



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2023

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 3 octobre 2008)**

présentée et soutenue publiquement
le 20 Octobre 2023 à POITIERS
par **Monsieur ROBIN Julien**

Évaluation de l'exposition aux perturbateurs endocriniens de
professionnels hospitaliers par l'analyse d'urine et de cheveux : une
campagne de sensibilisation

Composition du jury :

Président :

Madame RABOUAN Sylvie, Professeur à l'Université de Poitiers

Membres :

Monsieur SAINT-MARCOUX Franck, PU-PH au CHU de Limoges

Monsieur DUPUIS Antoine, PU-PH au CHU de Poitiers

Directeur de thèse :

Monsieur VENISSE Nicolas, PH au CHU de Poitiers

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2023

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 3 octobre 2008)**

présentée et soutenue publiquement
le 20 Octobre 2023 à POITIERS
par **Monsieur ROBIN Julien**

Évaluation de l'exposition aux perturbateurs endocriniens de
professionnels hospitaliers par l'analyse d'urine et de cheveux : une
campagne de sensibilisation

Composition du jury :

Président :

Madame RABOUAN Sylvie, Professeur à l'Université de Poitiers

Membres :

Monsieur SAINT-MARCOUX Franck, PU-PH au CHU de Limoges

Monsieur DUPUIS Antoine, PU-PH au CHU de Poitiers

Directeur de thèse :

Monsieur VENISSE Nicolas, PH au CHU de Poitiers

Liste des enseignants



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2023 – 2024

SECTION MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – Référente égalité-diversité
- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biochimie et biologie moléculaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUOIA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – *Assesseur 2nd cycle*
- DAHOTYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – *Assesseur recherche*
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – *Assesseur 2nd cycle, stages hospitaliers*
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Rodrigue, cardiologie
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en disponibilité)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – *Assesseur 1^{er} cycle*
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – *Assesseur pédagogique médecine*
- ORIOU Denis, pédiatrie
- PACALIN Marc, gériatrie – Doyen, Directeur de la section médecine
- PELLERIN Luc, biologie cellulaire
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique

- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – *Assesseur LAS et 1^{er} cycle*
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- PUYADE Mathieu, médecine interne
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie – *Assesseur 3^e cycle*
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – *Assesseur 1^{er} cycle*
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (en mission 1 an à/c 01/11/2022)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- BRUNET Kevin, parasitologie et mycologie
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – Référente relations internationales
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- EVARD Camille, cancérologie
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique (en dispo 2 ans à/c du 31/07/2022)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (absente jusqu'au 29/12/2023)
- GUENEZAN Jérôme, médecine d'urgence
- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes
- JAVAUQUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (en mission 1 an à/c 01/11/2022)
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne – *Assesseur 2nd cycle*
- MASSON REGNAULT Marie, dermato-vénéréologie
- PALAZZO Paola, neurologie (en dispo 5 ans à/c du 01/07/2020)
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique
- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie - TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France

☎ 05.49.45.43.43 - 📠 05.49.45.43.05

- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Professeur associé des universités des disciplines odontologiques

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Régis
- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- FORGEOT Raphaële
- JEDAT Vincent

Professeurs émérites

- BINDER Philippe, médecine générale (08/2028)
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie (08/2028)
- GIL Roger, neurologie (08/2026)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023) – renouvellement 3 ans demandé – en cours
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire (08/2028)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2026)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice

- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- HERPIN Daniel, cardiologie (ex-émérite)
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – *Assesseur pédagogique pharmacie*
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – *référént relations internationales*
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique (retraite au 01/12/2023)
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – *Directeur de la section pharmacie*

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – *Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – référente égalité-diversité*
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwine, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahra, bactériologie
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique

Professeur émérite

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, directeur du C.F.U.O.
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

Remerciements

À Madame la Présidente du jury,

Le Professeur Sylvie RABOUAN

Je suis très honoré que vous ayez accepté de présider cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et pour l'attention que vous porterez à ce travail.

À Monsieur le directeur de thèse,

Le Docteur Nicolas VENISSE

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Vos qualités pédagogiques ainsi que nos discussions scientifiques et professionnelles m'ont permis de mener à bien ce travail. Merci pour votre soutien et disponibilité tout au long de ma thèse.

Aux membres du jury,

Le Professeur Franck SAINT-MARCOUX

Je vous remercie de me faire l'honneur d'accepter d'être membre de ce jury et de juger ce travail. Soyez assuré de ma sincère et respectueuse considération à votre égard.

Le Professeur Antoine DUPUIS

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie également pour les connaissances que vous m'avez transmises durant mon internat, ainsi que l'ensemble des projets auxquels vous m'avez proposé de participer.

Aux volontaires du Centre Hospitalier de Niort,

Qui ont accepté de participer à cette étude sous l'impulsion de Bernard JOURDAIN, et sans qui ce travail n'aurait pas été possible, je vous remercie.

Aux membres de la PUI du Centre Hospitalier de Cognac,

Chez qui j'ai eu la chance de démarrer mon internat, je tiens à vous remercier de m'avoir apporté autant de connaissances durant ces six mois passés à vos côtés dans la bonne humeur.

Aux membres de la PUI du Centre Hospitalier de Châtellerauld,

Je vous remercie de m'avoir accueilli et d'avoir su me transmettre vos connaissances sur les dispositifs médicaux. Merci pour votre bonne humeur tout au long de mon stage.

Aux membres de la PUI du CHU de Poitiers,

Trois années passées à vos côtés qui m'ont permis d'acquérir les connaissances et compétences nécessaires au métier de pharmacien. Un grand merci à chacun d'entre vous.

Aux membres du service de santé publique du CHU de Poitiers

Merci à tous de m'avoir accueilli au sein de votre équipe et pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises sur l'éducation thérapeutique du patient.

Aux membres de l'équipe IHES du laboratoire EBI,

Antoine DUPUIS, Marion ALBOUY, Aurélien BINET, Guillaume BINSON, Guillaume CAMBIEN, Pascal CARATO, Jérémy GUIHENNEUC, Sandrine LEFEUVRE, Noémie PLATTARD, Vanessa POLICARPO, Sylvie RABOUAN, Alexis SAUVAGET, Sarah THEVENOT, Nicolas VENISSE.

Je vous remercie de m'avoir accepté dans votre équipe et de m'avoir transmis votre savoir en ce qui concerne la santé environnementale. Merci à tous pour votre bonne humeur.

Au Professeur Virginie MIGEOT,

Je tiens à vous remercier de m'avoir accueilli en 2019 au sein de l'axe HEDEX. Je vous remercie pour votre soutien durant la réalisation de cette thèse et les projets auxquels vous m'avez proposé de participer, en particulier celui du Centre Hospitalier de Niort. Je vous souhaite une excellente continuation pour la suite de votre carrière.

À Pascale PIERRE-EUGÈNE,

Un grand merci pour ton aide précieuse dans la réalisation des manipulations.

À l'ensemble des étudiants et externes que j'ai encadrés,

Je tiens à vous remercier pour votre aide dans l'avancement de mes projets. J'espère avoir pu éveiller en vous la curiosité scientifique et l'envie d'aller le plus loin possible dans vos études.

À l'ensemble des co-internes avec qui j'ai pu travailler,

Merci à tous pour votre bonne humeur et les fous rires partagés durant ces quatre années d'internat. Je vous souhaite le meilleur pour la suite de votre carrière.

Aux doctorants de l'équipe IHES,

Alexis, Jérémy et Guillaume. Je vous remercie pour votre disponibilité et pour nos échanges scientifiques. J'ai été très heureux de partager mon doctorat et mon internat avec vous.

Aux amis rencontrés à la faculté de Médecine et Pharmacie de Poitiers,

Adrien, Bilal, Brahim, Catalina, Chaima, Jean-Pierre, Louise, Luis, Quentin, Mohamed, Othman, Yassine. Je vous remercie pour tous les moments conviviaux passés à vos côtés.

À Julie,

Pour ta patience tout au long de mon internat. Ton soutien et ta confiance ont permis la réussite de ce travail.

Aux tontons du bled,

Axel, Benjamin et Mohamed : les acolytes de voyage. Merci à vous pour votre bonne humeur, les nombreux débats et les fous rires interminables. Axel, continue de t'entraîner à courir, car un jour je te dépasserai sur semi-marathon (j'attends toujours ma revanche d'ailleurs). Benjamin, n'oublie pas que c'est 5 pharmacies maximum et que je compte bien en avoir une avec toi. Mohamed, le « petit frère » devenu grand. À quand notre voyage au Pérou ? D'ici là, ne change rien et garde cette belle personnalité que tu as. À chacun d'entre vous, je vous souhaite le meilleur dans votre carrière professionnelle et dans votre vie personnelle.

À la famille NAGI,

Hamza, Saâd et Soufiane. Pour tous les moments que nous avons partagés ces quinze dernières années : les repas chez grand-mère et chez tonton, les futsals de l'ENSMA, les journées passées à la médiathèque, les soirées sur Paris, les voyages en France et à l'étranger, les nombreux fous rires ... Vous m'avez donné la motivation d'aller loin dans mes études. Un grand merci à vous.

À ma grande famille marocaine,

Les BAKADIR. En France, en Espagne ou au Maroc, merci à tous pour votre gentillesse et l'accueil inchangé depuis tout ce temps que vous me réservez chaque fois que je vous rends visite.

À mes frères et ma sœur,

Cyril, Thomas et Jade. Merci à vous pour votre présence et votre soutien tout au long de mes études. Les moments de détente passés ensemble à jouer au Catan ou à la play ont été réconfortant. Je vous souhaite le meilleur. Je vous aime.

À mes parents,

Papa et maman, pour l'amour que vous m'avez donné, merci. Pour m'avoir donné les moyens d'aller loin et votre soutien sans failles durant toutes mes années d'études, merci. C'est grâce à vous si j'en suis arrivé là. Je ne saurais trop vous remercier. Je vous aime.

Sommaire

LISTE DES ENSEIGNANTS	4
REMERCIEMENTS	7
SOMMAIRE.....	11
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES	13
LISTE DES FIGURES.....	14
LISTE DES TABLEAUX.....	15
CONTEXTE DE L'ÉTUDE.....	16
I. LA SANTE ENVIRONNEMENTALE	16
II. LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS.....	17
<i>II.A. Généralités.....</i>	<i>17</i>
<i>II.B. Les bisphénols.....</i>	<i>20</i>
<i>II.C. Les dérivés chlorés du bisphénol A.....</i>	<i>23</i>
<i>II.D. Les parabènes.....</i>	<i>24</i>
III. L'EXPOLOGIE	26
<i>III.A. Définition.....</i>	<i>26</i>
<i>III.B. Le biomonitoring</i>	<i>27</i>
IV. LA MATRICE CHEVEU	28
<i>IV.A. Structure du cheveu.....</i>	<i>28</i>
<i>IV.B. Diffusion et stockage des xénobiotiques dans le cheveu.....</i>	<i>29</i>
<i>IV.C. Biosurveillance humaine aux PE par le cheveu.....</i>	<i>32</i>
V. LA REDUCTION DE L'EXPOSITION HUMAINE AUX PE PAR LA SENSIBILISATION DES PROFESSIONNELS DE SANTE.....	34
VI. OBJECTIF DE LA THESE.....	36
TRAVAUX PERSONNELS.....	37
I. INTRODUCTION	37

II. MATERIAL AND METHODS	39
II.A. Study population	39
II.B. Questionnaire	39
II.C. Sample collection and analysis	39
II.D. Statistical analysis	41
III. RESULTS	42
III.A. Description of the study population.....	42
III.B. Bisphenol, chlorinated derivatives of BPA and paraben concentrations in hair and urine samples	42
III.C. Daily lifestyle characteristics of the participants.....	45
III.D. Association between biomonitoring data and questionnaires.....	46
IV. DISCUSSION.....	48
IV.A. Bisphenol and paraben biomonitoring in urine and hair samples .	48
IV.B. Factor associated with bisphenol or paraben exposure.....	50
IV.C. Strengths and limitations of the study	51
IV.D. An awareness campaign for hospital professionals.....	53
CONCLUSION	55
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	56
ANNEXES.....	68
RÉSUMÉ	86
SERMENT.....	87
RÉSUMÉ	88

Liste des abréviations et acronymes

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

BPA : Bisphénol A

BPF : Bisphénol F

BPS : Bisphénol S

BuPB : Butylparabène

ClxBPA : Dérivés chlorés du bisphénol A

Da : Dalton

DCBPA : Dichlorobisphénol A

ECHA : Agence européenne des produits chimiques

EtPB : Éthylparabène

HBM : Human biomonitoring

INERIS : Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques

IRSN : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

MCBPA : Monochlorobisphénol A

MePB : Méthylparabène

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PE : Perturbateurs endocriniens

pKa : Constante d'acidité

PNSE 4 : Plan National Santé-Environnement 4

PVC : Polychlorure de vinyle

PrPB : Propylparabène

TCBPA : Trichlorobisphénol A

TTCBPA : Tétrachlorobisphénol A

UE : Union européenne

Liste des figures

Figure 1 : Les déterminants de la santé (Whitehead & Dahlgren, 1991)	16
Figure 2 : Représentation schématique du système endocrinien : glandes et hormones principales (Bergman et al., 2012)	17
Figure 3 : Les différentes approches de l'expologie (Nieuwenhuijsen, 2003)	26
Figure 4 : Les différentes voies d'expositions du cheveu aux PE (Kintz, 2008)	29
Figure 5 : Phénomènes de diffusion des PE dans le cheveu en fonction de leurs caractères acido-basiques (Pragst & Balikova, 2006)	31
Figure 6 : Heatmap reporting Pearson's correlation coefficients of the 7 biomarkers detected in all hair or urine samples collected from the 19 hospital professionals. Strength of correlations is represented by the clearness of the squares. The darker is the square, the stronger is the correlation. For significant correlations, p-value is specified on the corresponding square	45

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principales caractéristiques physico-chimiques des bisphénols (National Institutes of Health, 2004)	21
Tableau 2 : Utilisations et applications du BPF et du BPS (INERIS, 2014)	22
Tableau 3 : Principales caractéristiques physico-chimiques des ClxBPA (National Institutes of Health, 2004)	23
Tableau 4 : Principales caractéristiques physico-chimiques des parabènes (National Institutes of Health, 2004)	24
Tableau 5 : Basal characteristics of the participants who took part in the awareness campaign	42
Tableau 6 : Detection frequency (DF), quantification frequency (QF) and mean urinary concentration (ng/mL) of bisphenol A, chlorinated derivatives of BPA and parabens in urine samples from the hospital professionals (n = 19)	43
Tableau 7 : Detection frequency (DF), quantification frequency (QF) and concentration levels (ng/g) of bisphenols, chlorinated derivatives of BPA and parabens in hair samples from the hospital professionals (n = 19)	44

Contexte de l'étude

I. La santé environnementale

En 1994, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) déclarait lors de la Conférence ministérielle Santé et Environnement que « l'environnement est la clé d'une meilleure santé », reflétant ainsi le concept de santé environnementale (WHO, 1994). La notion de santé environnementale regroupe les aspects de la santé humaine déterminés par les facteurs physiques, chimiques, biologiques, sociaux, psychosociaux et esthétiques qui émanent de notre environnement tels qu'illustrés dans la figure 1 ci-dessous.

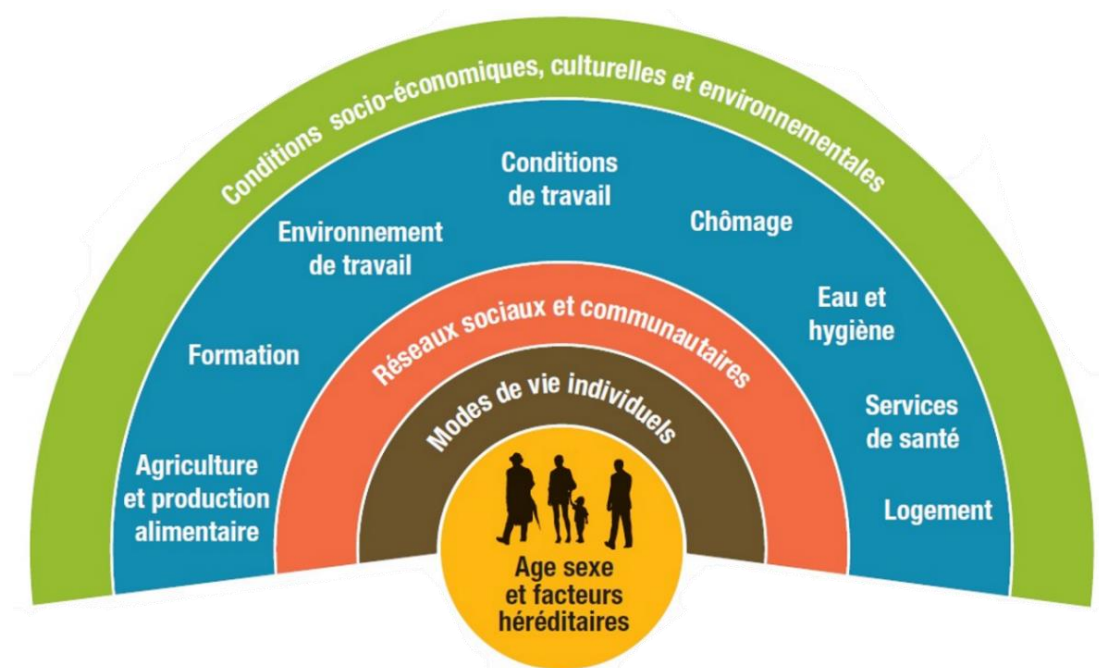


Figure 1 : Les déterminants de la santé (Whitehead & Dahlgren, 1991)

L'OMS estime que 24 % de la charge mondiale de morbidité et 23 % de tous les décès seraient attribués aux facteurs environnementaux (biologiques, chimiques, physiques, etc.), et aux comportements liés à ces dangers modifiables (OMS, 2006). Les facteurs environnementaux, omniprésents dans notre quotidien font l'objet d'une évaluation des risques pour la santé afin d'émettre des recommandations et réglementations sanitaires adaptées. En agissant sur ces facteurs environnementaux, il devient alors possible de prévenir, préserver et améliorer l'état de santé d'une population : les perturbateurs endocriniens (PE) en sont un exemple.

