125		2,55 (2,28)	11,63	LOQ = 0,2	100 > LOQ
- Danemark			143		2,00 (2,05)	11,45	LOQ = 0,12	90,9 > LOQ
- Luxembourg			56		1,63 (1,75)	7,44	LOQ = 1,0	44,6 > LOQ
- Slovénie			106		1,37 (1,04)	13,35	LOQ = 0,11	81,7 > LOQ
- Espagne			113		2,04 (1,97)	12,15	LOQ = 0,2	96,5 > LOQ
- Suède			96		1,30 (1,22)	5,02	LOQ = 0,15	100 > LOQ
Israel (92)	2011		249	20-74	2,39 (1,90)	18,78	LOD = 0,1 LOQ = 0,3	100 > LOD 89 > LOQ
Corée du sud (93)	2012-14	KoNEHS	6 263	> 19	1,09 (ND)	8,18	ND	90 > LOD
Etats-Unis (89)	2013-14	Nhanes	1 815	> 20	1,26 (1,27)	7,80	LOD = 0,20	95,7 > LOD
			362	20-39	1,1 (1,2)	5,6		92,3 > LOD
Canada (87)	2014-15	ECMS (cycle 4)	311	40-59	0,86 (0,83)	2,4	LOD = 0,23	92,3 > LOD
			360	60-79	1,1	4,2		89,7 > LOD

\* femmes enceintes ; \*\* mères ; ND=non disponible

## BPS et BPF

Concernant les BPS, les niveaux d'imprégnation mesurés dans la présente étude sont comparables à ceux retrouvés aux Etats-Unis. En revanche, les niveaux d'imprégnation pas les BPF observés aux Etats-Unis sont plus élevés que ceux observés dans la population adulte française. L'ensemble de ces résultats sont présentés dans les tableaux 32 et 33.

### I TABLEAU 32 I

#### Concentrations urinaires en BPS total observées dans les études antérieures chez des adultes

Pays	Années	Etude	n	Age (ans)	MG en µg/L (µg/g de créatinine)	P95 µg/L	LOD ou LOQ	(% > LOD ou LOQ)
France	2014-16	Esteban	900	18-74	0,384 (0,527)	6,33	LOD = 0,005 LOQ = 0,01	100 > LOD 99,9 > LOQ
<b>8 pays* (90)</b>	2012		312	< 20 ; > 50	0,168		LOQ = 0,02	81 > LOD
- Japon					1,18 (0,933)			
- Etats-Unis					0,299 (0,304)			
- Chine					0,226 (0,223)			
- Koweït					0,172 (0,126)			
- Vietnam					0,160 (0,148)			
Etats-Unis (89)	2013-14	Nhanes	1 812	> 20	0,441 (0,444)	3,80	LOD = 0,10	89,4 > LOD

### I TABLEAU 33 I

#### Concentrations urinaires en BPF total observées dans les études antérieures, chez des adultes

Pays	Années	Etude	n	Age (ans)	MG en µg/L (µg/g de créatinine)	P95 µg/L	LOD ou LOQ	(% > LOD ou LOQ)
France	14-16	Esteban	900	18-74	0,230 (0,274)	1,01	LOD = 0,01 LOQ = 0,02	100 > LOD 100 > LOQ
Etats-Unis (89)	13-14	Nhanes	1812	> 20	0,541 (0,546)	12,2	LOD = 0,10	89,4 > LOD
Israël* (94)	15-16		50		0,4** (ND)	3,3	LOD = 0,2	51 > LOD

ND = Non disponible ; \* femmes enceintes ; \*\* médiane

## 6. DÉTERMINANTS DE L'IMPRÉGNATION PAR LES BISPHÉNOLS CHEZ LES ADULTES

Compte tenu des taux importants de résultats censurés pour les formes libre des bisphénols A, S et F, seuls les déterminants de l'exposition aux formes totales ont été étudiés chez les adultes.

La recherche des déterminants de l'exposition chez les adultes âgés de 18 à 74 ans a permis d'observer une association entre l'imprégnation en BPS et l'achat d'aliments pré-emballés. L'imprégnation est 45% plus élevée chez les adultes ayant déclaré acheter des aliments préemballés par rapport à ceux déclarant ne pas en acheter. D'autres part, l'imprégnation en BPS a tendance à augmenter avec le fait de consommer des conserves et des plats préparés par rapport au fait de ne jamais en consommer, d'avoir effectué dans les 12 derniers mois des travaux de rénovations liées aux peintures dans l'habitation et le fait de moins aérer son logement au printemps et en été.

Concernant les BPA, l'imprégnation a tendance à augmenter avec l'utilisation de certains produits ménagers et domestiques. La tendance « inverse » observée avec l'aération du logement n'est pas robuste car sensible aux valeurs élevées de BPA.

Enfin, pour l'imprégnation en BPF, les résultats observés vont dans le sens inverse, i.e., diminution de l'imprégnation chez les personnes consommant des plats préparés et ceux exposés à des travaux de rénovation utilisant des matériaux plastiques au cours des 12 derniers mois. Cette tendance subsiste bien que les résultats sont cependant sensibles aux valeurs élevées de BPF.

Les résultats sont détaillés dans les tableaux ci-dessous pour l'ensemble des facteurs du modèle final.