II. Les perturbateurs endocriniens

II.A. Généralités

II.A.1. Le système endocrinien

Avant de se pencher sur ce qu'est un perturbateur endocrinien, il convient de décrire le système endocrinien. Le système endocrinien se compose d'un ensemble d'organes sécréteurs, les glandes endocrines, qui synthétisent et libèrent des composés chimiques du nom d'hormones. En étroite collaboration avec le système nerveux, le système endocrinien participe au développement et au maintien de l'homéostasie de l'organisme en coordonnant le fonctionnement de différents organes grâce aux hormones. Comme représenté dans la figure 2 ci-dessous, chacune des glandes endocrines peut sécréter une ou plusieurs hormones ayant elles-mêmes un rôle bien précis au sein de l'organisme : la reproduction, le développement du fœtus et de l'enfant, le métabolisme, la régulation de la glycémie, la régulation de l'humeur, etc. (Bergman et al., 2012).

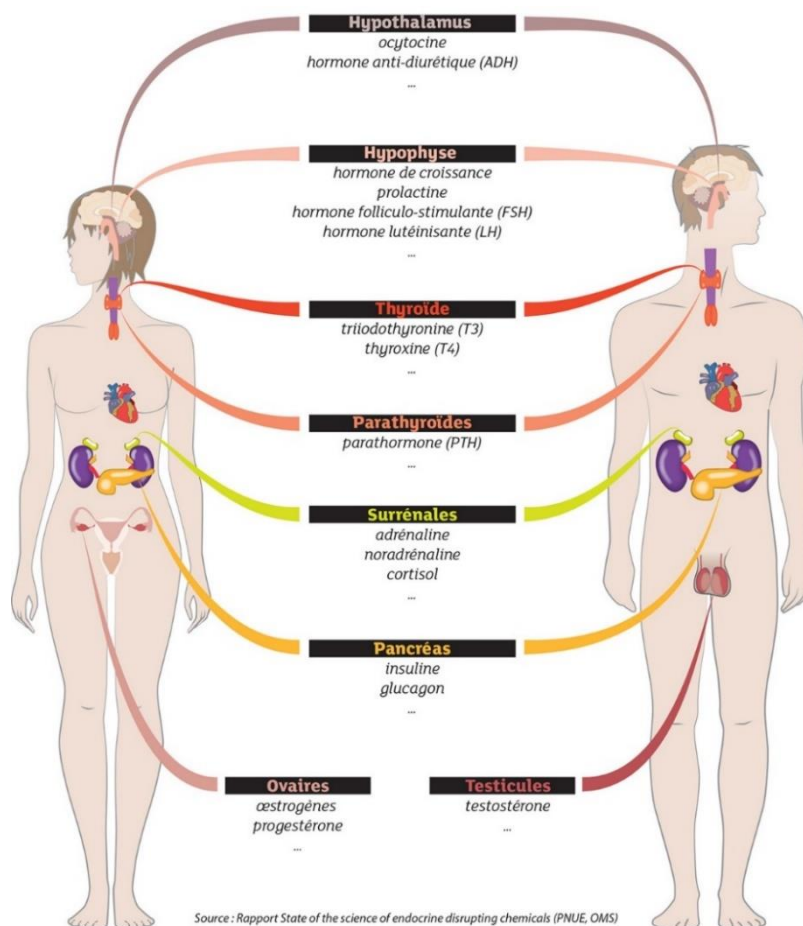


Figure 2 : Représentation schématique du système endocrinien : glandes et hormones principales (Bergman et al., 2012)

À l'inverse des glandes exocrines dont les substances sont sécrétées à l'extérieur de l'organisme, les glandes endocrines sécrètent les hormones directement dans la circulation sanguine afin d'atteindre les organes ou tissus cibles et y modifier leur(s) fonction(s). Lorsque les hormones exercent une action à distance de leur lieu de production, il s'agit d'une communication endocrine. Lorsque l'activité des hormones se situe au niveau de l'organe ou des tissus voisins il s'agit d'une communication paracrine. Enfin, certaines hormones agissent directement au niveau des cellules qui les ont produites, il s'agit d'une communication autocrine.

Les hormones sont un groupe hétérogène qui peut être divisé en trois catégories : les hormones peptidiques, les hormones stéroïdiennes et les hormones synthétisées à partir d'un acide aminé (monoaminés). Les hormones peptidiques sont des peptides dont la taille peut varier de 3 (hormone thyrotrope ou TRH) à 191 (hormone de croissance ou GH) acides aminés. L'insuline et la luteinizing hormone (LH) en font également partie. Les hormones stéroïdiennes sont synthétisées à partir du cholestérol et regroupent les hormones sexuelles, les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes, la vitamine D et ses métabolites. Enfin, les hormones monoaminées regroupent les catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine) et les hormones thyroïdiennes (TSH, T3 et T4), qui sont dérivées de la tyrosine (Abiven et al., 2004). Il est aussi possible de répartir les hormones en deux groupes distincts : les hormones hydrosolubles et les hormones liposolubles. Les hormones hydrosolubles, qui regroupent les hormones peptidiques et catécholamines, ne traversent pas les membranes lipidiques et vont donc agir par l'intermédiaire de récepteurs membranaires. Leur fixation entraîne une chaîne de réactions aboutissant *in fine* à une régulation des fonctions cellulaires. Les hormones liposolubles, qui regroupent les stéroïdes et hormones thyroïdiennes, traversent quant à elles les membranes lipidiques et vont se lier à des récepteurs intracellulaires (cytoplasmiques ou nucléaires). Le complexe alors formé se fixe à différentes régions de l'ADN afin de réguler le processus de transcription et donc de synthèse de protéines. L'effet physiologique qui découlera de l'interaction entre l'hormone et son récepteur sera dépendant du type d'hormone mis en jeu, mais également de l'organe ou du tissu cible (Bergman et al., 2012; Abiven et al., 2004).

II.A.2. Les perturbateurs endocriniens

L'OMS définit le perturbateur endocrinien comme « une substance ou un mélange de substances, qui altère les fonctions du système endocrinien et de ce fait induit des effets néfastes dans un organisme intact, chez sa progéniture ou au sein de (sous)-populations » (Bergman et al., 2012). De nos jours, les PE sont présents de manière ubiquitaire dans notre environnement si bien que de nombreux modes d'exposition ont pu être identifiés. La principale voie d'exposition est orale via l'alimentation et le relargage de PE à partir des contenants alimentaires (Vandenberg et al., 2009) ou la consommation d'eaux de boisson (Colin et al., 2014). L'inhalation est la seconde voie d'exposition de par la présence de PE dans l'air et dans les poussières (Martín et al., 2016). Enfin, certains PE seraient retrouvés dans l'organisme après un contact dermique notamment par application de produits cosmétiques ou le port de vêtements et autres produits textiles (El Hussein et al., 2007; Siddiqi et al., 2003). Bien entendu, selon le PE considéré, la part de l'exposition imputable à chaque source est variable et dépendra de ses caractéristiques physico-chimiques. Une exposition périnatale du fœtus et du nouveau-né est également possible par passage des PE de la barrière placentaire ou au travers du lait maternel (Martín et al., 2019).

Les PE exercent leur action sur le système endocrinien en particulier sur les fonctions de reproduction et de développement (Bergman et al., 2012). Ces effets se traduisent par l'interaction des PE avec deux catégories de récepteurs : les récepteurs aux xénobiotiques et les récepteurs aux ligands endogènes. Les récepteurs aux xénobiotiques comprennent entre autres les récepteurs AhR (Aryl hydrocarbon Receptor), PXR (Pregnane X Receptor) et CAR (Constitutive Androstane Receptor) et ont pour principale fonction d'adapter l'organisme à l'afflux de ces derniers (pesticides, médicaments, etc.) en les éliminant grâce à l'induction de systèmes enzymatiques. Les récepteurs aux ligands endogènes, qui regroupent entre autres les récepteurs hormonaux aux œstrogènes (ER α et ER β), les récepteurs aux hormones androgéniques (AR), les récepteurs aux hormones thyroïdiennes (TR), et les récepteurs aux stéroïdes, conduisent après leur activation par les PE à un dérèglement du système endocrinien (Inserm, 2011). Les effets délétères qui découlent de l'interaction des PE avec ces récepteurs peuvent être classés en deux catégories : génomiques et non-génomiques. Dans le cas des effets génomiques, les PE entraînent une perturbation de l'expression de gènes spécifiques soit en reproduisant l'action d'une hormone naturelle (effet agoniste) soit en inhibant l'activation d'un signal (effet antagoniste). Il s'agit là de l'effet le plus fréquent. Dans le cas des effets non-génomiques, les PE altèrent le transport des protéines, la

production des hormones ou de leurs récepteurs ainsi que leur régulation, conduisant à une variation des concentrations hormonales dans l'organisme (Bergman et al., 2012).

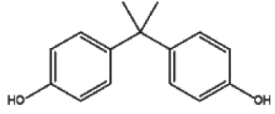
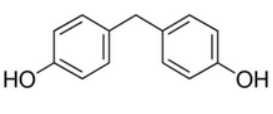
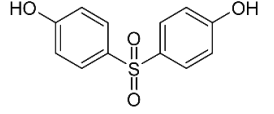
En raison de l'altération du système hormonal, les PE seraient à l'origine d'une multitude de pathologies : les cancers hormono-dépendants de la prostate et du sein (bisphénol A ou BPA, 4-nonylphénol, parabènes, phtalates), les anomalies du développement fœtal et du nouveau-né telles que la prématurité, le faible poids de naissance, les troubles du comportement ou encore le diabète insulino-dépendant (BPA, dérivés chlorés du BPA ou ClxBPA). Ils seraient également à l'origine de nombreux troubles cardio-vasculaires tels que l'hypertension artérielle (BPA) ou les accidents vasculaires cérébraux (polychlorobiphényles), de troubles respiratoires tels que l'asthme (BPA), de troubles neuro-dégénératifs tels que les maladies de Parkinson et Alzheimer (pesticides). Une susceptibilité accrue aux infections ainsi qu'un risque élevé de développer des pathologies auto-immunes mettraient également en cause certaines classes de perturbateurs endocriniens (Dioxine) (Schug et al., 2011).

En pratique, l'évaluation de la toxicité de produits chimiques est réalisée indépendamment les uns par rapport aux autres. Pourtant, les PE sont présents en nombre dans les différentes matrices d'études, qu'elles soient environnementales (eau, air, sol, etc.) ou humaines (urines, sang, etc.). Ils sont donc susceptibles d'interagir entre eux au travers d'effets agonistes, antagonistes, voire synergiques, pouvant accroître leur toxicité : il s'agit là de l'effet « mélange » ou effet « cocktail » (ANSES, 2016). Cet effet traduit la pertinence de développer des méthodes de dosage simultané de PE, modèles complexes à mettre au point tant il existe de familles de PE (alkylphénols, bisphénols, parabènes, phtalates, etc.), chacune présentant des propriétés physico-chimiques bien différentes. Parmi ces substances sont retrouvés les bisphénols et les parabènes dont les chefs de file sont respectivement le BPA et le méthylparabène (MePB).

II.B. Les bisphénols

Il s'agit d'une famille de perturbateurs endocriniens caractérisée par la présence de deux groupements fonctionnels hydroxyphénols dont le chef de file est le BPA. Par la suite de nombreux bisphénols ont été synthétisés dont le bisphénol F (BPF) et le bisphénol S (BPS). Leurs propriétés physico-chimiques sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 : Principales caractéristiques physico-chimiques des bisphénols (National Institutes of Health, 2004)

	BPA	BPF	BPS
Nom	4,4'-dihydroxy-2,2-diphénylpropane	4,4'-méthylènediphénol	4,4'-dihydroxyphényl sulfone
Structure chimique			
N°CAS	80-05-07	620-92-8	80-09-1
Masse molaire (g mol⁻¹)	228,29	200,23	250,27
Coefficient de partage (Log Kow)	3,32	2,91	1,65
pKa (à 25°C)	9,60	7,55 et 10,80	8,2
Solubilité dans l'eau à 25°C (g L⁻¹)	0,12 à 0,30	0,19	1,10
Point d'ébullition (°C)	250 - 252	159 - 163	315

Le BPA est un solide blanc qui se présente sous la forme d'une poudre ou de cristaux. Il est employé dans la production de résines polycarbonates et de résines époxydes dont les applications sont nombreuses et variées : bouteilles, emballages alimentaires, industrie électrique ou du bâtiment, dispositifs médicaux, encres d'imprimerie, etc. (Campo et al., 2018). Il entre également dans la composition des revêtements intérieurs de récipients et contenants, de papiers thermiques et dans les procédés de fabrication du polychlorure de vinyle (PVC). La principale voie d'exposition du BPA est orale par relargage depuis les contenants alimentaires en plastique, mais également via les eaux de boisson ou du réseau de distribution. Il existe aussi une exposition périnatale par passage transplacentaire ou au travers du lait maternel (Martín et al., 2019). Le BPA serait à l'origine de nombreuses pathologies : troubles du métabolisme (diabète insulino-dépendant, obésité) troubles sexuels (infertilités, cryptorchidie, endométriose), troubles cardio-vasculaires (hypertension artérielle) et respiratoires (asthme), troubles du comportement, anomalies du poids de naissance et prématurité (Katsikantami et al., 2019; Zhong et al., 2020).

L'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) reconnaît aujourd'hui le BPA comme une substance « très préoccupante ». La réglementation européenne impose qu'aucune migration de BPA ne soit autorisée à partir de vernis ou revêtements appliqués sur des matériaux et objets destinés à entrer en contact avec des préparations pour nourrissons. De plus, la limite de migration spécifique du BPA est fixée à 0,05 mg kg⁻¹ de

denrées alimentaires pour les matériaux et objets en matière plastique, mais également les vernis et revêtements intérieurs des boîtes de conserve à usage alimentaire ceci dans le but de garantir une exposition inférieure à la dose journalière tolérable fixée à $4 \mu\text{g kg}^{-1}$ de poids corporel par jour (Règlement (UE) 2018/213 de la Commission, 2018, p. 213). Le 1^{er} février 2018, il est introduit dans ce même règlement une valeur limite de BPA concernant la qualité des eaux destinées à la consommation. Ainsi, les concentrations ne devront pas excéder $0,01 \mu\text{g L}^{-1}$ dans ces eaux de consommation.

À la suite des nombreuses interdictions d'utilisation du BPA, mais également aux craintes suscitées chez les consommateurs de nombreux fabricants ont décidé d'en abandonner l'utilisation et de trouver des alternatives. À ce jour, plus d'une dizaine de substances de la famille des bisphénols (ou analogues du BPA) ont été synthétisés dont parmi eux le BPF et le BPS. Au même titre que le BPA, ils se présentent sous la forme d'une poudre blanche ou de cristaux blancs et leur utilisation en est très largement répandue comme illustré dans le tableau 2 ci-dessous. Selon les estimations, il est produit ou importé en Europe entre 10 000 et 100 000 tonnes de BPS et entre 1 000 et 10 000 tonnes de BPF par an (den Braver-Sewradj et al., 2020).

Tableau 2 : Utilisations et applications du BPF et du BPS (INERIS, 2014)

Bisphénols	Utilisations	Applications
BPF et BPS	Résines époxydes	Revêtement des emballages alimentaires Revêtement dans l'industrie de l'électronique et électrique
	Papiers thermiques	Révéléateur pour l'impression des papiers
BPS	Polycarbonate	Électroménager Instruments de médecine et laboratoire Vitrages de sécurité
	Résines polyéthersulfones	Industrie de l'automobile Industrie de l'alimentaire et laiterie Industrie de l'électronique et électricité Instruments de médecine
	Résines phénoliques	Industrie de l'automobile, de l'aéronautique et aérospatiale Industrie de l'électronique et électricité Emballages plastiques
	Résines polyesters	Industrie de l'automobile Industrie de l'électronique et électricité Emballages plastiques
	Industrie chimique	Production de teintures Retardateurs de flamme

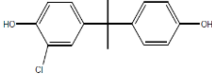
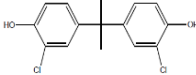
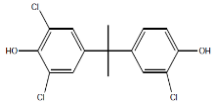
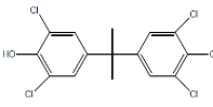
Tout comme le BPA, la principale voie d'exposition du BPF et du BPS est orale, au travers de l'alimentation et des eaux de boissons, mais également périnatale via le lait maternel (Dualde et al., 2019). Le BPF et BPS exerceraient une action délétère sur le système endocrinien proche du BPA avec des activités androgéniques, anti-androgéniques et anti-oestrogéniques (Rochester & Bolden, 2015). La réglementation européenne autorise le BPS dans les matières plastiques et articles destinés à être en contact avec les aliments à un taux de migration de 0,05 mg kg⁻¹ (Règlement (UE) N°10/2011 de La Commission, 2011). En revanche, aucune valeur limite n'existe à ce jour pour le BPF. L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) suggère que les connaissances concernant les contaminations environnementales potentielles engendrées par les substituts au bisphénol A sont trop parcellaires. Il devient alors nécessaire d'en approfondir les connaissances scientifiques en particulier toxicologiques.

II.C. Les dérivés chlorés du bisphénol A

La présence ubiquitaire du BPA dans l'environnement, notamment dans les milieux hydriques, et sa forte réactivité avec le chlore (sous forme de radicaux hypochlorite et chlorés) lui-même utilisé pour ses propriétés de désinfectant dans le cadre de la potabilisation de l'eau ou comme agent blanchissant dans l'industrie du papier, est à l'origine de la formation des dérivés chlorés du BPA : le monochlorobisphénol A (MCBPA), le dichlorobisphénol A (DCBPA, existant sous deux formes isomériques), le trichlorobisphénol A (TCBPA) et le tétrachlorobisphénol A (TTCBPA) (Andra, Charisiadis, et al., 2015). À l'exception du TTCBPA, l'ensemble des Cl_xBPA possèdent une origine hydrique quasi exclusive, le TTCBPA étant également utilisé en tant que retardateur de flamme ou comme additif dans les plastiques, matériaux de construction et l'industrie du textile (Plattard et al., 2021). Leurs caractéristiques physico-chimiques sont présentées dans le tableau 3 ci-dessous :

Tableau 3 : Principales caractéristiques physico-chimiques des Cl_xBPA (National Institutes of Health, 2004)

	MCBPA	DCBPA	TCBPA	TTCBPA
Nom	2-chloro-4-[1-(4-hydroxy-phényl)-1-méthyl-éthyl]-phénol	2-chloro-4-[1-(3-chloro-4-hydroxy-phényl)-1-méthyl-éthyl]-phénol	2,6-dichloro-4-[1-(3-chloro-4-hydroxy-phényl)-1-méthyl-éthyl]-phénol	2,6-dichloro-4-[1-(3,5-dichloro-4-hydroxy-phényl)-1-méthyl-éthyl]-phénol

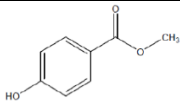
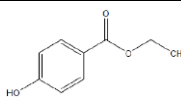
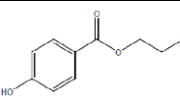
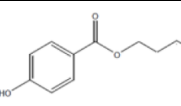
		Ou 2,6-dichloro-4-[1-(4-hydroxy-phényl)-1-méthyl-éthyl]-phénol		
Structures				
N°CAS	74192-35-1	79-98-1	40346-55-2	79-95-8
Masse molaire (g mol⁻¹)	262,73	297,18	331,62	366,07

L'exposition aux dérivés chlorés du BPA se fait par voie orale principalement via le réseau de distribution d'eau potable (Venisse et al., 2019). En effet, lors du recyclage des eaux usées par des produits à base de chlore, le BPA réagit avec les radicaux hypochlorites et chlorés. En ce qui concerne leur mécanisme d'action, les ClxBPA ont démontré *in vitro* une activité agoniste oestrogénique jusqu'à 100 fois plus importante que le BPA lui-même. Des liens de cause à effet dans l'apparition de certaines pathologies comme le diabète de type 2 (Andra, Kalyvas, et al., 2015) ou encore l'obésité (Andra & Makris, 2015) ont par ailleurs été mis en évidence. À l'heure actuelle, il n'existe aucune réglementation en vigueur concernant la présence des ClxBPA dans notre environnement.

II.D. Les parabènes

Composés estérifiés dérivés de l'acide para-hydroxybenzoïque se présentant sous la forme d'une poudre cristalline blanche dont les propriétés physico-chimiques sont illustrées dans le tableau 4 ci-dessous pour quatre d'entre eux : le méthylparabène, l'éthylparabène (EtPB), le propylparabène (PrPB) et le butylparabène (BuPB).

Tableau 4 : Principales caractéristiques physico-chimiques des parabènes (National Institutes of Health, 2004)

	MePB	EtPB	PrPB	BuPB
Nom	4-hydroxybenzoate de méthyle	4-hydroxybenzoate d'éthyle	4-hydroxybenzoate de propyle	4-hydroxybenzoate de butyle
Structure chimique				
N°CAS	99-76-3	120-47-8	94-13-3	94-26-8
Masse molaire (g mol⁻¹)	152,15	166,17	180,21	194,23

Coefficient de partage (Log Kow)	1,96	2,47	3,04	3,57
pKa (à 25°C)	8,17	8,22	8,35	8,37
Solubilité dans l'eau à 25°C (g L⁻¹)	2,50	0,89	0,50	0,21
Point d'ébullition (°C)	275	297,5	285,14	300,26

Les parabènes sont utilisés en tant qu'agents conservateurs dans les produits de soin et d'hygiène corporelle (produits cosmétiques, produits hydratants tels que les lingettes pour nourrisson, etc.), mais également dans les produits pharmaceutiques et les contenants alimentaires en raison de leurs propriétés antibactériennes et antifongiques (Karzi et al., 2019). Ils seraient également utilisés en tant que conservateurs dans les produits ménagers ou à base de tabac et entreraient dans la formulation de vernis, colles et adhésifs (ANSES, 2011). Dès lors, ils se retrouvent dans l'organisme après une exposition orale ou dermique, mais également périnatale par passage transplacentaire et au travers du lait maternel (Martín et al., 2019). Selon la littérature, les parabènes seraient à l'origine de nombreuses pathologies : troubles de la reproduction, cancers du sein, obésité, génotoxicité, sensibilité accrue aux allergies et naissance prématurée avec anomalie du poids de naissance (Zhong et al., 2020; Karzi et al., 2019).

Ces données scientifiques ont conduit les autorités européennes à publier de nombreuses réglementations concernant l'utilisation des parabènes. Ainsi, depuis le 11 juillet 2013, l'ensemble des produits cosmétiques vendus au sein de l'UE ont pour obligation de répondre au règlement européen n°1223/2009 qui fixe la concentration maximale en MePB et EtPB à 0,4 % pour un seul ester et 0,8 % dans le cas de mélange (Règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil, 2009). Initialement soumises aux mêmes limites, les concentrations maximales en PrPB et BuPB ont été ramenées à 0,14 % pour la somme des concentrations individuelles depuis le 16 avril 2015 (Règlement (UE) n°1004/2014 de la Commission, 2014). Le règlement n°1223/2009 a par ailleurs interdit l'utilisation de l'isopropylparabène, l'isobutylparabène, le phénylparabène, le benzylparabène et le pentylparabène en raison de l'absence de données nécessaires à leur réévaluation. Ils ne seront donc pas étudiés dans le cadre de ce projet.

III. L'expologie

III.A. Définition

L'expologie, ou étude de l'exposition, est la science ayant pour objectif de permettre l'identification des risques pour la santé humaine qui découlent de l'exposition à différents facteurs environnementaux qu'ils soient de nature biologique, chimique ou physique (Nieuwenhuijsen, 2003). Différentes méthodes d'évaluation de l'exposition sont ainsi applicables, se divisant notamment en deux catégories : les méthodes dites « directes » et les méthodes dites « indirectes ». Parmi les méthodes directes sont retrouvés le biomonitoring humain (ou *human biomonitoring*, HBM), qui correspond à la mesure de biomarqueurs au sein d'une population donnée, et le monitoring individuel, qui permet la mesure de l'exposition à l'aide de capteurs. Dans les méthodes indirectes sont retrouvés le monitoring de l'environnement (ou *ambient monitoring*, ABM), qui permet de mesurer indirectement l'exposition d'une population (par l'analyse biologique, chimique ou physique des milieux environnementaux), et l'utilisation de questionnaires, outils permettant d'obtenir des informations relatives aux caractéristiques de l'exposition (type de source, durée, fréquence, etc.). La figure 3 ci-dessous permet d'illustrer les différentes approches de l'expologie.

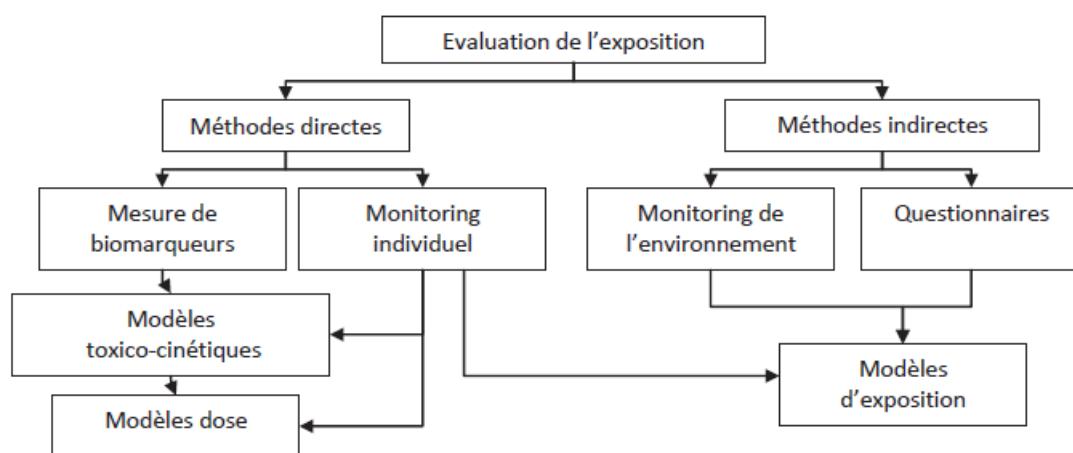


Figure 3 : Les différentes approches de l'expologie (Nieuwenhuijsen, 2003)

Dans le cadre de ce travail, nous nous intéresserons plus particulièrement au biomonitoring humain des perturbateurs endocriniens.

III.B. Le biomonitoring

La biosurveillance humaine (ou *human biomonitoring*) se définit comme « la mesure analytique de biomarqueurs dans un fluide ou un tissu biologique humain facilement accessible ». Un biomarqueur se définit comme « toute structure ou processus pouvant être mesuré dans le corps humain ou les matrices biologiques, susceptibles d'influencer ou de prédire l'incidence ou l'apparition d'une maladie ». Le biomonitoring est un outil indispensable à l'évaluation de l'exposition des populations aux PE, et plus largement aux micropolluants organiques environnementaux. Il permet d'identifier de nouvelles expositions, d'établir leur répartition dans la population générale et d'en déterminer les groupes les plus exposés et vulnérables (Angerer et al., 2007). De nombreux pays tels que les États-Unis, le Canada, la France, l'Allemagne et la Corée du Sud ont d'ores et déjà mis en place des enquêtes et des programmes nationaux s'appuyant sur le biomonitoring afin de surveiller et suivre les concentrations de micropolluants organiques environnementaux au sein de leurs populations respectives (Kassotis et al., 2020; Louro et al., 2019). *In fine*, le biomonitoring doit permettre la mise en évidence de liens de cause à effet tels que l'exposition à un PE et les effets sur la santé ou les effets d'une intervention visant à réduire l'exposition aux PE et exposition à un PE. Cependant, pour pouvoir répondre de manière fiable et complète à une problématique environnementale en lien avec l'exposition à un PE, le biomonitoring requiert (Angerer et al., 2007) :

- De choisir des biomarqueurs adaptés
- D'utiliser des matrices biologiques appropriées
- D'utiliser des méthodes de dosage analytiques validées
- De confronter les résultats obtenus aux valeurs de référence pour en permettre l'interprétation

Le sang et les urines sont à ce jour les matrices biologiques les plus utilisées dans le biomonitoring. En effet, le sang est considéré comme idéal, car se trouvant en contact avec l'ensemble des tissus de l'organisme et pouvant être prélevé en quantité suffisante. Les urines présentent quant à elles l'avantage d'être recueillies par des prélèvements non invasifs en quantité suffisante qui peuvent être appliquées aux populations dites « fragiles » telles que les enfants ou les personnes âgées (Martín et al., 2016).

IV. La matrice cheveu

IV.A. Structure du cheveu

Le cheveu appartient à la famille histologique des phanères au même titre que les ongles ou les poils et est caractérisé par des taux élevés en kératine. Avec la peau, ils forment la famille des téguments. Le cheveu comprend anatomiquement deux parties distinctes : le follicule pileux et la tige pileuse. Le follicule pileux correspond à la partie « vivante » et se situe 3 à 5 mm en dessous du niveau de la surface corporelle. Il est entouré d'un riche réseau de capillaires à l'origine de la croissance du cheveu. Le follicule pileux est à l'origine de la tige pileuse, partie visible qui ressort de la surface dermique au fur et à mesure de la pousse. D'un point de vue cellulaire, le cheveu est constitué de cellules kératinisées accolées entre elles par leurs membranes. Trois parties sont observables : la cuticule, le cortex et la médullaire. Au centre est retrouvée la médullaire, une substance molle et grasseuse formée de cellules mortes. Vient ensuite le cortex où sont retrouvées les chaînes de kératine ainsi que la mélanine, pigment responsable de la coloration du cheveu. La médullaire et le cortex sont entourés d'une cuticule qui confère aux cheveux ses propriétés de rigidité (Pragst & Balikova, 2006).

Le cheveu est constitué approximativement de 65 à 95 % de protéines (essentiellement de kératine), de 15 à 35 % d'eau et de 1 à 9 % de lipides, pour un pH faiblement acide se situant à des valeurs comprises entre 3 et 6. Les lipides retrouvés dans le cheveu ont pour origine le sébum et les glandes apocrines et correspondent surtout à des acides gras, triglycérides et esters d'alcool ou d'acides gras (Cirimele, 1996; Harkey, 1993). D'un point de vue physiologique, la croissance du cheveu se divise en trois phases : anagène (phase active), catagène (phase de transition) et télogène (phase de repos). La vitesse de pousse du cheveu se situe entre 0,6 et 1,4 centimètre (soit une moyenne d'un centimètre par mois). Ainsi, une mèche de plusieurs centimètres équivaut à des périodes d'exposition remontant à plusieurs mois voire plusieurs années (Pragst & Balikova, 2006; Harkins & Susten, 2003). La composition du cheveu en fait une matrice biologique d'étude à part pour laquelle de nombreux facteurs et paramètres entrent en jeu dans la diffusion et l'accumulation de perturbateurs endocriniens.

IV.B. Diffusion et stockage des xénobiotiques dans le cheveu

IV.B.1. Les différents mécanismes de diffusion au sein du cheveu

La diffusion des perturbateurs endocriniens, et de manière générale des xénobiotiques est assez complexe à décrire. La littérature permet aujourd'hui de distinguer trois modèles d'exposition. La première voie d'exposition est la circulation sanguine. Il s'agit d'une diffusion passive des PE depuis le compartiment sanguin vers les cellules en croissance du follicule pileux, lesquels sont entourés d'un vaste réseau de capillaires sanguins. Par la suite, les cellules du follicule pileux meurent et fusionnent entre elles pour former la tige pileuse. Les PE se retrouvent alors enfermés au sein d'une structure extrêmement stable. La seconde source d'exposition correspond aux sécrétions dermiques provenant notamment des glandes sudoripares (sueur) et des glandes sébacées (sébum). Les PE qui s'y retrouvent proviennent soit du compartiment sanguin par diffusion directe depuis les capillaires, soit de l'environnement extérieur avec un dépôt au niveau des glandes. Par la suite, le cheveu étant imprégné de sueur et de sébum, il y a diffusion des PE au sein de la tige pileuse. La dernière source d'exposition serait l'environnement extérieur par contact du cheveu avec des milieux liquides (eaux du réseau de distribution, produits cosmétiques), des phases solides (produits textiles et cosmétiques) ou bien encore des vapeurs (fumée de cigarette, produits cosmétiques sous forme de spray) (Kintz, 2008). La figure 4 ci-dessous résume l'ensemble des voies d'exposition du cheveu aux PE.

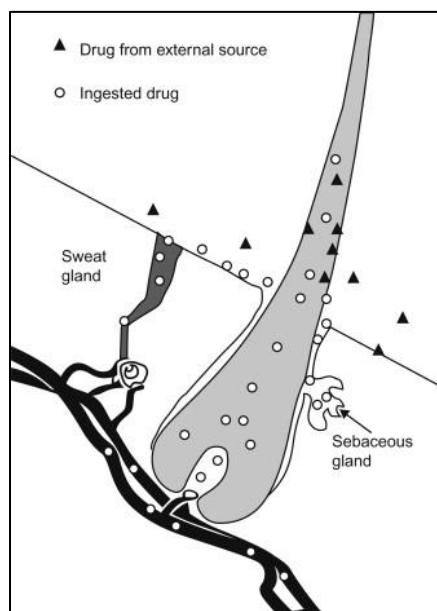


Figure 4 : Les différentes voies d'expositions du cheveu aux PE (Kintz, 2008)

Bien entendu ces voies d'exposition sont étroitement liées entre elles et un modèle d'exposition et de diffusion multi-compartimentale beaucoup plus complexe des xénobiotiques au sein du cheveu a été proposé par Henderson et al. (1993) (Henderson, 1993). Par ailleurs, certaines études mettent en avant que les xénobiotiques provenant d'une exposition systémique sont principalement retrouvés au niveau de la région médullaire du cheveu alors que ceux provenant d'une exposition environnementale se situeraient surtout au niveau de la région corticale (Kalasinsky et al., 1994). La diffusion des perturbateurs endocriniens au sein du cheveu s'effectue par différentes voies d'exposition et dépend de nombreux paramètres physico-chimiques (Kintz, 2008).