## I TABLEAU 34 I

### Facteurs associés aux concentrations urinaires en BPA, BPS et BPF total ajustées sur la créatinine chez les adultes (variables qualitatives)

Variable qualitative	Effectif de l'échantillon (% dans la population)	% Augmentation [IC95%]		
		BPA	BPS	BPF
<b>Sexe*</b>				
Homme	410 (47,27)		Référence	
Femme	490 (52,73)	7,3 [-7,2 ; 24,1]	-0,5 [-20,7 ; 24,8]	<b>26, [9,4 ; 45,2]</b>
<b>Nombre d'enfants dans le foyer*</b>				
Pas d'enfant	612 (65,1)		Référence	
Au moins un enfant	288 (34,9)	-0,85 [-15,9 ; 16,8]	-10,9 [-31,4 ; 15,8]	-11,9 [-25,5 ; 4,0]
<b>Statut tabagique*</b>				
Non-fumeur non exposé au tabagisme passif	388 (40,5)		Référence	
Non-fumeur exposé au tabagisme passif	68 (11,3)	12,7 [-11,0 ; 42,9]	-20,6 [-50,9 ; 28,6]	-7,7 [-25,9 ; 15,0]
Ex fumeur	253 (25,5)	4,2 [-11,6 ; 22,7]	12,7 [-17,0 ; 53,0]	-5,5 [-20,2 ; 11,9]
Fumeur	191 (22,7)	10,3 [-7,4 ; 31,4]	-15,4 [-37,5 ; 14,5]	<b>45,0 [22,3 ; 72,0]</b>
<b>Diplôme*</b>				
Aucun, CEP, BEP, BEPC, CAP, Brevet élémentaire, Brevet de compagnon,	251 (47,8)		Référence	
Baccalauréat (Général, Technologique)	191 (21,0)	-0,6 [-16,1 ; 17,8]	0,2 [-26,2 ; 36,0]	14,8 [-4,9 ; 38,7]
1 <sup>er</sup> cycle	229 (14,6)	16,8 [-5,1 ; 43,9]	-1,3 [-29,9 ; 39,2]	12,2 [-5,7 ; 33,5]
2 <sup>ème</sup> cycle	229 (16,6)	<b>22,8 [0,1 ; 50,6]</b>	-19,8 [-42,9 ; 12,8]	<b>17,7 [-0,4 ; 39,1]</b>
<b>Consommation d'aliments en conserve</b>				
Jamais	55 (7,1)		Référence	
Occasionnellement, rarement	704 (75,6)	5,5 [-19,8 ; 38,9]	<b>54,9 [-2,6 ; 146,5]</b>	-3,6 [-30,2 ; 33,2]
Principalement	55 (7,1)	17,3 [-15,2 ; 62,3]	35,4 [-17,2 ; 121,6]	1,2 [-28,7 ; 43,7]

<b>Consommation de plats préparés</b>				
Jamais	321 (38,0)		Référence	
Occasionnellement, rarement	509 (55,2)	-11,3 [-24,6 ; 4,3]	-14,0 [-30,4 ; 6,2]	-2,6 [-14,3 ; 10,8]
Principalement	53 (6,8)	5,9 [19,8 ; 39,9]	<b>60,0 [-7,6 ; 177,1]</b>	<b>-23,1 [-39,6 ; -2,1]</b>
<b>Consommation d'eau embouteillée (exclusif)</b>				
Non	526 (60,8)		Référence	
Oui	357 (39,2)	-4,6 [-17,3 ; 10,0]	/	-0,2 [-11,9 ; 12,9]
<b>Achat aliments pré-emballés</b>				
Non	146 (13,5)		Référence	
Oui	738 (86,5)	8,1 [-8,6 ; 27,9]	<b>45,9 [10,1 ; 93,3]</b>	-6,4 [-21,2 ; 11,2]
<b>Présence de peinture dans le logement (chambre et/ou séjour)</b>				
Non	353 (38,5)		Référence	
Oui	547 (61,5)	-10,2 [-21,4 ; 2,5]	/	/
<b>Travaux de rénovation dans le logement (peinture ; 12 derniers mois)</b>				
Non	658 (74,5)		Référence	
Oui	242 (25,5)	/	<b>31,2 [-0,5 ; 72,9]</b>	/
<b>Travaux de rénovation dans le logement (plastique ; 12 derniers mois)</b>				
Non	841 (93,5)		Référence	
Oui	59 (6,5)	/	/	<b>-24,3 [-41,6 ; -1,8]</b>
<b>Fréquences d'aération du logement (printemps/été)</b>				
Plus de 2 fois par jour	735 (83,3)		Référence	
1 à 2 fois par jour	122 (13,1)	<b>-15,0 [-28,5 ; 0,9]</b>	<b>34,3 [-3,4 ; 87,6]</b>	
Plusieurs fois par semaine à moins d'une fois par semaine	39 (3,6)	-2,8 [-34,6 ; 44,6]	-14,7 [-48,0 ; 39,8]	/
<b>Utilisation de produits ménagers</b>				
Non	172 (22,4)		Référence	
Oui	712 (77,6)	<b>17,4 [-0,5 ; 38,4]</b>	15,4 [-11,8 ; 50,9]	
<b>Prothèses dentaires</b>				
Aucune	412 (53,5)		Référence	
Moins de trois	214 (23,5)	-8,5 [-23,8 ; 9,8]		-8,7 [-25,4 ; 11,6]
Trois à cinq	138 (15,6)	10,2 [-10,2 ; 35,1]	/	9,1 [-11,7 ; 34,8]
Plus de cinq	73 (7,5)	-7,2 [-27,8 ; 19,0]		4,4 [-27,1 ; 49,5]

\* variable d'ajustement

## I TABLEAU 35 I

### Facteurs associés aux concentrations urinaires en BPA, BPS et BPF total ajustées sur la créatinine (variables quantitatives)