IV.B.2. Facteurs influençant la diffusion et le stockage des PE

La nature du cheveu, les propriétés physico-chimiques des PE et les conditions d'exposition (quantité et durée) conditionnent non seulement leur diffusion au sein du cheveu, mais également leur accumulation (Pragst & Balikova, 2006). Le coefficient de partage joue ainsi un rôle dans la diffusion et l'accumulation des PE. En effet, les composés organiques lipophiles non ionisés peuvent aisément franchir les membranes cellulaires et diffuser au sein du cheveu. À l'inverse, pour les composés hydrophiles et ceux présentant un poids moléculaire supérieur à 800 daltons (Da) la membrane cellulaire forme une barrière imperméable empêchant leur diffusion (Pragst & Balikova, 2006). Le caractère acido-basique (pKa) a également un rôle dans les phénomènes de diffusion des PE au sein du cheveu. Les formes basiques sont avantagées puisque dans la circulation sanguine, de pH environ égal à 7,4, elles sont majoritairement sous forme non-ionisées ce qui facilite leur passage au travers des membranes cellulaires contrairement aux acides. Une fois la diffusion au sein du cheveu réalisée, le pH étant inférieur à celui de la circulation sanguine les bases se retrouvent alors sous forme ionisée et ne peuvent plus rediffuser vers le compartiment sanguin à l'inverse des acides qui se retrouvent sous forme non ionisée (Kintz, 2006). La figure 5 ci-dessous permet d'illustrer l'importance du caractère acido-basique d'un composé sur sa diffusion au sein du cheveu.

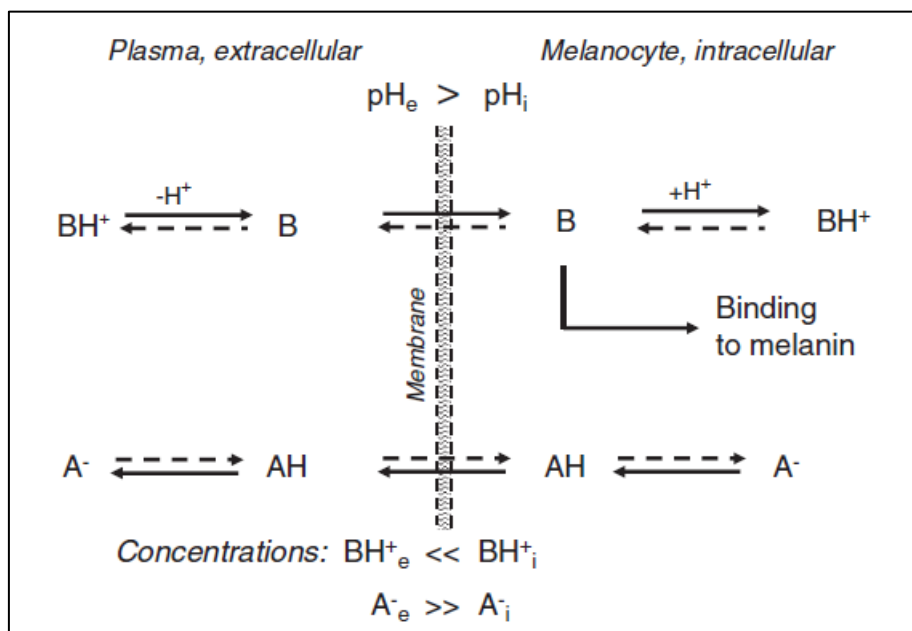


Figure 5 : Phénomènes de diffusion des PE dans le cheveu en fonction de leurs caractères acido-basiques (Pragst & Balikova, 2006)

La mélanine est un pigment naturel présent dans des proportions différentes d'un individu à un autre. En son absence, les cheveux sont entièrement blancs. Ces variations peuvent influencer la diffusion et l'accumulation de PE au sein du cheveu (Kintz, 2008). De nombreuses études ont ainsi démontré que la présence de mélanine favorise l'accumulation de PE dans le cheveu (Yu et al., 2017; Pragst & Balikova, 2006). Ces affirmations proviennent aussi bien d'expérimentations menées *in vitro* qu'*in vivo*. Chez l'homme, des études ont démontré que des concentrations environ dix fois plus importantes de composés basiques ont été retrouvées sur des populations à cheveux pigmentés (concentrations élevées en mélanine) en comparaison à des populations à cheveux non pigmentés (concentrations très faibles en mélanine) tout en retrouvant des concentrations sanguines identiques dans les deux groupes (Kronstrand et al., 2001; Rothe et al., 1997). Les mécanismes mis en avant seraient des interactions de type électrostatique entre des groupements cationiques des micropolluants organiques et les groupements carboxyliques (anioniques) situés à la surface du polymère de mélanine, des interactions de type van der Waals entre les noyaux aromatiques aminés des substances d'intérêts et les noyaux aromatiques indoles du polymère de mélanine et des interactions de types hydrophobes et covalentes. Il semble que la présence de groupements ioniques influence la capacité du substrat à se lier à la mélanine (Kintz, 2006). Les forces électrostatiques mises en jeu entre les groupements cationiques des

substances d'intérêts et les sites anioniques du polymère de mélanine semblent donc importantes dans les propriétés de rétention du cheveu même si cela concerne principalement les composés organiques chargés et présentant un caractère basique.

La diffusion et la rétention de PE seraient également dépendantes des traitements appliqués aux cheveux. Parmi ces traitements, les soins cosmétiques tels que la coloration ou décoloration des cheveux sont considérés comme très agressifs. En effet, la coloration entraîne un apport de cations entrant en compétition avec les PE dans leur diffusion et rétention au sein du cheveu (Kintz, 2008; Pragst & Balikova, 2006). La décoloration des cheveux s'opère à l'aide du peroxyde d'hydrogène qui entraîne une oxydation de la mélanine diminuant ainsi ses capacités de fixation et rétention de PE (Gicquel et al., 2013). Les traitements physiques appliquant de fortes chaleurs (séchage, ondulation et lissage des cheveux) ou bien les rayonnements ultraviolets influencent également la diffusion et la rétention de PE au sein du cheveu. En temps normal, la cuticule voit sa susceptibilité aux stress physiques et chimiques s'accroître avec les années si bien que sa perméabilité s'en trouve altérée. Néanmoins, cette susceptibilité est beaucoup plus prononcée pour des cheveux subissant régulièrement des soins cosmétiques (aussi bien chimiques que physiques) (Pragst & Balikova, 2006). L'ensemble de ces traitements seraient responsables d'une altération de l'intégrité structurale du cheveu provoquant une diminution de la diffusion et de l'accumulation des PE, une augmentation de leur relargage depuis le cheveu, ainsi qu'une dégradation de certains d'entre eux (Schramm, 2008). La rétention et la stabilité de composés organiques dans le cheveu sont considérées par la littérature comme correctes sur des mois voire des années (Yin et al., 2019; Kintz, 2008; Pragst & Balikova, 2006). Ses propriétés en font donc une matrice biologique intéressante dans la biosurveillance des PE.

IV.C. Biosurveillance humaine aux PE par le cheveu

Comme expliqué précédemment, les études de biomonitoring privilégient surtout les matrices telles que le sang et les urines. Pourtant, il existe certaines limites à l'utilisation de ces matrices dans le biomonitoring de PE. L'inconvénient majeur est qu'elles sont le reflet d'une exposition de quelques jours voire quelques heures aux PE possédant une demi-vie courte d'élimination (parabènes, phénols et phtalates, etc.). Dès lors, l'évaluation d'une exposition à long terme devient difficile, car elle nécessite une répétition des prélèvements dans le temps (Martín et al., 2016; Alves et al., 2014). En outre, le prélèvement de spots

urinaires est discutable puisque sujet à des variations en termes de volumes et de composition selon l'état d'hydratation du sujet pouvant conduire à une variabilité intra-individuelle des concentrations en PE. Les urines de 24 h pourraient outrepasser ce problème, mais restent néanmoins très contraignantes à prélever (Kissel et al., 2005; Barr et al., 1999). Enfin, le sang est une matrice dont le prélèvement reste invasif ce qui complique son application aux populations fragiles. D'autres matrices, comme le tissu adipeux ou le colostrum peuvent permettre d'obtenir une large fenêtre d'exposition. Cependant, le colostrum n'est disponible que sur une courte période et en quantité très faible et le tissu adipeux requiert une intervention chirurgicale pour son prélèvement (Zhang et al., 2007). Le cheveu se présente alors comme une alternative intéressante dans le biomonitoring de PE.

Les micropolluants organiques diffusant au sein du cheveu correspondent principalement aux molécules mères et dans une moindre mesure à leurs métabolites en raison de leurs propriétés physico-chimiques moins favorables. De fait, les mesures effectuées correspondent essentiellement aux formes actives non métabolisées (Gicquel et al., 2013). Le prélèvement d'un échantillon de cheveu est un acte non invasif aisément applicable à l'ensemble de la population (y compris les âges extrêmes : nouveau-nés et personnes âgées) et pour des quantités suffisantes. La conservation des échantillons est relativement simple puisqu'elle s'effectue à température ambiante. De plus, du fait de sa nature solide et d'un risque infectieux minime, la manipulation de chaque échantillon paraît aisée. Outre les avantages cités précédemment, le cheveu est un échantillon stable dans le temps qui permet d'obtenir une large fenêtre d'exposition aux micropolluants organiques. Cette caractéristique fait du cheveu un outil intéressant dans la mise en place d'investigation rétrospective d'une exposition chronique ou passée (Pragst & Balikova, 2006). Le cheveu a déjà prouvé son utilité dans le biomonitoring de stupéfiants (cannabis, cocaïne, héroïne, etc.), de métaux lourds (cadmium, mercure, plomb, etc.) de pesticides (composés organophosphorés) ou bien encore de médicaments (Naltrexone comme marqueur de l'observance des patients au cours du traitement de l'alcool-dépendance) (Katsikantami et al., 2019; Larabi et al., 2016). Cependant, il existe certaines limites dont la principale réside dans la différenciation des PE dosés provenant d'une contamination interne *stricto sensu* (donc responsable des effets délétères pour l'organisme) de ceux provenant d'une contamination externe nécessitant un rinçage efficace des cheveux.

V. La réduction de l'exposition humaine aux PE par la sensibilisation des professionnels de santé

En 2021, les pouvoirs publics français ont initié le 4^{ème} Plan National Santé-Environnement (PNSE 4) pour la prévention des risques sanitaires liés à l'environnement. Le PNSE 4 a notamment inscrit dans ses axes de travail la sensibilisation et la formation des professionnels hospitaliers à la santé environnementale (notamment les professionnels de santé) dans le but d'informer et sensibiliser par la suite de manière fiable leurs patients aux risques liés à l'environnement, en particulier les PE. Cet objectif du PNSE 4 a d'ailleurs été renforcé par la parution au journal officiel de l'arrêté du 31 mars 2022, plus précisément l'article VII qui préconise un engagement du pharmacien d'officine dans la sensibilisation des patients aux perturbateurs endocriniens, faisant ainsi du pharmacien un acteur important dans la limite de l'exposition humaine aux PE de la population. Une étude menée en 2021 avait rapporté que tout en considérant le risque pour la population comme élevé, la moitié des Français ne faisaient pas confiance aux pouvoirs publics pour traiter la question de l'exposition aux PE (IRSN, 2021). Ce manque criant de confiance vis-à-vis des pouvoirs publics renforce l'idée que les professionnels de santé et plus généralement les établissements de santé pourraient jouer un rôle de médiateur clé entre les pouvoirs publics et la population générale. En effet, les soins promulgués aux patients offrent par la même occasion la possibilité de partager des informations et de répondre aux interrogations des patients et de leurs familles sur les risques liés aux PE (Erler & Novak, 2010). Cependant, la connaissance limitée des professionnels de santé pour prévenir l'exposition aux PE est très marquée en France comme le rapportent de nombreuses études (Albouy et al., 2022; Marie et al., 2019; Menard et al., 2012), et nécessite de mettre en place des interventions de sensibilisation des professionnels eux-mêmes.

Pour permettre cette prise de conscience des professionnels de santé (et plus généralement des professionnels hospitaliers) à l'exposition humaine aux PE, il est nécessaire de faire appel au modèle des croyances en santé (ou *Health Belief Model*) ainsi qu'à la notion de perception des risques. Le *Health Belief Model* est un modèle permettant de prédire les comportements adoptés en santé à partir de facteurs cognitifs, et explorant quatre types de perceptions ou croyances : vulnérabilité perçue, gravité perçue, bénéfices perçus, coûts perçus (Antonovsky, 1993; Rosenstock, 1966). Bénéfices et coûts sont ainsi mis en balance par l'individu pour adopter un comportement sain. Le *Health Belief Model* a ainsi

su démontrer son intérêt dans l'étude de la perception des risques et l'adoption de comportements sains. En étant conscient des risques pour sa santé, tout individu sera susceptible d'adopter de nouveaux gestes qui lui seront protecteurs (Schmälzle et al., 2017). Autrement dit, les individus qui se sentent plus à risque de vivre des événements néfastes sont plus susceptibles d'adopter des comportements de réduction des risques. Le risque se définit comme la probabilité de survenue d'un événement multiplié par la gravité des conséquences de sa survenue (Chauvin B., 2014). La perception des risques (ou représentation des risques) se définit comme la manière dont les individus appréhendent les risques en se référant à une multitude de critères plus ou moins subjectifs (Chauvin B., 2014; Chauvin & Hermand, 2006). Elle peut être influencée par des déterminants dits « proximaux » (caractéristiques d'un risque) ou « distaux » (non caractéristiques d'un risque, mais sont à l'origine d'une perception différente dans un contexte donné). Parmi les déterminants dits « proximaux », l'exposition globale à un risque (biologique, chimique, physique, etc.) a été corrélée positivement à la perception des risques (Slovic et al., 1985, 1980). Dans le cadre des PE, la mise en évidence d'une exposition des professionnels hospitaliers eux-mêmes pourrait permettre une prise de conscience du risque encouru, afin par la suite de sensibiliser les patients durant leurs pratiques professionnelles.

VI. Objectif de la thèse

L'objectif de ce travail était de réaliser une campagne de sensibilisation auprès de professionnels d'un centre hospitalier sur les risques liés à l'exposition humaine aux PE. Pour ce faire, les profils d'exposition de deux familles de perturbateurs endocriniens ont été déterminés à savoir les bisphénols (BPA, BPF, BPS, ClxBPA) et les parabènes (MePB, EtPB, PrPB, BuPB) mesurés simultanément dans des échantillons d'urine et de cheveux prélevés directement sur ces professionnels hospitaliers. Les résultats obtenus dans ces deux matrices ont été par la suite présentés à l'hôpital au travers d'une présentation générale des PE et de leurs effets sur la santé, leurs sources d'exposition et moyens pour les limiter. Pour compléter cette étude, une recherche d'association entre les habitudes de vie des participants et leurs profils d'exposition a été réalisée à l'aide d'un questionnaire. À la fin de la présentation, les participants avaient la possibilité d'échanger et de poser des questions sur les résultats obtenus, et plus généralement, sur les perturbateurs endocriniens.

Travaux personnels

I. Introduction

In 1994, the World Health Organization (WHO) defined environmental health in the Helsinki Declaration as including the *“aspects of human health determined by physical, chemical, biological, social, psychosocial and aesthetic factors emanating from the environment”* (WHO, 1994). Nowadays, the WHO considers that environmental factors are responsible for 25% of the global burden of disease and 23% of worldwide deaths (WHO, 2006). Among the environmental factors are endocrine disruptors (EDs), defined as *“exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse effects in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations”* (Bergman et al., 2012). Certain populations are particularly at risk, such as pregnant women and newborns, whose perinatal period is a time of vulnerability. The *“Developmental Origin of Health and Disease”* concept defines this period as from conception to the child’s second birthday. Consequently, any exposure during this period may increase the risk of chronic diseases in childhood and adulthood (Barker, 2004; Ho et al., 2017). It is therefore essential to adopt a policy of prevention, management and control of endocrine disruptor exposure and, more generally, environmental factors that may affect the health of current and future generations.

In this context, in 2021 French public authorities initiated the 4th National Environmental Health Plan (Plan National Santé-Environnement 4, PNSE 4), for the prevention of health risks related to the environment. The PNSE 4 included in its lines of work the awareness and training of hospital professionals on environmental health, especially health professionals so that they can transmit trustworthy information to their patients. In 2021, a study reported that while considering the risk for the population as high, half of French citizens had no trust in public authorities to address the issue of endocrine disruptor (ED) exposure (IRSN, 2021). This trend shows that health professionals, and more generally healthcare institutions, could be considered as key mediators between public authorities and the general population, as patient care provides an opportunity to share information and answer questions from patients and their family about health risks (Erler & Novak, 2010). However, the limited knowledge of health professionals and limited extent of actions by healthcare institutions to prevent ED exposure is very noticeable in France. A

recent study conducted in 2021 by Albouy et al. (the MEDPREVED study) showed that health professionals considered themselves as insufficiently trained and lacking in legitimacy to brief their patients on endocrine disruptors (Albouy et al., 2022). In another French study, conducted in 2019, it was shown that only 17% of health professionals (n = 189) deemed themselves able to provide appropriate answers to pregnant women regarding ED exposure (Marie et al., 2019). Finally, a study conducted in 2012 showed that only 24% of general practitioners (n = 752) were trained in environmental health (Menard et al., 2012).

Recently in Europe, politicians have been involved in collection of hair samples leading to organic pollutant assessment designed to sensitize public authorities to the health risk represented by organic pollutants (POLLINIS, 2022). To our knowledge, no similar study has been carried out with hospital professionals, even though several million people each year are hospitalized and could benefit from relevant information on environmental health. In this context, the aim of the current study was to carry out an awareness campaign for professionals working in a general hospital on the risks of ED exposure. For this purpose, exposure profiles of two families of EDs were determined, bisphenols, including bisphenol A (BPA), bisphenol F (BPF), bisphenol S (BPS), chlorinated derivatives of bisphenol A (ClxBPA), and parabens, including methylparaben (MePB), ethylparaben (EtPB), propylparaben (PrPB) and butylparaben (BuPB), measured in urine and hair samples taken from hospital professionals. The results were presented at the hospital through a general presentation of EDs and their characteristics such as their mechanism of action, health effects, sources of exposure and ways to limit it. To complete the study, research of association between participants' lifestyle habits and their exposure profiles were performed.