Variable quantitative	P50 [P25 – P75]	Variation entre le P25 et le P75 % [IC95%]		
		BPA	BPS	BPF
Âge de l'adulte* (années)	48 [37 ; 59]	1,3 [-12,3 ; 16,9]	<b>-21,9 [-38,1 ; -1,5]</b>	0,2 [-12,7 ; 14,9]
Indice de masse corporel* (kg/m <sup>2</sup> )	24,8 [22,3 ; 28,3]	-4,1 [-14,3 ; 7,4]	/	/
Créatinine* (g/L)	1,0 [0,7 ; 1,5]	68,6 [54,4 ; 84,1]	37,4 [16,7 ; 61,7]	45,5 [30,4 ; 62,5]

\* variable d'ajustement

## 7. DISCUSSION

Les bisphénols A, S et F étaient détectés dans l'intégralité des échantillons analysés (99,9% pour le BPS et 100% pour le BPA et le BPF). Les niveaux de détection étaient supérieurs à ceux observés dans des études conduites à l'étranger, en effet les LOD utilisées dans Esteban étaient plus basses, permettant de détecter les concentrations les plus faibles.

Comme cela a été montré, les bisphénols A, S et F sont métabolisés en glucuronides par les enzymes UGT et rapidement excrétés dans les urines (54). C'est pourquoi, les taux de détection élevés dans l'étude Esteban indiquent que la population est continuellement exposée à ces bisphénols.

Les résultats de la mesure de l'imprégnation par les bisphénols chez les adultes et les enfants montrent des niveaux de concentration en BPA supérieurs à ceux des BPS et des BPF. Les données du dernier cycle de l'enquête Nhanes, aux Etats-Unis (2013-2014) ont fait le même constat. Depuis quelques années, malgré la substitution progressive des BPA par les BPS et F notamment, la population reste majoritairement imprégnée par les bisphénols A. Le BPA est le bisphénol dont la production reste également la plus importante au monde (10).

La surveillance biologique effectuée outre-Atlantique, aux Etats-Unis et au Canada, montre néanmoins une diminution progressive et continue de l'imprégnation par les BPA depuis une dizaine d'années. En effet, dans l'enquête Nhanes, depuis 2003/2004, la concentration moyenne en BPA urinaire est passée de 4,32 µg/g à 1,81 µg/g de créatinine chez les 6-11 ans, de 2,80 µg/g à 1,04 µg/g chez les 12-19 ans, et de 2,39 µg/g à 1,27 µg/g chez les 20 ans et plus (96). Les alternatives aux BPA dans les produits en contact avec les aliments (emballages plastiques, conserves, etc.) pourraient en partie expliquer ces diminutions. De plus, hormis l'utilisation des bisphénols S et F, d'autres substituts sont utilisés sur le marché européen et non-européen depuis plusieurs années, comme le polyphénylsulfone, qui est utilisé depuis 2009, pour la fabrication des biberons ou les résines de polyester utilisées depuis 2004 pour le revêtement intérieur des canettes et boîtes de conserve.

En France, les niveaux d'imprégnation par le BPA restent supérieurs à ceux décrits aux Etats-Unis et au Canada, aussi bien chez les enfants que chez les adultes. Les résultats mis en évidence dans l'étude Esteban s'approchent davantage de ceux des pays européens comme l'Allemagne ou la Belgique (82-83). Néanmoins, ces études sont plus anciennes que l'enquête Esteban et une diminution pourrait s'être amorcée depuis, comme c'est le cas aux Etats-Unis. D'autre part, le règlement de la Commission européenne, qui a récemment abaissé la limite de migration spécifique des BPA pouvant entrer en contact avec des denrées alimentaires (de 0,5 à 0,06 mg/kg) pourrait participer à la diminution progressive de la part de la voie alimentaire dans l'imprégnation par les bisphénols, dans les années à venir.

Chez les enfants, le niveau d'imprégnation par les BPS est comparable à celui retrouvé dans l'enquête Nhanes. En revanche, la concentration moyenne en BPF est inférieure dans l'étude Esteban. La limite de détection des BPF utilisée par le laboratoire de dosage était 20 fois plus basse que celle utilisée dans Nhanes (LOD = 0,01 ; 100% > LOD *versus* LOD = 0,2 ; 66,5% > LOD), permettant de détecter les concentrations les plus faibles dans Esteban. Cela pourrait expliquer en partie un niveau moyen d'imprégnation par les BPF supérieur dans Nhanes par rapport à Esteban. Pour le BPS, cet écart de LOD a sans doute eu moins d'influence puisque dans Nhanes les niveaux de détection des BPS étaient de 89%, chez les enfants. Chez les adultes, les niveaux d'imprégnation par les BPS sont également comparables à ceux retrouvés aux Etats-Unis.

En revanche, comme pour les enfants, les niveaux d'imprégnation par les BPF sont inférieurs à ceux observés dans Nhanes. Actuellement, les données concernant ces deux bisphénols sont encore trop limitées, même à l'étranger, pour permettre d'évaluer des tendances temporelles

d'imprégnation. Il sera important de surveiller ces évolutions en France et à l'étranger dans de futures enquêtes en population générale.

Les résultats de l'étude Esteban ont montré que les plus jeunes enfants sont en moyenne plus imprégnés par les bisphénols (A, S et F). De précédentes études ont également fait ce constat, avec des concentrations significativement plus élevées chez les jeunes enfants par rapport aux adolescents et aux adultes. (87, 88, 90). Les niveaux de consommation alimentaire mis en regard avec le poids corporel chez l'enfant, font partie des hypothèses avancées. D'autre part, bien que l'alimentation reste la source principale d'exposition aux bisphénols, l'ingestion ou l'inhalation de poussières intérieures ou encore les contacts cutanés avec des matériaux contenant des bisphénols dans le logement pourraient avoir un impact non négligeable sur l'exposition globale et les niveaux d'imprégnation au sein de la population et notamment celle des enfants.

La recherche des déterminants de l'imprégnation par les BPA, BPS et BPF mesurés chez les enfants n'a pas mis en évidence d'association significative avec la consommation d'aliments pré-emballés, de conserves ou de plats préparés. De même, il n'a pas été retrouvé d'augmentation des concentrations en bisphénols en lien avec la consommation d'eau embouteillée. Pour les adultes, des tendances à l'augmentation de l'imprégnation par les BPS ont été observées en lien avec la consommation occasionnelle de boîtes de conserves et de plats préparés ainsi qu'une association significative avec la consommation d'aliments pré-emballés. Toutefois, les effectifs faibles, les intervalles de confiance étendus et l'absence de gradients par fréquence de consommation nous pousse à interpréter ces résultats avec prudence. Des recherches ont montré que la consommation de produits emballés ou en conserve exposaient davantage aux bisphénols (18 ; 96) ; en plus du contenant, certains types d'aliments favoriseraient la migration des BPA, notamment des produits en conserve contenant de l'huile, riches en sel et en sucre. Dans l'étude Esteban, les questions en lien avec les emballages alimentaires ne précisaient pas le type d'aliment consommé. Les questionnaires liés à l'alimentation et à la nutrition étaient conçus pour évaluer les apports nutritionnels de la population et non les comportements en lien avec le conditionnement des aliments. Par ailleurs, il n'était pas possible de connaître la consommation récente d'aliments en contact avec des matières plastiques ou des résines, au cours des heures ou des jours précédant la réalisation du prélèvement, ce qui constitue une information d'importance compte-tenu de la demi-vie courte des bisphénols.

Des tendances à l'augmentation des niveaux d'imprégnation par les BPA et les BPS ont tout de même été observées avec l'achat de viande pré-emballée et de poisson pré-emballé chez les enfants. Les résultats de l'étude EAT2 de l'Anses (2013) montraient en effet que la viande (volaille, gibier, abats en particulier) et le poisson (hors crustacés et mollusques) faisaient partie des groupes d'aliments les plus contaminés par les BPA (9% des aliments testés). La contamination moyenne des échantillons de viande était de 13,9 µg/kg et celle des poissons de 11,9 µg/kg. Toutefois, les aliments étudiés dans EAT2 étaient composés d'échantillons composites provenant de conditionnements différents (produits frais, surgelés et emballés). De plus, l'achat de produits pré-emballés ne signifie pas forcément que les produits étaient consommés par les personnes. Finalement, le fait de ne pas retrouver de tendance, à la fois pour l'achat et la consommation de produits pré-emballés limite la portée de ces résultats.

Les expositions domestiques aux bisphénols mises en évidence dans Esteban étaient liées, chez les enfants, à la fréquence d'aération du logement en automne et en hiver. Cette augmentation de l'imprégnation pourrait s'expliquer, à la fois par une exposition *via* l'inhalation de BPF volatilisé dans l'air intérieur à partir d'équipements électroniques, de matériaux dans l'habitat, et une exposition *via* l'ingestion de poussières contaminées. Ces résultats sont à interpréter avec prudence ; en effet, il n'a pas été observé de gradient dans l'augmentation de l'imprégnation par les BPF en fonction de la fréquence d'aération. Ces observations pourraient toutefois concorder avec les résultats d'une étude aux Etats-Unis, où les concentrations en BPF mesurées dans l'air intérieur étaient supérieures à celles des BPA et des BPS (29). D'autres études ont montré que le BPA était le bisphénol majoritairement retrouvé dans les poussières intérieures, suivis par les BPF et, dans une moindre mesure, les BPS. Néanmoins, il n'a pas été observé d'augmentation de

l'imprégnation par les BPA ni les BPS en fonction de la fréquence d'aération du logement. Un couplage avec la mesure des bisphénols F dans l'air et les poussières intérieures des logements pourrait permettre d'objectiver ces observations.

Bien que le BPA soit utilisé dans les filtres de cigarettes, le statut tabagique, objectivé dans l'étude Esteban par le dosage de la cotinine urinaire, n'était pas associé à l'imprégnation par les BPA chez les adultes. En revanche, le fait d'être un fumeur actif était significativement associé à l'augmentation de l'imprégnation par les BPS, chez les adultes.

Les associations mises en évidence dans l'étude Esteban doivent être interprétées avec précaution car les études transversales ne permettent pas à elles-seules de déterminer la causalité entre les sources d'exposition potentielles étudiées et les niveaux d'imprégnation mesurés. Ceci est particulièrement le cas pour les biomarqueurs d'exposition à demi-vie courte, tel que le bisphénol A, dosé à partir d'un prélèvement biologique unique et ponctuel. En effet, en raison de la forte variabilité circadienne des concentrations urinaires des phénols pour un même individu, il n'est pas possible d'exclure un risque d'erreur dans l'estimation de l'exposition individuelle aux bisphénols. Ainsi, l'absence d'association observée entre une source d'exposition potentielle et les niveaux d'imprégnation, ne signifie pas que cette source d'exposition doit être exclue. A l'inverse, la mise en évidence d'une association entre une source d'exposition et le niveau d'imprégnation par les bisphénols A, S et F suggère la nécessité de poursuivre l'étude de cette voie d'exposition.

La réglementation française et européenne est de plus en plus restrictive vis-à-vis de l'usage des bisphénols A dans la fabrication de matières en contact avec les denrées alimentaires, malgré cela, les niveaux d'imprégnation de la population française par les BPA sont supérieurs à ceux observés dans d'autres pays, notamment outre-Atlantique (Canada, Etats-Unis), et même par rapport à d'autres pays européens.