II. Material and methods

II.A. Study population

The study took place at the Niort Hospital (western France). Recruitment was carried out to establish a representative population of the different hospital professions, namely health, administrative and logistical and technical professionals. Each professional category was solicited on a voluntary basis with a total limited number of 20 places. No exclusion criteria were defined except for age, participants have to be aged at least 18 years. All of the participants received free and appropriate information about the programme and provided a signed consent to participate. It is important to note that for this study, no nominative or medical data were collected. Confidentiality was protected throughout.

II.B. Questionnaire

Participants were asked to complete an anonymous questionnaire on basal characteristics (gender, age, height and weight to calculate body mass index (BMI)), water consumption (bottled water, filtered water or tap water), food consumption (consumption of food or beverages packaged in cans, consumption of ready-made meals, use of a microwave oven, utilization of plastic containers), shower frequency, personal care product utilization (shampoo, shower gel, deodorants, body or face creams, make-up, hair coloration and other products), dental care, practice of sports activities (especially swimming) and housekeeping habits (bleach-based cleaning products). BMI was calculated as weight in kilograms divided by height in square meters (kg/m^2) and categorized as underweight ($\text{BMI} < 18.5$), recommended weight ($18.5 \leq \text{BMI} < 25.0$), overweight ($25.0 \leq \text{BMI} < 30.0$) or obese (≥ 30.0). The questionnaire was based on questionnaires developed by our research group for previous studies assessing the relationships between ED exposure and lifestyle habits (El Ouazzani et al., 2021; Albouy-Llaty et al., 2015).

II.C. Sample collection and analysis

Spot urine and hair samples were collected at the same time at the hospital. Urine samples were collected in a glass vial previously calcinated at 500 °C to avoid any external

contamination, and then stored at -20°C until analysis performed few days later. Fully validated methods based on ultra-high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry were used to quantify the BPA and ClxBPA (Grignon et al., 2016) and parabens in urine samples (Ouazzani et al., 2021). Limits of quantification were set at 0.25 ng/mL for BPA, 0.025 ng/mL for ClxBPA and 0.025 ng/mL for parabens.

Hair samples were cut from the posterior vertex of the head as close as possible to the scalp. Stainless steel scissors were used to collect hair samples. Samples were then wrapped in aluminium foil, placed into paper envelopes and stored in dark conditions at room temperature until further experiments, two months later, knowing that chemicals are stables in hair samples (Appenzeller & Tsatsakis, 2012; Pragst & Balikova, 2006). The aliquots of 50 mg of washed hair were prepared. Based on a comprehensive literature research, hair samples were washed using successively water (10 min under agitation), SDS 0.1% (10 min under agitation) and water (10 min under ultrasonication). Bisphenols, ClxBPA and parabens were quantified using a fully validated method based on high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (Robin et al., 2022). Limits of quantification were set at 0.25 ng/g for BPA and parabens, 0.05 ng/g for BPF and BPS and 0.00625 ng/g for ClxBPA. In both cases (urine and hair samples) LOQ was defined as the lowest level of the calibration standards with acceptable trueness and precision (European Medicines Agency, 2011).

During the analysis, five blank samples were analysed for which the mean and standard deviation of the peak area was calculated. In both cases (urine and hair samples), the limits of detection (LOD) were defined as three times the standard deviation of the mean peak area (Grignon et al., 2016; NORMAN, 2009). Compounds were considered as detected when the peak area exceeded this value. Moreover, the mean peak area of blank samples was compared to the peak area of the LOQ. For each target analyte, when the mean peak area of the blank samples was higher than 20% of the LOQ peak area, mean area of the blank samples were subtracted (Thakare et al., 2016).

A global report of the results through a general presentation on EDs was organized one month later at the hospital in the presence of the volunteers. The presentation was especially focused on ED definition, health effect, exposure sources, assessment and actions to minimize exposure (Rahman et al., 2021). At the end of the presentation, volunteers were given the opportunity to share and ask questions about the results and, more generally, about endocrine disruptors.

II.D. Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean and standard deviation (SD) possibly supplemented with measures such as median, minimum, and maximum. Discrete variables were expressed as frequencies and percentage frequencies for which detection frequency (DF) was defined as the percentage of samples above the LOD (including the samples above the LOQ) while quantification frequency was calculated as the percentage of samples only above the LOQ. Descriptive analyses were performed using Microsoft Excel® software (version 16.0) and statistical analysis was performed using the RStudio® software for which a significance level at a p -value = 0.05 was defined to accept or reject hypotheses.

For urine exposure, a binary variable was defined for all the analytes except MePB, for which mean concentration was used to assess statistical analysis, and EtPB, for which no statistical test was possible. The binary variable was defined as “not detected versus detected” except for BPA defined as “detected or not versus quantified”. A Fisher’s exact test was used to investigate associations between presence of BPA, ClxBPA, PrPB and BuPB in urine and participants’ daily lifestyle characteristics. For MePB, a Student’s t -test (or a Welch’s t -test in case of unequal variances) was used to investigate associations between MePB urinary concentrations and participants’ daily lifestyle characteristics.

Regarding hair samples, a simple imputation by the LOQ divided by two ($LOQ/2$) for the censored values (concentrations below the LOQ but above the LOD) was performed (De Keizer et al., 2021). ClxBPA exposure was classified using a binary variable: “ClxBPA quantified or detected in hair samples versus no ClxBPA quantified or detected in hair samples”. A Fisher’s exact test was used to investigate associations between presence of ClxBPA in hair and the participants’ daily lifestyle characteristics. Regarding bisphenol and paraben exposure a Student’s t -test (or a Welch’s t -test in case of unequal variances) was used to investigate associations between hair concentrations of BPA, BPF, BPS, MePB, EtPB, PrPB and BuPB and participants’ daily lifestyle characteristics.

To investigate correlations between urine and hair concentrations or concentrations within the same matrix, a Pearson correlation test was assessed. Only analytes with a detection frequency of 100% in urine or hair samples were considered.

III. Results

III.A. Description of the study population

Initially, 20 hospital professionals were recruited but only 19 of them performed urine and hair sampling. Nine of them were health professionals, five were administrative professionals and five were logistical or technical professionals. Out of the 19 professionals, only 18 sent back the questionnaire. Almost all the questionnaires were sent back fully completed (complete response rate: 78%), while incomplete items were noted as “missing data”. Basal characteristics of the study population are presented in Table 5. As seen, 12 (67%) of the participants were women, and 6 (33%) were men. Mean age was 48.2 years (± 9.33) and ranged from 30 to 60 years.

Tableau 5 : Basal characteristics of the participants who took part in the awareness campaign

Characteristics	n = 18	Percent (%)
Gender		
Female	12	67
Male	6	33
Age – Classes		
30 – 39 years	4	22
40 – 49 years	6	33
50 – 59 years	7	39
60 – 69 years	1	5.6
BMI – Categories		
Underweight	1	5.6
Recommended weight	10	56
Overweight	4	22
Obese	1	5.6
Missing data	2	11

III.B. Bisphenol, chlorinated derivatives of BPA and paraben concentrations in hair and urine samples

Regarding urine samples, for which results are illustrated in Table 6, bisphenol A was detected in all but one sample and quantified in 26.3% (ranging from 0.25 to 0.30 ng/mL). At least one ClxBPA was detected in each urine sample although none of them were quantified. MCBPA and DCBPA were detected in 63.2% of urine samples, TCBPA in 15.8% and TTCBPA in

57.9%. For parabens, PrPB and BuPB were detected in 68.4% and 36.8% of urine samples respectively, EtPB was detected in all urine samples, and MePB was quantified in all urine samples, with mean concentration of 0.45 ± 0.46 ng/mL ranging from 0.10 to 2.30 ng/mL. EtPB was quantified in a single urine sample at a concentration of 0.12 ng/mL.

Tableau 6 : Detection frequency (DF), quantification frequency (QF) and mean urinary concentration (ng/mL) of bisphenol A, chlorinated derivatives of BPA and parabens in urine samples from the hospital professionals (n = 19)

Analytes	DF (%)	QF (%)	Mean $\pm$ SD
Bisphenols			
BPA	94.7	26.3	0.28 ± 0.02
Chlorinated derivatives of BPA			
MCBPA	63.2	0.00	Not available
DCBPA	63.2	0.00	Not available
TCBPA	15.8	0.00	Not available
TTCBPA	57.9	0.00	Not available
Parabens			
MePB	100	100	0.45 ± 0.46
EtPB	100	5.26	Not available
PrPB	68.4	0.00	Not available
BuPB	36.8	0.00	Not available

For hair samples, for which results are given in Table 7, seven biomarkers received a simple imputation by the LOQ divided by two: MCBPA, DCBPA, TCBPA, TTCBPA, EtPB, PrPB and BuPB. Higher bisphenol and paraben concentrations were obtained in hair samples. BPA, BPS and MePB were quantified in all hair samples while BPF was quantified at 94.7%, EtPB at 78.9%, PrPB at 94.7% and BuPB at 68.4%. ClxBPA presented quantification frequencies (QF) ranging from 36.8% to 63.2%. Regarding bisphenols, the highest mean hair concentration was obtained for BPS (12.1 ± 22.8 ng/g), with values ranging from 1.24 ng/g to 103 ng/g, while BPF presented the lowest mean hair concentration (0.63 ± 0.81 ng/g) with values ranging from 0.08 ng/g to 3.55 ng/g. Mean paraben hair concentrations were higher than bisphenol concentrations. PrPB presented the highest mean hair concentration (101.4 ± 212.0 ng/g) while BuPB presented the lowest mean hair concentration (1.95 ± 3.47 ng/g).

Tableau 7 : Detection frequency (DF), quantification frequency (QF) and concentration levels (ng/g) of bisphenols, chlorinated derivatives of BPA and parabens in hair samples from the hospital professionals (n = 19)

Analytes	DF (%)	QF (%)	Mean $\pm$ SD	Median	Minimum	Maximum
Bisphenols						
BPA	100	100	7.81 $\pm$ 12.0	3.90	0.39	51.7
BPF	94.7	94.7	0.63 $\pm$ 0.81	0.43	0.08	3.55
BPS	100	100	12.1 $\pm$ 22.8	6.90	1.24	103
Chlorinated derivatives of BPA						
MCBPA	63.2	52.6	0.072 $\pm$ 0.068	0.076	0.003	0.196
DCBPA	36.8	36.8	0.027 $\pm$ 0.018	0.018	0.011	0.059
TCBPA	47.4	42.1	0.026 $\pm$ 0.014	0.023	0.003	0.054
TTCBPA	68.4	63.2	0.018 $\pm$ 0.008	0.016	0.003	0.034
Parabens						
MePB	100	100	92.6 $\pm$ 165	18.4	1.02	648
EtPB	100	78.9	41.8 $\pm$ 173	0.64	0.125	757
PrPB	100	94.7	101 $\pm$ 212	2.82	0.125	751
BuPB	100	68.4	1.95 $\pm$ 3.47	0.50	0.125	11.7

As illustrated in Figure 6, Pearson coefficient was calculated for 7 biomarkers quantified in 100% of the hair and urine samples: BPA, BPS, MePB, EtPB, PrPB, BuPB for hair samples, and MePB for urine samples. A significant association was observed between BPA, EtPB and PrPB hair concentrations.

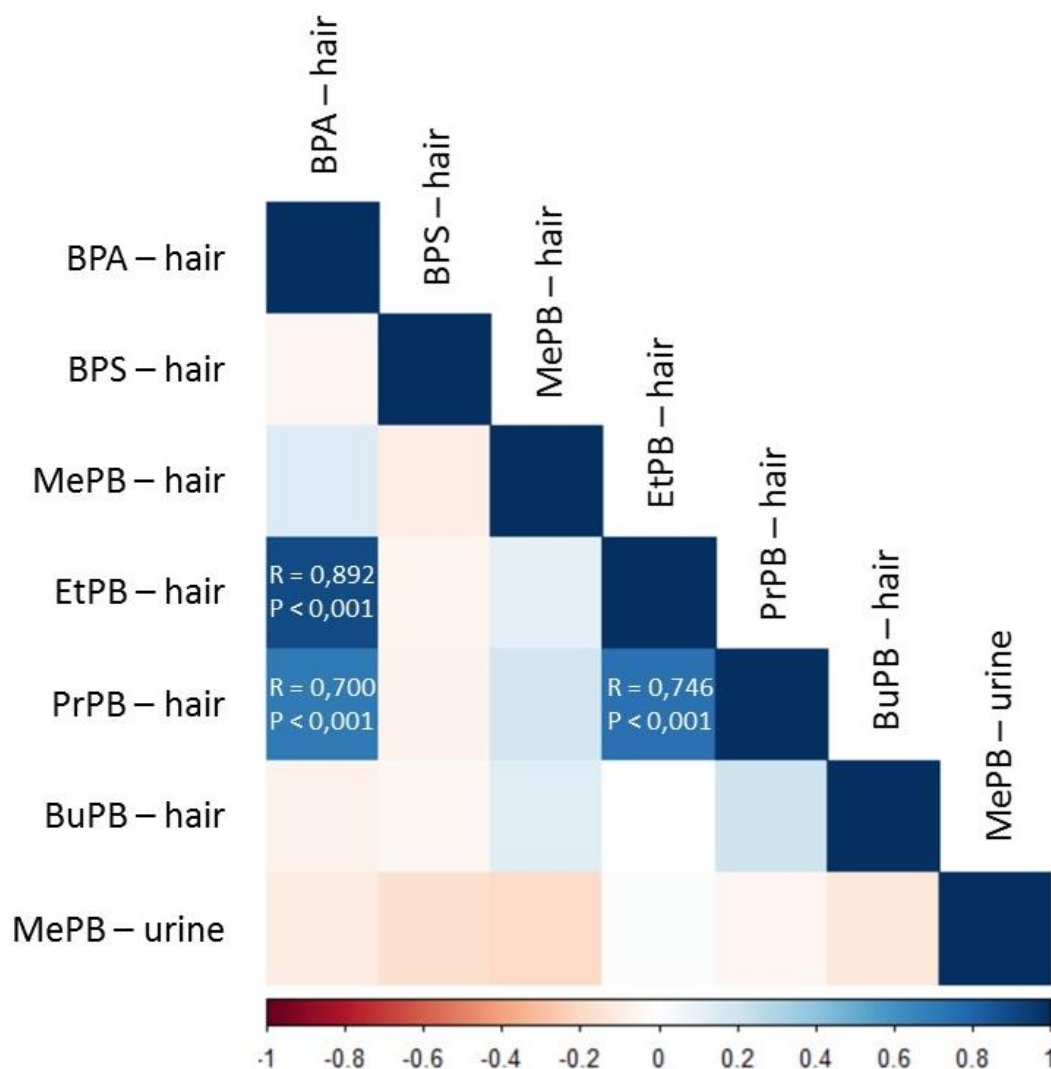


Figure 6 : Heatmap reporting Pearson's correlation coefficients of the 7 biomarkers detected in all hair or urine samples collected from the 19 hospital professionals. Strength of correlations is represented by the clearness of the squares. The darker is the square, the stronger is the correlation. For significant correlations, p-value is specified on the corresponding square

III.C. Daily lifestyle characteristics of the participants

Daily lifestyle habits are presented in Table A.1 of the supplementary materials. The questionnaire showed that tap water (67% of the participants, $n = 12$) was the most common mode of water consumption followed by bottled water (50%, $n = 9$) and filtered water (11%, $n = 2$). Regarding nutritional habits, 56% ($n = 10$) and 17% ($n = 3$) of the participants reported consumption of canned foods and canned beverages respectively and 39% ($n = 7$) reported consumption of ready-made meals. To preserve food, 44% ($n = 8$) of

the participants used plastic containers. Moreover, 89% (n = 16) of the participants were accustomed to using a microwave oven. Among the participants, 72% (n = 13) declared that they took a shower at least once a day. Analysis of their use of hygienic products showed that all of them were accustomed to using shampoo, and that 17% (n = 3) did so at least once a day. Moreover, 89% (n = 16) of the volunteers reported using shower gel and more than a half (61%, n = 11) did so at least once a day, while 67% (n = 12) reported using deodorant. As for personal care products, body or face creams were used by most of the participants no matter their gender (83%, n = 15) while make-up and hair coloration were used by 44% (n = 8) and 22% (n = 4) of the participants, all of whom were women. Among the participants, 44% (n = 8) mentioned their use of other personal care products such as perfume, wax or nail polish, and 28% (n = 5) were accustomed to dental care. Concerning sports activities, 56% (n = 10) reported sports practice and 39% (n = 7) reported swimming practice. Finally, 50% (n = 9) of the participants used bleach-based cleaning products for housekeeping.