Or la réglementation n'est pas plus restrictive en Amérique du Nord qu'en Europe et en France. En 2010, le Canada a interdit l'usage des bisphénols dans la fabrication des biberons et récipients alimentaires à destination des jeunes enfants. Comme c'est le cas en France. Depuis 2009, certains états américains ont également décidé d'interdire l'usage des bisphénols dans les biberons et autres contenants alimentaires à destination des enfants, et pour certain, dans la fabrication de papiers thermiques.

Esteban est la première étude à mesurer les niveaux d'imprégnation par les bisphénols A, S et F sur des échantillons représentatifs des enfants et des adultes de la population française.

Au vu de la réglementation et des restrictions récentes sur les limites de migration du BPA dans les contenants alimentaires notamment, de l'utilisation croissante de substituts au BPA, il sera important de suivre l'évolution des niveaux d'imprégnation de la population française par les bisphénols A, S et F dans les années à venir.

## Bibliographie

- (1) Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee DH, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev* 2012;33:378–455
- (2) Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reprod Toxicol* 2013; 42:132–55.
- (3) Rezg R, El-Fazaa S, Gharbi N, Mornagui B. Bisphenol A and human chronic diseases: current evidences, possible mechanisms, and future perspectives. *Environ Int.* 2014; 64:83–90.
- (4) Vandenberg LN. Nonmonotonic dose responses in studies of endocrine disrupting chemicals: bisphenol a as a case study. *Dose Response* 2014; 12:259–76.
- (5) Rosenmai AK, Dybdahl M, Pedersen M, Alice van Vugt-Lussenburg B. M, Wedebye EB, Taxvig C, Vinggaard AM. Are structural analogues to bisphenol a safe alternatives? *Toxicol. Sci.* 2014, 139, 35-47.
- (6) Eladak S, Grisin T, Moison D, Guerquin M. J, N'Tumba-Byn T, Pozzi-Gaudin S, et al. A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound. *Fertility and Sterility* 2015; 103:11-21.
- (7) Vandentorren S , Guldner L , Oleko A , Bidondo ML , Saoudi A , Fillol C , et al. Dosage des biomarqueurs en maternité dans le cadre de l'enquête pilote Elfe (Etude longitudinale française depuis l'enfance), octobre 2007. France: Production scientifique InVS; 2013 Apr.
- (8) Vandentorren S, Zeman F, Morin L, Sarter H, Bidondo ML, Oleko A, et al. Bisphenol-A and phthalates contamination of urine samples by catheters in the Elfe pilot study: implications for large-scale biomonitoring studies. *Environ Res* 2011 Aug;111(6):761-4.
- (9) Philippat C, Botton J, Calafat AM, Ye X, Charles MA, Slama R. Prenatal exposure to phenols and growth in boys. *Epidemiology* 2014 Sep;25(5):625-35.
- (10) Vandenberg L, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons W. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod. Toxicol.* 2007; 24:139-137.
- (11) Flint S, Markle T, Thomson S, Wallace E. Bisphenol A exposure effects and policy; a wildlife perspective. *J. Environ.Manag.* 2012; 104:19–34.
- (12) Huang Y, Wong C, Zheng J, Bouwman H, Barra R, Wahlstrom B, et al., Bisphenol A (BPA) in China: a review of sources, environmental levels, and potential human impacts. *Environ. Int.* 2012; 42:91–99.
- (13) United Nations Environment Programme (UNEP) and WHO. State of the science of endocrine disrupting chemicals - An assessment of the state of the science of endocrine disruptors. Geneva, Switzerland; 2013.
- (14) International Programme on Chemical Safety (W, PCS/EDC/02.2). Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Geneva, Switzerland; 2002.
- (15) ANSES (2013b). Substances reprotoxiques et perturbateurs endocriniens – Composés de la famille des bisphénols : bisphénols M, S, B, AP, AF, F et BADGE, rapport d'étude téléchargeable à partir de : <http://www.anses.fr/fr/documents/CHIM2009sa0331Ra-1.pdf>.
- (16) INERIS (2013). Survey of the use of bisphenol A (BPA) in thermal papers and its alternatives in the European Union, INERIS-DRC-13-136308-10844A.
- (17) ANSES. Effets sanitaires du bisphénol A - Connaissances relatives aux usages du bisphénol A. Maisons-Alfort; 2011 Sep.
- (18) ANSES. Evaluation des risques du bisphénol A pour la santé humaine - Tome 1. Maisons-Alfort; 2013 Mar.
- (19) INSERM. Reproduction et environnement - Exerptise collective. Synthèse. Paris; 2011 Jun.
- (20) Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reprod Toxicol* 2013 Dec;42:132-55.
- (21) Nam S, Seo Y, Kim M. Bisphenol A migration from polycarbonate baby bottle with repeated use. *Chemosphere.* 2010; 79(9): 949–952.
- (22) Mercea P. Physicochemical processes involved in migration of bisphenol A from polycarbonate. *J. Appl. Polym. Sci.* 2009; 112:579–593.
- (23) Takao Y, Lee HC, Kohra S, Arizono K. Release of bisphenols from food can lining upon heating. *J Health Sci.* 2002; 48:331-4.
- (24) Arnold SM, Clark KE, Staples CA, Klecka GM, Dimond SS, Caspers N, et al. Relevance of drinking water as a source of human exposure to bisphenol A. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2013 Mar;23(2):137-44.