III.D. Association between biomonitoring data and questionnaires

Biomonitoring results for the participants who did not send back the questionnaire were not considered in statistical interpretation. Results of the search for associations between participants' lifestyle characteristics and the urinary or hair exposure of each analyte are presented in Tables A.2 to A.6 of the supplementary materials. Regarding urine samples, significant associations were found for BPA and two ClxBPA (MCBPA and DCBPA). BPA quantification was significantly higher among participants who consumed canned food ($p = 0.036$) and used bleach-based cleaning products in housekeeping ($p = 0.029$). For ClxBPA, detection frequency of MCBPA and DCBPA was significantly higher among participants having a shower at least once a day than among the others ($p = 0.036$). In hair samples, significant associations were found for BPA, BPF, 2 ClxBPA (DCBPA and TCBPA), MePB and BuPB. Regarding BPA, a significant difference was observed between participants using microwave oven (presenting a higher mean hair concentration) than the others ($p = 0.043$). DCBPA detection frequency was significantly higher in participants aged 50 years or more than the others ($p = 0.043$) and in participants considered as obese or overweight in comparison with participants presenting a recommended weight or underweight ($p = 0.036$). A significant difference was also observed regarding TCBPA detection frequency between

women and men ($p = 0.043$), men being more exposed. For cosmetic products, significant differences regarding BPF ($p = 0.028$), MePB ($p = 0.036$) and BuPB ($p = 0.047$) concentrations were found between participants who used body or face cream (presenting higher mean hair concentrations) than those who did not. Moreover, MePB concentrations were significantly different between men and women (women being more exposed, $p = 0.034$) and between participants who used deodorant (being more exposed too) than those who did not ($p = 0.035$).

IV. Discussion

The aim of the study was to sensitize hospital professionals to ED exposure through the quantification levels of bisphenols and parabens in urine and hair samples and to assess the relationship between ED presence and lifestyle habits.

IV.A. Bisphenol and paraben biomonitoring in urine and hair samples

IV.A.1. Urine samples

Despite restrictions in France, BPA is still detected in urine samples. Between 2014 and 2016, French public authorities conducted a study named ESTEBAN in which bisphenol and paraben levels in the French population were evaluated. Our study presents similar unconjugated BPA detection rates (94.7% versus 100% for ESTEBAN) supporting the observation that BPA restrictions did not result in a tangible decrease of exposure. This comparison should be nuanced insofar as neither study duration nor population size between the ESTEBAN study and ours are comparable.

Due to a lack of harmonisation of paraben biomonitoring methods (with or without deconjugation) it seems difficult to compare our results with national or international reference values. Paraben quantification frequencies in the ESTEBAN study (where a deconjugation step was performed) were higher than in ours (without deconjugation) except for MePB. Knowledge of human paraben metabolism being incompletely elucidated, choice of the total form as a biomarker of exposure does not seem relevant to assess exposure to parabens, since other metabolic pathways may be involved in addition to conjugation. Moreover, authors have shown that the deconjugation experiments designed to determine total form of a xenobiotic could lead to low yields underestimating actual human exposure (Gerona et al., 2020). It is also important to note that determination of the total form does not take into account the inter-individual variability in the metabolism of xenobiotics. All these points highlight that assessment of the total form could lead to misinterpretation of health risks investigated in a population. Therefore, it appears more relevant, as done herein, to identify and quantify the toxicological active forms corresponding to the unconjugated forms. Average urinary MePB concentration of the hospital professionals was lower than a population of pregnant women assessed in 2021 using a direct determination method (El Ouazzani et al., 2021).

Detection frequencies for ClxBPA were higher (except for TCBPA) than those obtained in 2019 in a French population with Type 2 Diabetes using the same assay method (Hu et al., 2019) but lower than the general population of Cyprus (Kalyvas et al., 2014).

IV.A.2. Hair samples

Higher detection and quantification frequencies were found in hair samples versus urine samples. Regarding bisphenols, BPA and BPS were quantified in all human hair samples with a higher mean concentration for BPS. The restrictions implemented in Europe on the use of BPA which have led manufacturers to switch from BPA to BPS could explain the results obtained herein. In a study published in 2021, higher concentrations of BPS compared to BPA were also found in hair samples (Fäys et al., 2021). To the best of our knowledge, this is the first time that ClxBPA were detected and quantified in human hair samples. In 2017, a previous study tried to develop a method to assess ClxBPA quantification in hair but did not detect any in human hair samples, perhaps due to low sensitivity of their analytical instrumentation as LOQs ranged from 4 to 9 ng/g (Rodríguez-Gómez et al., 2017), versus 0.00625 ng/g in our method.

Mean hair concentrations of parabens were higher than those obtained with bisphenols and chlorinated derivatives of BPA. Higher usage of parabens as compared to bisphenols could help to explain these results. However, the production or importation of bisphenols is between 1000 and 1,000,000 tons per annum in Europe (den Braver-Sewradj et al., 2020) whereas parabens is between 100 and 10,000 tons per annum, excluding this possibility. Another reason could have consisted in different toxicokinetic parameters between these two ED families, leading to higher exposure to parabens. Drug incorporation in hair is particularly influenced by the molecular weight, lipophilicity, and basicity of the substance itself. As a result, substances with a molecular weight under 800 Da, lipophilic and uncharged, easily diffuse into hair (Kintz, 2012; Pragst & Balikova, 2006). However, no important physico-chemical differences between bisphenols and parabens could explain the differences in hair concentrations. The last reason is external contamination of parabens into the hair due to their high presence, notably in personal care products. That said, our protocol includes a rinsing step to minimize this external contribution. MePB and PrPB presented higher mean hair concentrations than EtPB and BuPB, in accordance with results recently published in the literature (Wojtkiewicz et al., 2021; Cho & Song, 2019; Martín et

al., 2019). These results may be explained by the fact that MePB and PrPB are the parabens most widely used in daily products (Andersen, 2008), and are frequently combined in order to increase their antimicrobial power (Charnock & Finsrud, 2007).

IV.A.3. Correlations between concentrations in urine and hair samples

For MePB, no correlation between urine and hair samples was observed. This trend was already noted in other studies assessing exposure to organic pollutants through hair and urine samples (Fäys et al., 2021; Hardy et al., 2021; Hernández et al., 2019) and might be related to high variability in urine assessment, especially with regard to organic pollutants presenting short biological half-lives such as bisphenols and parabens. On the contrary, three positive correlations in hair concentrations were found (BPA, EtPB and PrPB) probably due to the extended window of exposure allowed by hair samples. Correlation between EtPB and PrPB may be explained by their common use in personal care products while correlations between BPA and EtPB or PrPB could be explained due to the leaching of BPA from the packaging of personal care products (Lu et al., 2018; Liao & Kannan, 2014; Dodson et al., 2012).

IV.B. Factor associated with bisphenol or paraben exposure

Canned food consumption was found to be significantly associated with a higher BPA quantification frequency in urine samples. This result was supported by the published ANSES report indicating that BPA exposure increased with the consumption of canned food (ANSES, 2013) especially because of its use as an inner coating (Vandenberg et al., 2007). Use of bleach-based cleaning products also was significantly associated with higher BPA exposure in urine samples. This relation might be supported by studies highlighting BPA presence in household cleaning products at high concentrations (e.g. 10 to 100 µg/g) (Dodson et al., 2012). Showering at least once a day was associated with a higher MCBPA and DCBPA detection rates in urine samples. This result is in contrast with another study published in 2014 that did not find the same association for MCBPA (Kalyvas et al., 2014). Currently, there exist no toxicokinetic data on MCBPA and DCBPA skin absorption that could explain these different patterns, while occurrence of the two compounds is similar in tap water (Doumas et al., 2018).

Higher BPA concentrations in the hair of participants using microwave oven may be due to the heating of polycarbonate or epoxy resin-based food containers releasing residual BPA monomers into the food (von Goetz et al., 2010). Significant differences were found in MePB, BuPB and BPF hair concentrations, higher among volunteers using face or body creams than the others. The same association was also found in MePB and deodorant usage. As previously explained, on account of their antimicrobial properties, parabens (especially MePB) are frequently used in personal care products (Soni et al., 2005). While previous studies have investigated associations between paraben concentrations in the human body and use of body or face creams or deodorants, none of them have found any (Pirard & Charlier, 2022; Karzi et al., 2019). Bisphenols are not commonly used in the formulation of personal care products. However, they might be present in packaging (used as epoxy resins or polycarbonate) and migrate into the contents, thereby explaining the association with BPF (Lu et al., 2018; Usman et al., 2019). Moreover, a significant difference in MePB hair concentrations was found between women and men, as women presented a higher mean hair concentration, which may be related to more frequent use of personal care products than men (Berger et al., 2019). Regarding ClxBPA, a statistical difference was observed between volunteers considered overweight or obese (presenting higher quantification or detection frequencies, as well) and the others. This trend may be supported by a body of evidence in obesity occurrence due to ClxBPA exposure (Plattard et al., 2021) in a study published in 2015, an association between MCBPA exposure and obesity was shown (Andra & Makris, 2015).

In 2014, a study highlighted that from personal care products, hand lotion was one of the major contributors to paraben exposure (Guo et al., 2014). The high levels of parabens found in health professionals could have been explained by the regular use of hand lotions related to the prevention of hand-carried transmission of infectious agents. However, another one conducted in 2021 did not find any association between urinary biomarkers of parabens and hand lotion use frequency in a children's population (Levasseur et al., 2021).

IV.C. Strengths and limitations of the study

The present study is subject to limitations. The associations found should be interpreted with caution due to the small size of the study population, which reduces the strength of the statistical tests. It would be interesting to conduct the same study by

involving a larger sample of hospital professionals (multicentre study), and thereby confirming or even expanding the study findings. Moreover, the mean age of the volunteers was 48.2 years (ranging from 30 to 60 years) indicating a lack of heterogeneity in the population, especially with the absence of young hospital professionals considered as of childbearing age and as representing sensitive population with regard to endocrine disruptor issues. Another limit is due to the recruitment design, which may have introduced a bias by recruiting professionals who were already sensitized, or at least interested in environmental health. Finally, despite the low LOQs, some of the compounds were not quantified (or even detected) in urine samples, which limited statistical analysis, especially comparison between urine and hair samples. Regarding the questionnaire, it could have been interesting to ask the participants whether the process increased their awareness and changed their behaviour on EDs, by using the knowledge-attitudes-practices (KAP) survey model especially (Essi & Njoya, 2013).

The strengths of this study include namely estimation of ED exposure using two complementary matrices (urine and hair) and a questionnaire. This combination provides different information and enables assessment of the interrelationship between these methods. The different detection and quantification frequencies were found between hair and urine samples are largely explained by the different exposure windows covered by these two matrices, especially for short half-life compounds. Regarding urine, most compounds are eliminated a few hours after exposure. Consequently, exposure profiles will be dependent on the collection time for urine samples, leading to potential variability in the measurements. Repeating sampling over time could overcome this problem but would make it uncomfortable for volunteers and expensive. On the contrary, hair provides a large exposure window to EDs, from several days to months (or even years) depending on hair sample length. This characteristic makes hair an interesting tool in retrospective investigation of chronic or past exposure. It is consequently possible to affirm that urine matrix is more suitable for investigation of a very short exposure period such as a few hours or days, whereas hair is more suitable to determine exposure profiles ranging from several weeks to months. Another strength of our study is that urinary and hair assessment were performed using published methods validated according to international guidelines (European Medicines Agency, 2011; International Conference on Harmonisation, 2005; NORMAN, 2009), for which quality controls as well as control of basal contamination (Thakare et al., 2016) were carried out to ensure the reliability of the results presented

herein. Unfortunately, no validated assay was available for determination of BPS and BPF in urine at the time of the study. Finally, the search for determinants of exposure was conducted by developing a questionnaire drawn from validated questionnaires previously developed by our research team (El Ouazzani et al., 2021; Albouy-Llaty et al., 2015).

IV.D. An awareness campaign for hospital professionals

In this study, authors wished to perform an awareness campaign on endocrine disruptors for hospital professionals. Direct involvement of the volunteers through assessment of bisphenols and parabens in their urine and hair samples seemed to be an interesting approach to change their risk perception. Indeed, risk perception is the key to promotion of healthier and safer behaviours, and the results herein will perhaps encourage the volunteers to better inform themselves about EDs and to reduce their exposure and that of their family environment. Numerous campaigns of this type have already been conducted, especially with public officeholders. As mentioned previously, in 2022 a non-governmental organization carried out a hair testing campaign by collecting hair samples from Members of the European Parliament, scientists and journalists, in order to alert European Union and its Member States to ubiquitous pesticide contamination in our population. (POLLINIS, 2022) In 2017, a similar awareness campaign was conducted with elected environmentalists in France in order to raise the awareness of public authorities on the ED exposure in the French population and, more generally, in our environment (Générations Futures, 2017). Unfortunately, no evaluation of the impact of these two studies on hair concentrations of pesticides and EDs was subsequently performed. Consequently, to assess the impact of our awareness campaign, it would be interesting to carry out the same study on the same population a few months after the presentation to observe whether or not a variation in urine or hair ED concentrations has occurred.

This awareness campaign may encourage hospital professionals to adopt practices and attitudes reducing ED exposure. For example, health professionals could inform and educate patients regarding the risks associated with ED exposure, by targeting at-risk populations such as pregnant women and children (Sunyach et al., 2018). However, in their publication, Albouy et al. noted that perception of environmental risk was not the same depending on whether the participant had a citizen's standpoint versus a health professional's standpoint (less sensitive for the last one) (Albouy-Llaty et al., 2019). Thereby, to go further, it will be advisable to integrate environmental health not only in reference documents pertaining to

skills to acquire during medical studies, but also afterwards, during continuous professional training. In collaboration with hospital management, health professionals could also adopt a purchasing policy aimed at limiting or reducing the purchasing and consumption of health products (medications and medical devices) containing EDs. This purchasing policy could also be applied in case of rehabilitation or construction of new premises, for which technical and logistical professionals could use materials and furniture without EDs. At the institutional level, hospital direction could offer seminars for hospital professionals and patients on the risks related to organic pollutants and, more generally, the environment. They could also integrate networks or projects involved in the harmful chemical prevention exposure to better informed parents and health or childcare professionals about risks related to indoor pollution, including EDs. Finally, it is important that healthcare institutions value actions they took to reduce ED exposure to encourage others to adopt the same prevention policy and make environmental health part of our healthcare system (Sutton et al., 2016).

Conclusion

Les résultats obtenus dans cette étude ont permis de montrer que les professionnels hospitaliers étaient exposés aux deux familles de perturbateurs endocriniens que sont les bisphénols et les parabènes. Cette exposition se traduit par des résultats complémentaires obtenus entre les deux matrices : les urines étant représentatives d'une exposition à court terme et les cheveux le reflet d'une exposition à long terme. Des associations significatives ont été retrouvées entre certaines caractéristiques du mode de vie des participants et leurs profils d'exposition. Dans le but de répondre aux enjeux du PNSE 4, il semble essentiel de mener des campagnes de sensibilisation auprès des établissements de santé sur les risques associés aux perturbateurs endocriniens, et plus généralement, sur le concept de santé environnementale. Dans cette étude, les professionnels hospitaliers ont été directement impliqués dans l'estimation de leur exposition aux bisphénols et aux parabènes par le biais d'échantillons d'urine et de cheveux, afin de permettre une prise de conscience sur le sujet. Comme expliqué précédemment, il serait intéressant de réaliser une étude similaire à plus grande échelle afin d'affiner les résultats obtenus et d'établir une dynamique de prévention des risques environnementaux au travers de notre système de santé.