- (25) Brenn-Struckhoffova Z, Cichna-Markl M. Determination of bisphenol A in wine by sol-gel immunoaffinity chromatography, HPLC and fluorescence detection. *Food Addit Contam* 2006 Nov;23(11):1227-35.
- (26) Lambert C, Larroque M. Chromatographic analysis of water and wine samples for phenolic compounds released from food-contact epoxy resins. *J Chromatogr Sci* 1997 Feb;35(2):57-62.
- (27) Loganathan S, Kannan K. Occurrence of bisphenol A in indoor dust from two locations in the Eastern United States and implications for human exposures. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2011 61, 68-73
- (28) Liao C, Liu F, Kannan K. Bisphenol S in urine from the United States and seven Asian countries : occurrence and human exposures. *Environ. Sci. Tchenol.* 2012 46,9138-9145
- (29) Xue J, Wan Y, Kannan K. Occurrence of bisphenols, bisphenol A diglycidyl ethers (BADGEs), and novolac glycidyl ethers (NOGEs) in indoor air from Albany, New-York, USA, and its implications for inhalation exposure. *Chemosphere* 2012. 151,1-8.
- (30) Geens T, Roosens L, Neels H, Covaci A. Assessment of human exposure to Bisphenol-A, Triclosan and Tetrabromobisphenol-A through indoor dust intake in Belgium. *Chemosphere* 2009 Aug;76(6):755-60.
- (31) Geens T, Aerts D, Berthot C, Bourguignon JP, Goeyens L, Lecomte P, et al. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food Chem Toxicol* 2012 Oct;50(10):3725-40.
- (32) Salapasidou M., Samara C., Voutsas D. Endocrine disrupting compounds in the atmosphere of the urban area of Thessaloniki, Greece. *Atmospheric Environment* 2011 Jul;45(22):3720-9.
- (33) Flint S, Markle T, Thompson S, Wallace E. Bisphenol A exposure, effects, and policy: a wildlife perspective. *J Environ Manage* 2012 Aug 15;104:19-34
- (34) Jackson WJ, Darnell WR, inventors; Process for foaming cellulose acetate rod.US4507256 A. 1985 Mar
- (35) Casas M, Valvi D, Luque N, Ballesteros-Gomez A, Carsin AE, Fernandez MF, et al. Dietary and sociodemographic determinants of bisphenol A urine concentrations in pregnant women and children. *Environ Int* 2013 Jun;56:10-8.
- (36) Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Bernert JT, Ye X, Silva MJ, et al. Variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2011 Jan;119(1):131-7.
- (37) Geens T, Bruckers L, Covaci A, Schoeters G, Fierens T, Sioen I, et al. Determinants of bisphenol A and phthalate metabolites in urine of Flemish adolescents. *Environ Res* 2014 Oct;134:110-7.
- (38) Lakind JS, Naiman DQ. Daily intake of bisphenol A and potential sources of exposure: 2005-2006 National Health and Nutrition Examination Survey. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2011 May;21(3):272-9.
- (39) Geens T, Goeyens L, Kannan K, Neels H, Covaci A. Levels of bisphenol A in thermal paper receipts from Belgium and estimation of human exposure. *Sci. Total Environ.* 2012; 435(436):30-33.
- (40) Demierre AL, Peter R, Orbeli A, Bourqui-Pittet M. Dermal penetration of bisphenol A in human skin. *Toxicol. Lett.* 2012; 213:305-308
- (41) Biederman S, Tschudin P, Grob K. Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. *Anal Bioanal Chem.* 2010; 398:571-576.
- (42) Liao C, Kannan K. Widespread occurrence of bisphenol A in paper and paper products: implications for human exposure. *Environ. Sci. Tchenol.* 2012 ; 46 :9138-9145
- (43) Ndaw S, Remy A, Denis F, Marsan P, Jargot D, Robert A. Occupational exposure of cashiers to bisphenol S via thermal paper. *Toxicol. Lett.* 2018; S0378-4274(18)30222-4
- (44) He Y, Miao M, Wu C, Yuan W, Gao E, Zhou Z, Li DK. Occupational exposure levels of bisphenol A among Chinese workers. *J. Occup. Health.* 2009; 51(5):432-6.
- (45) Joskow R, Barr DB, Barr JR, et al. Exposure to bisphenol A from bis-glycidyl dimethacrylate-based dental sealants. *J. Am. Dent. Assoc.* 2006; 137:353–362.
- (46) Maserejian NN, Trachtenberg FL, Wheaton OB, et al. Changes in urinary bisphenol A concentrations associated with placement of dental composite restorations in children and adolescents. *J. Am. Dent. Assoc.* 2016;147:620–630
- (47) Joskow R, Fung EYK, Ewolsen NO, St.Germain Jr HA, Marx DB, Miaw CL, Siew C, et al. Pharmacokinetics of bisphenol A released from dental sealant. *J. Am. Dent. Assoc.* 2000; 13 :51-8
- (48) Volkel W, Bittner N, Dekant W. Quantitation of bisphenol A and bisphenol A glucuronide in biological samples by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug Metab Dispos* 2005 Nov;33(11):1748-57
- (49) Mørck TJ, Sorda G, Bechi N, Rasmussen BS, Nielsen JB, Ietta F, et al., Placental transport and in vitro effects of Bisphenol A. *Reprod. Toxicol.* 2010; 30, 131–137.
- (50) Demierre AL, Peter R, Oberli A, Bourqui-Pittet M. Dermal penetration of bisphenol A in human skin contributes marginally to total exposure. *Toxicol. Lett.* 2012; 213 (3), 305–308.

- (51)EFSA (European Food Safety Authority), 2015. Report on the two-phase public consultation on the draft EFSA scientific opinion on bisphenol A (BPA). EFSA supporting publication 2015: EN-740. Available at: <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/740e>, Accessed date: 3 January 2016.).
- (52)Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgarten FJ, Schoenfelder G. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect* 2010 Aug;118(8):1055-70.
- (53)Thayer KA, Doerge DR, Hunt D, Schurman SH, Twaddle NC, Churchwell MI, et al., Pharmacokinetics of bisphenol A in humans following a single oral administration. *Environ. Int.* 2015; 83, 107–115.
- (54)Hanioka N, Oka H, Naganka K, Ikushiro S, Narimatsu S. Effect of UDP-glucuronosyltransferase 2B15 polymorphism on bisphenol A glucuronidation. *Arch. Toxicol.* 2015; 85, 1373–1381.
- (55)Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum Reprod* 2002 Nov;17(11):2839-41.
- (56)Ginsberg G, Rice DC. Does rapid metabolism ensure negligible risk from bisphenol A? *Environ Health Perspect* 2009 Nov;117(11):1639-43.
- (57)Hanioka N, Naito T, Narimatsu S. Human UDP glucuronosyltransferase isoforms involved in bisphenol A glucuronidation. *Chemosphere* 2008; 74, 33–36.
- (58)Gramec Skledar D, Troberg J, Lavdas J, Peterlin Masič L, Finel M. Differences in the glucuronidation of bisphenols F and S between two homologous human UGT enzymes, 1A9 and 1A10. *Xenobiotica* 2015; 45, 511–519.
- (59)Stahlhut RW, Welshons WV, Swan SH. Bisphenol A data in NHANES suggest longer than expected half-life, substantial nonfood exposure, or both. *Environ Health Perspect* 2009 May;117(5):784-9.
- (60)Ginsberg G, Rice DC. Does rapid metabolism ensure negligible risk from bisphenol A? *Environ Health Perspect* 2009 Nov;117(11):1639-43.
- (61)Rochester JR, Bolden AL. Bisphenol S and F: a systematic review and comparison of the hormonal activity of bisphenol A substitutes. *Environ Health Perspect* 2015; 123:643–650.
- (62)Wetherill Y, Akingbemi B, Kanno J, McLachlan J, Nadal A, Sonnenschein C, et al., In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod.Toxicol.* 2007; 24, 178–198.
- (63)Richter C, Birnbaum L, Farabolini F, Newbold R, Rubin B, Talsness C, et al., In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod. Toxicol.* 2007; 24, 199–224.
- (64)Fenichel P, Chevalier N, Brucker-Davis F. Bisphenol A: an endocrine and metabolic disruptor. *Ann. Endocrinol.* 2013.
- (65)Bodin J, Bolling A, Samuelsen M, Becher R, Lovik M, Nygaard U. Long-term bisphenol A exposure accelerates insulinitis development in diabetes-prone NOD mice. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2013; 35,349–358.
- (66)Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *JAMA.* 2012; 308:1113-1121.
- (67)Do MT, Chang VC, Mendez MA, de Groh M. Concentration urinaire de bisphénol A et obésité chez les adultes : résultats de l'enquête canadienne sur les mesures de santé. *Promotion de la santé et prévention des maladies chroniques au Canada.* 2017 ; 37:452-462.
- (68)Liu B, Lehmler HJ, Sun Y, Xu G, Zong G, Sun Q, et al., Bisphenol A substitutes and obesity in US adults: analysis of a population-based, cross sectional study. *Lancet Planet. Health* 2017, 1, e114-e122
- (69)Shankar A, Teppala S, Sabanayagam C. Bisphenol A and peripheral arterial disease: results from NHANES. *Environ. Health Perspect.* 2012; 120:1297–1300.
- (70)Kim K, Park H. Association between urinary concentration of bisphenol A and type 2 diabetes in Korean adults: a population-based cross sectional study. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2013; 216:467–471.
- (71)Melzer D, Rice N, Lewis C, Henley W, Galloway T. Association of urinary bisphenol A concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003/06. 2010; *PLoS* 5, 8673.
- (72)Bae S, Kim J, Lim YH, Park H, Hong YCh. Associations of bisphenol A exposure with heart rate variability and blood pressure. *Hypertension* 2012; 60:786–793.
- (73)Keri R, Ho S, Hunt P, Knudsen K, Soto A, Prins G. An evaluation evidence for carcinogenic activity of bisphenol A. *Reprod. Toxicol.* 2007; 24:240–252.
- (74)Soto A, Briksen C, Schaeberle Ch, Sonnenschein C. Does cancer start in the womb? Altered mammary gland development and predisposition to breast cancer due to in utero exposure to endocrine disruptors. *J. Mammary GlandBio. Neoplasia* 2013; 18:199–208.
- (75)Morgan M, Deoraj A, Felty Q et al. Environment estrogen-like endocrine disrupting chemicals and breast cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 457 :89-102
- (76)Lee YJ, Ryu HY, Kim HK, Min CS, Lee JH, Kim E, et al. Maternal and fetal exposure to bisphenol A in Korea. *Reprod Toxicol* 2008 Aug;25(4):413-9.