Références bibliographiques

- Abiven, G., Raffin-Sanson, M.-L., & Bertherat, J. (2004). Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action. Généralités et synthèse des hormones polypeptidiques. *EMC - Endocrinologie*, 1(2), 81–92. <https://doi.org/10.1016/j.emcend.2004.01.003>
- Albouy, M., Parthenay, M., Nogues, M., Leyris, A., Degorce, L., Barthelemy, Z., Rafidison, D., Gourgues, A.-S., Migeot, V., Pylouster, J., & Dupuis, A. (2022). A Clinical Preventive Strategy Based on a Digital Tool to Improve Access to Endocrine Disruptors Exposure Prevention: The MEDPREVED Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19), 11993. <https://doi.org/10.3390/ijerph191911993>
- Albouy-Llaty, M., Dupuis, A., Grignon, C., Strezlec, S., Pierre, F., Rabouan, S., & Migeot, V. (2015). Estimating drinking-water ingestion and dermal contact with water in a French population of pregnant women: The EDDS cohort study. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 25(3), 308–316. <https://doi.org/10.1038/jes.2014.48>
- Albouy-Llaty, M., Rouillon, S., El Ouazzani, H., DisProSE, G., Rabouan, S., & Migeot, V. (2019). Environmental Health Knowledge, Attitudes, and Practices of French Prenatal Professionals Working with a Socially Underprivileged Population: A Qualitative Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(14), 2544. <https://doi.org/10.3390/ijerph16142544>
- Alves, A., Kucharska, A., Erratico, C., Xu, F., Den Hond, E., Koppen, G., Vanermen, G., Covaci, A., & Voorspoels, S. (2014). Human biomonitoring of emerging pollutants through non-invasive matrices: State of the art and future potential. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 406(17), 4063–4088. <https://doi.org/10.1007/s00216-014-7748-1>
- Andersen, F. (2008). Final Amended Report on the Safety Assessment of Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Isopropylparaben, Butylparaben, Isobutylparaben, and Benzylparaben as used in Cosmetic Products. *International Journal of Toxicology*, 27(4_suppl), 1–82. <https://doi.org/10.1177/109158180802704s01>
- Andra, S. S., Charisiadis, P., Arora, M., van Vliet-Ostaptchouk, J. V., & Makris, K. C. (2015). Biomonitoring of human exposures to chlorinated derivatives and structural analogs of bisphenol A. *Environment International*, 85, 352–379. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.09.011>
- Andra, S. S., Kalyvas, H., Andrianou, X. D., Charisiadis, P., Christophi, C. A., & Makris, K. C. (2015). Preliminary evidence of the association between monochlorinated bisphenol A exposure and

- type II diabetes mellitus: A pilot study. *Journal of Environmental Science and Health. Part A, Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering*, 50(3), 243–259. <https://doi.org/10.1080/10934529.2015.981111>
- Andra, S. S., & Makris, K. C. (2015). Association between urinary levels of bisphenol A and its monochlorinated derivative and obesity. *Journal of Environmental Science and Health. Part A, Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering*, 50(11), 1169–1179. <https://doi.org/10.1080/10934529.2015.1047674>
- Angerer, J., Ewers, U., & Wilhelm, M. (2007). Human biomonitoring: State of the art. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 210(3), 201–228. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.01.024>
- ANSES. (2011, May 5). *Phtalates, parabènes, alkylphénols: Quatre questions à Marc Mortureux* / Anses. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/content/phtalates-parab%C3%A8nes-alkylph%C3%A9nols-quatre-questions-%C3%A0-marc-mortureux>
- ANSES. (2013). *Évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine. Tome 2* (CHIM2009sa0331Ra-0). <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2009sa0331Ra-0-An.pdf>
- ANSES. (2016, June). *Les contaminants chimiques de l'alimentation*. <https://www.anses.fr/fr/content/les-contaminants-chimiques-de-l%E2%80%99alimentation>
- Antonovsky, A. (1993). The structure and properties of the sense of coherence scale. *Social Science & Medicine* (1982), 36(6), 725–733. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(93\)90033-z](https://doi.org/10.1016/0277-9536(93)90033-z)
- Appenzeller, B. M. R., & Tsatsakis, A. M. (2012). Hair analysis for biomonitoring of environmental and occupational exposure to organic pollutants: State of the art, critical review and future needs. *Toxicology Letters*, 210(2), 119–140. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.10.021>
- Barker, D. J. P. (2004). The developmental origins of well-being. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 359(1449), 1359–1366. <https://doi.org/10.1098/rstb.2004.1518>
- Barr, D. B., Barr, J. R., Driskell, W. J., Hill, R. H., Ashley, D. L., Needham, L. L., Head, S. L., & Sampson, E. J. (1999). Strategies for biological monitoring of exposure for contemporary-use pesticides. *Toxicology and Industrial Health*, 15(1–2), 168–179. <https://doi.org/10.1191/074823399678846556>
- Berger, K. P., Kogut, K. R., Bradman, A., She, J., Gavin, Q., Zahedi, R., Parra, K. L., & Harley, K. G. (2019). Personal care product use as a predictor of urinary concentrations of certain

- phthalates, parabens, and phenols in the HERMOSA study. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 29(1), 21–32. <https://doi.org/10.1038/s41370-017-0003-z>
- Bergman, A., Heindel, J. J., Jobling, S., Kidd, K., & Zoeller, T. (2012). *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals*.
- Campo, P., Falcy, M., Jargot, D., La Rocca, B., Malard, S., Miraval, S., Pillière, F., Robert, S., & Simonnard, A. (2018). *Bisphénol A - Fiche toxicologique n°279*. INRS.
- Charnock, C., & Finsrud, T. (2007). Combining esters of para-hydroxy benzoic acid (parabens) to achieve increased antimicrobial activity. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 32(6), 567–572. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2007.00854.x>
- Chauvin B. (2014). *La perception des risques [The risk perception]*.
- Chauvin, B., & Hermand, D. (2006). Influence des variables distales sur la perception des risques: Une revue de la littérature de 1978 à 2005: *Les Cahiers Internationaux de Psychologie Sociale, Numéro 72*, 65–83. <https://doi.org/10.3917/cips.072.0065>
- Cho, S.-H., & Song, H.-N. (2019). Development of a liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for monitoring of long-term exposure to parabens. *Rapid Communications in Mass Spectrometry: RCM*, 33(1), 67–73. <https://doi.org/10.1002/rcm.8302>
- Cirimele, V. (1996). Incorporation des xénobiotiques dans les cheveux. *Revue Française des Laboratoires*, 1996(282), 31–35. [https://doi.org/10.1016/S0338-9898\(96\)80241-1](https://doi.org/10.1016/S0338-9898(96)80241-1)
- Colin, A., Bach, C., Rosin, C., Munoz, J.-F., & Dauchy, X. (2014). Is Drinking Water a Major Route of Human Exposure to Alkylphenol and Bisphenol Contaminants in France? *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 66(1), 86–99. <https://doi.org/10.1007/s00244-013-9942-0>
- Règlement (UE) n°10/2011 de la Commission, (2011).
- Règlement (UE) n°1004/2014 de la Commission, (2014).
- Règlement (UE) 2018/213 de la Commission, (2018).
- De Keizer, J., Paul, J., Albouy, M., Dupuis, A., Migeot, V., Rabouan, S., Venisse, N., & Gand, E. (2021). Simulation et imputation de plusieurs variables corrélées dans un contexte de données manquantes de façon non aléatoires (MNAR). *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 69, S32–S33. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2021.04.052>
- den Braver-Sewradj, S. P., van Spronsen, R., & Hessel, E. V. S. (2020). Substitution of bisphenol A: A review of the carcinogenicity, reproductive toxicity, and endocrine disruption potential of

- alternative substances. *Critical Reviews in Toxicology*, 50(2), 128–147. <https://doi.org/10.1080/10408444.2019.1701986>
- Dodson, R. E., Nishioka, M., Standley, L. J., Perovich, L. J., Brody, J. G., & Rudel, R. A. (2012). Endocrine Disruptors and Asthma-Associated Chemicals in Consumer Products. *Environmental Health Perspectives*, 120(7), 935–943. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104052>
- Doumas, M., Rouillon, S., Venisse, N., Nadeau, C., Pierre Eugene, P., Farce, A., Chavatte, P., Dupuis, A., Migeot, V., & Carato, P. (2018). Chlorinated and brominated bisphenol A derivatives: Synthesis, characterization and determination in water samples. *Chemosphere*, 213, 434–442. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.09.061>
- Dualde, P., Pardo, O., Corpas-Burgos, F., Kuligowski, J., Gormaz, M., Vento, M., Pastor, A., & Yusà, V. (2019). Biomonitoring of bisphenols A, F, S in human milk and probabilistic risk assessment for breastfed infants. *Science of The Total Environment*, 668, 797–805. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.024>
- El Hussein, S., Muret, P., Berard, M., Makki, S., & Humbert, P. (2007). Assessment of principal parabens used in cosmetics after their passage through human epidermis-dermis layers (ex-vivo study). *Experimental Dermatology*, 16(10), 830–836. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2007.00625.x>
- El Ouazzani, H., Fortin, S., Venisse, N., Dupuis, A., Rouillon, S., Cambien, G., Gourgues, A.-S., Pierre-Eugène, P., Rabouan, S., Migeot, V., & Albouy-Llaty, M. (2021). Perinatal Environmental Health Education Intervention to Reduce Exposure to Endocrine Disruptors: The PREVED Project. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(1), 70. <https://doi.org/10.3390/ijerph19010070>
- Erlar, C., & Novak, J. (2010). Bisphenol A Exposure: Human Risk and Health Policy. *Pediatr Nurs*, 25(5), 400–407. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2009.05.006>
- Essi, M.-J., & Njoya, O. (2013). L'enquête CAP en recherche médicale. *HEALTH SCIENCES AND DISEASE*, 14(2). <https://www.hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/183>
- European Medicines Agency, S. M. H. (2011). *Guideline on bioanalytical method validation*.
- Fäys, F., Hardy, E. M., Palazzi, P., Haan, S., Beausoleil, C., & Appenzeller, B. M. R. (2021). Biomonitoring of fast-elimination endocrine disruptors – Results from a 6-month follow up on human volunteers with repeated urine and hair collection. *Science of The Total Environment*, 778, 146330. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146330>

- Générations Futures. (2017). *Seven French celebrities discover their contamination from endocrine disruptors* (9; EXPPERT Survey Number 9). <http://www.env-health.org/resources/press-releases/article/eu-s-never-ending-story-on>
- Gerona, R., Vom Saal, F. S., & Hunt, P. A. (2020). BPA: Have flawed analytical techniques compromised risk assessments? *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 8(1), 11–13. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30381-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30381-X)
- Gicquel, T., Lepage, S., & Morel, I. (2013). Apports de l'analyse des cheveux en toxicologie. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2013(454), 69–72. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(13\)72133-6](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(13)72133-6)
- Grignon, C., Venisse, N., Rouillon, S., Brunet, B., Bacle, A., Thevenot, S., Migeot, V., & Dupuis, A. (2016). Ultrasensitive determination of bisphenol A and its chlorinated derivatives in urine using a high-throughput UPLC-MS/MS method. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 408(9), 2255–2263. <https://doi.org/10.1007/s00216-015-9288-8>
- Guo, Y., Wang, L., & Kannan, K. (2014). Phthalates and parabens in personal care products from China: Concentrations and human exposure. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 66(1), 113–119. <https://doi.org/10.1007/s00244-013-9937-x>
- Hardy, E. M., Dereumeaux, C., Guldner, L., Briand, O., Vandentorren, S., Oleko, A., Zaros, C., & Appenzeller, B. M. R. (2021). Hair versus urine for the biomonitoring of pesticide exposure: Results from a pilot cohort study on pregnant women. *Environment International*, 152, 106481. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106481>
- Harkey, M. R. (1993). Anatomy and physiology of hair. *Forensic Science International*, 63(1), 9–18. [https://doi.org/10.1016/0379-0738\(93\)90255-9](https://doi.org/10.1016/0379-0738(93)90255-9)
- Harkins, D. K., & Susten, A. S. (2003). Hair analysis: Exploring the state of the science. *Environmental Health Perspectives*, 111(4), 576–578.
- Henderson, G. L. (1993). Mechanisms of drug incorporation into hair. *Forensic Science International*, 63(1), 19–29. [https://doi.org/10.1016/0379-0738\(93\)90256-A](https://doi.org/10.1016/0379-0738(93)90256-A)
- Hernández, A. F., Lozano-Paniagua, D., González-Alzaga, B., Kavvalakis, M. P., Tzatzarakis, M. N., López-Flores, I., Aguilar-Garduño, C., Caparros-Gonzalez, R. A., Tsatsakis, A. M., & Lacasaña, M. (2019). Biomonitoring of common organophosphate metabolites in hair and urine of children from an agricultural community. *Environ Int*, 131, 104997. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.104997>
- Ho, S.-M., Cheong, A., Adgent, M. A., Veevers, J., Suen, A. A., Tam, N. N. C., Leung, Y.-K., Jefferson, W. N., & Williams, C. J. (2017). Environmental factors, epigenetics, and developmental origin

- of reproductive disorders. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 68, 85–104. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.07.011>
- Hu, C., Schöttker, B., Venisse, N., Limousi, F., Saulnier, P. J., Albouy-Llaty, M., Dupuis, A., Brenner, H., Migeot, V., & Hadjadj, S. (2019). Bisphenol A, Chlorinated Derivatives of Bisphenol A and Occurrence of Myocardial Infarction in Patients with Type 2 Diabetes: Nested Case-Control Studies in Two European Cohorts. *Environmental Science & Technology*, 53(16), 9876–9883. <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b02963>
- INERIS. (2014). *Données technico-économiques sur les substances chimiques en France: Bisphénols F et S*. <http://rsde.ineris.fr/>
- Inserm. (2011). *Reproduction et environnement* (Les éditions Inserm). JOUVE. http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/expcol_2011_reproduction_Vc.pdf?sequence=1447
- International Conference on Harmonisation. (2005). *Validation of analytical procedures: Text and methodology Q2(R1)*.
- IRSN. (2021). *Barometer 2021. The perception of risk and security in France. All the charts* (IRSN Barometer.). https://barometre.irsnn.fr/wp-content/uploads/2021/06/IRSN-Barometer_2021-All-The-Charts.pdf
- Kalasinsky, K. S., Magluilo, J., & Schaefer, T. (1994). Study of Drug Distribution in Hair by Infrared Microscopy Visualization. *Journal of Analytical Toxicology*, 18(6), 337–341. <https://doi.org/10.1093/jat/18.6.337>
- Kalyvas, H., Andra, S. S., Charisiadis, P., Karaolis, C., & Makris, K. C. (2014). Influence of household cleaning practices on the magnitude and variability of urinary monochlorinated bisphenol A. *Science of The Total Environment*, 490, 254–261. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.04.072>
- Karzi, V., Tzatzarakis, M., Katsikantami, I., Stavroulaki, A., Alegakis, A., Vakonaki, E., Xezonaki, P., Sifakis, S., Rizos, A., & Tsatsakis, A. (2019). Investigating exposure to endocrine disruptors via hair analysis of pregnant women. *Environ Res*, 178, 108692. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108692>
- Kassotis, C. D., Vandenberg, L. N., Demeneix, B. A., Porta, M., Slama, R., & Trasande, L. (2020). Endocrine-disrupting chemicals: Economic, regulatory, and policy implications. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 8(8), 719–730. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30128-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30128-5)
- Katsikantami, I., Tzatzarakis, M. N., Karzi, V., Stavroulaki, A., Xezonaki, P., Vakonaki, E., Alegakis, A. K., Sifakis, S., Rizos, A. K., & Tsatsakis, A. M. (2019). Biomonitoring of bisphenols A and S and

- phthalate metabolites in hair from pregnant women in Crete. *Science of The Total Environment*, 135651. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135651>
- Kintz, P. (2006). Analytical and Practical Aspects of Drug Testing in Hair. In *Analytical and Practical Aspects of Drug Testing in Hair*. CRC Press.
- Kintz, P. (2008). Drug Testing in Hair. In A. J. Jenkins & Y. H. Caplan (Eds.), *Drug Testing in Alternate Biological Specimens* (pp. 67–81). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-318-9_4
- Kintz, P. (2012). Value of the concept of minimal detectable dosage in human hair. *Forensic Science International*, 218(1–3), 28–30. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2011.10.018>
- Kissel, J. C., Curl, C. L., Kedan, G., Lu, C., Griffith, W., Barr, D. B., Needham, L. L., & Fenske, R. A. (2005). Comparison of organophosphorus pesticide metabolite levels in single and multiple daily urine samples collected from preschool children in Washington State. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 15(2), 164–171. <https://doi.org/10.1038/sj.jea.7500384>
- Kronstrand, R., Andersson, M. C., Ahlner, J., & Larson, G. (2001). Incorporation of selegiline metabolites into hair after oral selegiline intake. *Journal of Analytical Toxicology*, 25(7), 594–601. <https://doi.org/10.1093/jat/25.7.594>
- Larabi, I. A., Abe, E., Etting, I., & Alvarez, J.-C. (2016). Dosage de naltrexone dans les cheveux: Intérêt comme marqueur de l'observance des patients au cours du traitement de l'alcoolodépendance. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 28(4), 303–310. <https://doi.org/10.1016/j.toxac.2016.06.001>
- Levasseur, J. L., Hammel, S. C., Hoffman, K., Phillips, A. L., Zhang, S., Ye, X., Calafat, A. M., Webster, T. F., & Stapleton, H. M. (2021). Young children's exposure to phenols in the home: Associations between house dust, hand wipes, silicone wristbands, and urinary biomarkers. *Environment International*, 147, 106317. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106317>
- Liao, C., & Kannan, K. (2014). A survey of alkylphenols, bisphenols, and triclosan in personal care products from China and the United States. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 67(1), 50–59. <https://doi.org/10.1007/s00244-014-0016-8>
- Louro, H., Heinälä, M., Bessems, J., Buekers, J., Vermeire, T., Woutersen, M., van Engelen, J., Borges, T., Rousselle, C., Ougier, E., Alvito, P., Martins, C., Assunção, R., Silva, M. J., Pronk, A., Schaddelee-Scholten, B., Del Carmen Gonzalez, M., de Alba, M., Castaño, A., ... Santonen, T. (2019). Human biomonitoring in health risk assessment in Europe: Current practices and

- recommendations for the future. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 222(5), 727–737. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.05.009>
- Lu, S., Yu, Y., Ren, L., Zhang, X., Liu, G., & Yu, Y. (2018). Estimation of intake and uptake of bisphenols and triclosan from personal care products by dermal contact. *Sci Total Environ*, 621, 1389–1396. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.088>
- Marie, C., Lémery, D., Vendittelli, F., & Sauvant-Rochat, M.-P. (2019). Phthalate Exposure in Pregnant Women: Risk Perception and Preventive Advice of Perinatal Health Professionals. *Maternal and Child Health Journal*, 23(3), 335–345. <https://doi.org/10.1007/s10995-018-2668-x>
- Martín, J., Santos, J. L., Aparicio, I., & Alonso, E. (2016). Analytical method for biomonitoring of endocrine-disrupting compounds (bisphenol A, parabens, perfluoroalkyl compounds and a brominated flame retardant) in human hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 945, 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.10.004>
- Martín, J., Santos, J. L., Aparicio, I., & Alonso, E. (2019). Exposure assessment to parabens, bisphenol A and perfluoroalkyl compounds in children, women and men by hair analysis. *Sci Total Environ*, 695, 133864. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.133864>
- Menard, Christophe, L., & Benmarhnia, T. (2012). *Médecins généralistes et santé environnement. Evolutions.*
- National Institutes of Health. (2004). *PubChem*. National Institutes of Health.
- Nieuwenhuijsen, M. (2003). *Exposure assessment in occupational and environmental epidemiology.*
- NORMAN. (2009). *Network of reference laboratories and related organisations for monitoring and bio-monitoring of emerging environmental pollutants.*
- OMS. (2006). *Prévenir la maladie grâce à un environnement sain. Genève, Suisse: Organisation mondiale de la santé* (p. 104).
- Ouazzani, H. E., Rouillon, S., Venisse, N., Sifer-Rivière, L., Dupuis, A., Cambien, G., Ayraud-Thevenot, S., Gourgues, A.-S., Pierre-Eugène, P., Pierre, F., Rabouan, S., Migeot, V., & Albouy-Llaty, M. (2021). Impact of perinatal environmental health education intervention on exposure to endocrine disruptors during pregnancy—PREVED study: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 22(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05813-5>
- Règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil, (2009).
- Pirard, C., & Charlier, C. (2022). Urinary levels of parabens, phthalate metabolites, bisphenol A and plasticizer alternatives in a Belgian population: Time trend or impact of an awareness

Plattard, N., Dupuis, A., Migeot, V., Haddad, S., & Venisse, N. (2021). An overview of the literature on emerging pollutants: Chlorinated derivatives of Bisphenol A (ClxBPA). *Environ Int*, 153, 106547. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106547>

POLLINIS. (2022). *Pesticide contamination among members of the European Parliament, scientists and journalists* (Pesticides & The Environement: Hair Samplings). <https://www.pollinis.org/admin/wp-content/uploads/2022/10/pesticide-contamination-among-meps-report.pdf>

Pragst, F., & Balikova, M. A. (2006). State of the art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 370(1–2), 17–49. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.02.019>

Rahman, M. S., Adegoke, E. O., & Pang, M.-G. (2021). Drivers of owning more BPA. *Journal of Hazardous Materials*, 417, 126076. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.126076>

Robin, J., Binson, G., Albouy, M., Sauvaget, A., Pierre-Eugène, P., Migeot, V., Dupuis, A., & Venisse, N. (2022). Analytical method for the biomonitoring of bisphenols and parabens by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry in human hair. *Ecotoxicol Environ Saf*, 243, 113986. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113986>

Rochester, J. R., & Bolden, A. L. (2015). Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environmental Health Perspectives*, 123(7), 643–650. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408989>

Rodríguez-Gómez, R., Martín, J., Zafra-Gómez, A., Alonso, E., Vílchez, J. L., & Navalón, A. (2017). Biomonitoring of 21 endocrine disrupting chemicals in human hair samples using ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Chemosphere*, 168, 676–684. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.11.008>

Rosenstock, I. M. (1966). Why people use health services. *The Milbank Memorial Fund Quarterly*, 44(3), Suppl:94-127.