- (77)Ye X, Kuklennyk Z, Needham LL, Calafat AM. Measuring environmental phenols and chlorinated organic chemicals in breast milk using automated on-line column-switching-high performance liquid chromatography-isotope dilution tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006 Feb 2;831(1-2):110-5.
- (78)Braun JM, Smith KW, Williams PL, Calafat AM, Berry K, Ehrlich S, et al. Variability of urinary phthalate metabolite and bisphenol A concentrations before and during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2012 May;120(5):739-45.
- (79)German HBM Commission. [Standardization of substance contents in urine--creatinine. Statement of the Commission "Human Biomonitoring" of the Environmental Agency]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2005 May;48(5):616-8.
- (80)Balicco A, Oleko A, Szego E, Bosch L, Deschamps V, Saoudi A, Zeghnoun A, Fillo C. Protocole Esteban : Une étude transversale de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (2014-2016). *Toxicologie analytique & clinique*. 2017 ; 29:517-537.
- (81)Haziza D, Beaumont JF. On the Construction of Imputation Classes in Surveys. *International Statistical Review*. 2007;75, 25-43
- (82)Royston P, White IR. Multiple imputation by chained equations (MICE): Implementation in Stata. *Journal of Statistical Software*. 2011; 45:1-20.
- (83)Little Roderick J, Rubin Donald B. *Statistical analysis with missing data*, Second Edition ed, New Jersey, 2002. p. 409.
- (84)Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, et al., Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environ Health Perspect*. 2005. 113(2):192-200.
- (85)Jain RB. Trends in the levels of urine and serum creatinine: data from NHANES 2001–2014. *Environ Sci Pollut Res*, 2017.
- (86)Covaci A, Hond ED, Geens T, Govarts E, Koppen G, Frederiksen H, et al. Urinary BPA measurements in children and mothers from six European member states: Overall results and determinants of exposure. *Environ Res* 2015 Aug;141:77-85.
- (87)Becker K, Goen T, Seiwert M, Conrad A, Pick-Fuss H, Muller J, et al. GerES IV: phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *Int J Hyg Environ Health* 2009 Nov;212(6):685-92.
- (88)Frederiksen H, Aksglaede L, Sorensen K, Nielsen O, Main KM, Skakkebaek NE, et al., Bisphenol A and other phenols in urine from Danish children and adolescents analyzed by isotope diluted TurboFlow-LC-MS/MS. *Int Jour Of Hyg And Env*. 2013; 216:710-720
- (89)Casas M, Valvi D, Luque N, Ballesteros-Gomez A, Carsin AE, Fernandez MF, et al. Dietary and sociodemographic determinants of bisphenol A urine concentrations in pregnant women and children. *Environ Int* 2013 Jun;56:10-8.
- (90)Haines D, Saravanabhavan G, Werry K, Khoury C. An overview of human biomonitoring of environmental chemicals in the Canadian Health Measures Survey : 2007-2019. *Int J Hyg Environ Health*. 2017; 220:13-28
- (91)Fourth Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada : <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/environmental-contaminants/fourth-report-human-biomonitoring-environmental-chemicals-canada.html>
- (92)Lehmleer HJ, Liu B, Gadogbe M, Bao W. Exposure to Bisphenol A, Bisphenol F, and Bisphenol S in U.S Adults and Children: The National Health and Nutrition Examination Survey 2013-2014. *American Chemical Society*. 2018; 3:6523-6532.
- (93)Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, March 2018 <https://www.cdc.gov/exposurereport/index.html>
- (94)Liao C, Liu F, Alomirah H, Loi VD, Mohd MA, Moon HB, et al., Bisphenol S in urine from the United States and seven Asian countries: occurrence and human exposures. *Environ Sci Technol*. 2012; 46(12):6860-6.
- (95)Chen Y, Fang J, Ren L, Fan R, Zhang J, et al., Urinary bisphenol analogues and triclosan in children from south China and implications for human exposure. *Environ Pollut*. 2018; 238:299-305.
- (96)Berman T, Goldsmith R, Göen T, Spungen J, Novack L, Levine H, et al., Demographic and dietary predictors of urinary bisphenol A concentrations in adults in Israel. *Int J Hyg Environ Health*. 2014; 217:638-644.
- (97)Choi W, Kim S, Baek YW, Choi K; Lee K, Kim S et al., Exposure to environmental chemicals among Korean adults-updates from the second Korean National Environmental Health Survey (2012-2014). *Int J Hyg Environ Health*. 2017; 220:29-35.
- (98)Machtinger R, Bernan T, Adir M, Mansur A, Baccarelli AA, Racowsky C, et al., Urinary concentrations of phtalate metabolites, bisphenols and personal care product chemical biomarkers in pregnant women in Israel. *Env Int*. 2018; 116:319-325.

- (99) Ye X, Wong LY, Kramer J, Zhou X, Jia T, Calafat AM. Urinary Concentrations of Bisphenol A and Three Other Bisphenols in Convenience Samples of U.S. Adults during 2000–2014. *Environ Sc & Tech.* 2015; 49 (19) :11834-11839
- (100) Almeida S, Raposo A, Almeida-González M, Carrascosa C. Bisphenol A : Food exposure and Impact on Human Health. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.* 2018.

# Annexe

## Liste des variables testées dans les modèles

---

<b>Variables</b>
<b>Facteurs d'ajustements</b>
Indice de masse corporelle (enfants/adultes)
Age (enfants/adultes)
Sexe (enfants/adultes)
Ressenti sur l'état financier du foyer (enfants)
Vie en couple du référent (enfant)
Nombre d'enfants dans le foyer (adultes)
Statut tabagique (adultes)
Diplôme (adultes)
Créatinine (enfants/adultes)
<b>Facteurs de risque</b>
Consommation d'eau en bouteille
Fréquence de consommation d'aliments pré-emballés
Fréquence de consommation de plats préparés
Fréquence de consommation d'aliments en conserve
Fréquence d'achat de viande pré-emballée
Fréquence d'achat de poisson pré-emballé
Fréquence d'achat de fromage pré-emballé
Utilisation de vernis à ongle
Présence de revêtements dans le logement : parquet, murs en bois/sols en PVC/murs en PVC/murs peintures)
Fréquence d'utilisation de produits ménagers et domestiques (cire, solvants, peintures, vernis à bois)
Loisirs : types de bricolage et utilisation de certains matériaux
Travaux de rénovation récents : bois/peintures/plastiques
Temps quotidien passé devant un écran
Fréquence d'aération du logement au printemps-été
Fréquence d'aération du logement en automne-hiver
Habitation près d'une zone industrielle
Prothèse dentaire (adultes)

---