Rothe, M., Pragst, F., Thor, S., & Hunger, J. (1997). Effect of pigmentation on the drug deposition in hair of grey-haired subjects. *Forensic Science International*, 84(1), 53–60. [https://doi.org/10.1016/S0379-0738\(96\)02048-8](https://doi.org/10.1016/S0379-0738(96)02048-8)

Schmälzle, R., Renner, B., & Schupp, H. T. (2017). *Health Risk Perception and Risk Communication*. <https://kops.uni-konstanz.de/handle/123456789/41178>

- Schramm, K.-W. (2008). Hair-biomonitoring of organic pollutants. *Chemosphere*, 72(8), 1103–1111. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.04.017>
- Schug, T. T., Janesick, A., Blumberg, B., & Heindel, J. J. (2011). Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 127(3), 204–215. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.08.007>
- Siddiqi, M. A., Laessig, R. H., & Reed, K. D. (2003). Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs): New pollutants-old diseases. *Clinical Medicine & Research*, 1(4), 281–290. <https://doi.org/10.3121/cmr.1.4.281>
- Slovic, P., Fischhoff, B., & Lichtenstein, S. (1980). Facts and Fears: Understanding Perceived Risk. In R. C. Schwing & W. A. Albers (Eds.), *Societal Risk Assessment: How Safe is Safe Enough?* (pp. 181–216). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-0445-4_9
- Slovic, P., Fischhoff, B., & Lichtenstein, S. (1985). Characterizing Perceived Risk. *ERN: Uncertainty & Risk Modeling (Topic)*. <https://www.semanticscholar.org/paper/Characterizing-Perceived-Risk-Slovic-Fischhoff/a5d5a1b15639781db3e7b1910a4ef8e76f7b3582>
- Soni, M. G., Carabin, I. G., & Burdock, G. A. (2005). Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food and Chemical Toxicology*, 43(7), 985–1015. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.01.020>
- Sunyach, C., Antonelli, B., Tardieu, S., Marcot, M., Perrin, J., & Bretelle, F. (2018). Environmental Health in Perinatal and Early Childhood: Awareness, Representation, Knowledge and Practice of Southern France Perinatal Health Professionals. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(10), E2259. <https://doi.org/10.3390/ijerph15102259>
- Sutton, P. M., Giudice, L. C., & Woodruff, T. J. (2016). Moving from awareness to action on preventing patient exposure to toxic environmental chemicals. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(5), 555–558. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.03.029>
- Thakare, R., Chhonker, Y. S., Gautam, N., Alamoudi, J. A., & Alnouti, Y. (2016). Quantitative analysis of endogenous compounds. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 128, 426–437. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.06.017>
- Usman, A., Ikhlas, S., & Ahmad, M. (2019). Occurrence, toxicity and endocrine disrupting potential of Bisphenol-B and Bisphenol-F: A mini-review. *Toxicology Letters*, 312, 222–227. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.05.018>
- Vandenberg, L. N., Hauser, R., Marcus, M., Olea, N., & Welshons, W. V. (2007). Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 24(2), 139–177. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.07.010>

- Vandenberg, L. N., Maffini, M. V., Sonnenschein, C., Rubin, B. S., & Soto, A. M. (2009). Bisphenol-A and the Great Divide: A Review of Controversies in the Field of Endocrine Disruption. *Endocrine Reviews*, 30(1), 75–95. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0021>
- Venisse, N., Cambien, G., Robin, J., Rouillon, S., Nadeau, C., Charles, T., Rabouan, S., Migeot, V., & Dupuis, A. (2019). Development and validation of an LC-MS/MS method for the simultaneous determination of bisphenol A and its chlorinated derivatives in adipose tissue. *Talanta*, 204, 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.05.103>
- von Goetz, N., Wormuth, M., Scheringer, M., & Hungerbühler, K. (2010). Bisphenol a: How the most relevant exposure sources contribute to total consumer exposure. *Risk Analysis: An Official Publication of the Society for Risk Analysis*, 30(3), 473–487. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2009.01345.x>
- Whitehead, M., & Dahlgren, G. (1991). *Policies and strategies to promote social equity in health. Background document to WHO - Strategy paper for Europe. Institute for Future Studies, Stockholm*. 69.
- WHO. (1994). *Regional Office for Europe & European Conference on Environment and Health (2nd). Helsinki, Finland: World Health Organization* (EUR/ICP/CEH 212; p. 11). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/197627>
- WHO. (2006). *Preventing disease through healthy environments: Towards an estimate of the environmental burden of disease. Geneva, Switzerland: World Health Organization* (p. 104).
- Wojtkiewicz, J., Tzatzarakis, M., Vakonaki, E., Makowska, K., & Gonkowski, S. (2021). Evaluation of human exposure to parabens in north eastern Poland through hair sample analysis. *Scientific Reports*, 11(1), 23673. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03152-8>
- Yin, S., Been, F., Liu, W., & Covaci, A. (2019). Hair as an alternative matrix to monitor human exposure to plasticizers – Development of a liquid chromatography—Tandem mass spectrometry method. *Journal of Chromatography B*, 1104, 94–101. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2018.09.031>
- Yu, H., Jang, W.-J., Jang, J.-H., Park, B., Seo, Y. H., Jeong, C.-H., & Lee, S. (2017). Role of hair pigmentation in drug incorporation into hair. *Forensic Science International*, 281, 171–175. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2017.11.004>
- Zhang, H., Chai, Z., & Sun, H. (2007). Human hair as a potential biomonitor for assessing persistent organic pollutants. *Environment International*, 33(5), 685–693. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2007.02.003>

Zhong, Q., Peng, M., He, J., Yang, W., & Huang, F. (2020). Association of prenatal exposure to phenols and parabens with birth size: A systematic review and meta-analysis. *Science of The Total Environment*, 703, 134720. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134720>

Annexes

Table A.1.: Daily lifestyle characteristics of participants

Characteristics		n = 18	Percent (%)
Water consumption			
	Bottled water	9	50
	Filtrated water	2	11
	Tap water	12	67
Consumption of canned foods			
	No	8	44
	Yes	10	56
Consumption of canned beverages			
	No	15	83
	Yes	3	17
Consumption of ready-made meals			
	No	11	61
	Yes	7	39
Plastic food containers			
	No	10	56
	Yes	8	44
Microwave oven use			
	No	2	11
	Yes	16	89
Shower frequency			
	Once or more per day	13	72
	Less than once per day	3	17
	Missing data	2	11

Use of shampoo			
	No	0	0.0
	Yes	18	100
Shampoo frequency			
	Once or more per day	3	17
	Less than once per day	15	83
Use of a shower gel			
	No	2	11
	Yes	16	89
Shower gel frequency			
	Once or more per day	11	61
	Less than once per day	5	28
	Not concerned	2	11
Use of deodorants			
	No	4	22
	Yes	12	67
	Missing data	2	11
Use of body or face creams			
	No	3	17
	Yes	15	83
Use of make-up			
	No	9	50
	Yes	8	44
	Missing data	1	5.6
Hair coloration			
	No	12	67
	Yes	4	22
	Missing data	2	11
Other personal care products			
	No	10	56

	Yes	8	44
Dental care			
	No	13	72
	Yes	5	28
Sport activities			
	No	7	39
	Yes	10	56
	Missing data	1	5.6
Swimming practice			
	No	10	56
	Yes	7	39
	Missing data	1	5.6
Use of bleached-based cleaning products			
	No	8	44
	Yes	9	50
	Missing data	1	5.6

Table A.2.: Associations between determinants and quantification or detection frequencies of BPA or ClxBPA determined in urine samples of the 18 hospital professionals

		n	BPA Quantified (%)	p-value	MCBPA Detected (%)	p-value	DCBPA Detected (%)	p-value	TCBPA Detected (%)	p-value	TTCBPA Detected (%)	p-value
Gender												
	Female	12	33.3	0.61	66.7	1	58.3	1	25.0	0.51	58.3	1
	Male	6	16.7		66.7		66.7		0.00		50.0	
Age - Classes												
	30 – 49 years	10	30.0	1	70.0	0.34	70.0	0.63	20.0	1	60.0	1
	50 – 69 years	8	25.0		62.5		50.0		12.5		50.0	
BMI - Categories												
	Underweight – Recommended weight	11	36.4	1	72.7	0.30	72.7	0.30	9.10	1	45.5	1
	Overweight – Obese	5	20.0		40.0		40.0		20.0		60.0	
Water consumption												
Bottled water	No	9	33.3	1	44.4	0.13	66.7	1	11.1	1	66.7	0.64
	Yes	9	22.2		88.9		55.9		22.2		44.4	
Filtrated water	No	16	25.0	1	62.5	1	56.3	0.50	18.8	1	62.5	0.18
	Yes	2	50.0		100		100		0.00		0.00	
Tap water	No	6	16.7	0.61	100	0.053	50.0	0.63	33.3	1	50.0	1
	Yes	12	33.3		50.0		66.7		8.33		58.3	
Consumption of can foods												
	No	8	0.00	0.036	50.0	0.32	50.0	0.63	25.0	0.56	62.5	66.6
	Yes	10	50.0		80.0		70.0		10.0		50.0	
Consumption of cans												
	No	15	26.7	1	66.7	1	66.7	0.53	20.0	1	46.7	0.22
	Yes	3	33.3		66.7		33.3		0.00		100	

Consumption of ready-made meals												
	No	11	18.2	0.33	63.6	1	63.6	1	18.2	1	54.5	1
	Yes	7	42.9		71.4		57.1		14.3		57.1	
Use of a microwave												
	No	2	0.00	1	0.00	0.10	100	0.14	0.00	1	100	0.48
	Yes	16	31.3		75.0		68.8		18.8		50.0	
Plastic food containers												
	No	10	30.0	1	60.0	0.64	70.0	0.63	20.0	1	50.0	0.66
	Yes	8	25.0		75.0		50.0		12.5		62.5	
Shower frequency												
	1 time or more per day	13	38.5	0.51	76.9	0.036	76.9	0.036	7.69	1	38.5	0.20
	Less than 1 time per day	3	0.00		0.00		0.00		33.3		100	
Shampoo frequency												
	1 time or more per day	3	33.3	1	100	0.51	66.7	1	0.00	1	33.3	0.56
	Less than 1 time per day	15	26.7		60.0		60.0		20.0		60.0	
Use of a shower gel												
	No	2	50.0	0.49	50.0	1	100	1	0.00	1	50.0	1
	Yes	16	25.0		68.8		56.3		18.8		56.3	
Shower gel frequency												
	1 time or more per day	11	33.3	0.55	72.7	1	54.5	1	18.2	1	54.5	1
	Less than 1 time per day	5	40.0		60.0		60.0		20.0		60.0	
Dental care												
	No	13	15.4	0.099	53.8	0.11	46.2	0.10	23.1	1	69.2	0.12
	Yes	5	60.0		100		100		0.00		20.0	

Use of deodorant												
	No	4	50.0	0.55	75.0	1	75.0	1	0.00	1	25.0	0.57
	Yes	12	25.0		58.3		58.3		16.7		58.3	
Use of body or face cream												
	No	3	0.00	0.52	33.3	0.25	33.3	0.53	0.00	1	0.00	0.22
	Yes	15	33.3		73.3		66.7		20.0		46.7	
Use of make-up												
	No	9	33.3	1	55.6	0.62	55.6	1	0.00	1	55.6	1
	Yes	8	25.0		75.0		62.5		25.0		50.0	
Hair coloration												
	No	12	25.0	1	58.3	1	50.0	0.58	8.33	1	58.3	1
	Yes	4	25.0		75.0		75.0		25.0		50.0	
Other personal care products												
	No	10	10.0	0.12	50.0	0.15	50.0	0.37	20.0	1	80.0	0.054
	Yes	8	50.0		87.5		75.0		12.5		25.0	
Sport activities												
	No	7	28.6	1	42.9	0.16	42.9	0.35	14.3	1	71.4	0.33
	Yes	10	20.0		80.0		70.0		20.0		40.0	
Swimming pool practice												
	No	10	10.0	0.25	60.0	1	50.0	0.62	10.0	1	60.0	0.64
	Yes	7	42.9		71.4		71.4		28.6		42.9	
Use of bleach-based cleaning products												
	No	9	88.9	0.029	44.4	0.13	44.4	0.33	22.2	1	66.7	0.35
	Yes	8	50.0		87.5		75.0		12.5		37.5	

Table A.3.: Associations between determinants and MePB mean urinary concentrations or quantification frequencies of PrPB and BuPB determined in urine samples of the 18 hospital professionals

		n	MePB MC (ng/mL)	p-value	PrPB Detected(%)	p-value	BuPB Detected(%)	p-value
Gender								
	Female	12	0.35	0.35	66.7	0.61	33.3	0.63
	Male	6	0.69		83.3		50.0	
Age - Classes								
	30 – 49 years	10	0.36	0.4	80.0	0.61	20.0	0.61
	50 – 69 years	8	0.59		71.4		62.5	
BMI - Categories								
	Underweight – Recommended weight	11	0.38	0.29	72.7	1	27.2	0.29
	Overweight – Obese	5	0.31		80.0		60.0	
Water consumption								
Bottled water	No	9	0.37	0.43	66.7	1	55.6	0.33
	Yes	9	0.56		77.8		22.2	
Filtrated water	No	16	0.48	0.75	68.8	1	37.5	1
	Yes	2	0.36		100		50.0	
Tap water	No	6	0.66	0.42	83.3	0.61	33.3	1
	Yes	12	0.37		66.7		41.7	
Consumption of can foods								
	No	8	50.0	1	87.5	0.31	37.5	1
	Yes	10	50.0		60.0		40.0	
Consumption of cans								
	No	15	46.7	1	80.0	0.17	46.7	0.25
	Yes	3	66.7		33.3		0.00	
Consumption of ready-made meals								
	No	11	0.35	0.36	81.8	0.33	45.5	0.64
	Yes	7	0.63		57.1		28.6	

Use of a microwave								
	No	2	0.51	0.69	100	1	50.0	1
	Yes	16	0.46		68.8		37.5	
Plastic food containers								
	No	10	0.33	0.26	70.0	1	60.0	0.066
	Yes	8	0.63		75.0		12.5	
Shower frequency								
	1 time or more per day	13	0.36	0.84	76.9	1	30.8	0.52
	Less than 1 time per day	3	0.37		66.7		66.7	
Shampoo frequency								
	1 time or more per day	3	1.03	0.39	66.7	1	66.7	0.53
	Less than 1 time per day	15	0.35		73.3		33.3	
Use of a shower gel								
	No	2	0.35	0.73	50.0	0.49	50.0	1
	Yes	16	0.48		75.0		37.5	
Shower gel frequency								
	1 time or more per day	11	0.56	0.20	81.8	0.55	36.4	1
	Less than 1 time per day	5	0.30		60.0		40.0	
Use of deodorant								
	No	4	0.31	0.37	75.0	1	50.0	0.60
	Yes	12	0.38		75.0		33.3	
Use of body or face cream								
	No	3	1.06	0.37	66.7	1	33.3	1

	Yes	15	0.34		73.3		40.0	
Use of make-up								
	No	9	0.60	0.27	77.8	0.62	44.4	0.62
	Yes	8	0.33		62.5		25.0	
Hair coloration								
	No	12	0.51	0.76	75.0	1	41.7	1
	Yes	4	0.45		75.0		25.0	
Other personal care products								
	No	10	0.61	0.12	90.0	0.12	30.0	0.63
	Yes	8	0.28		50.0		50.0	
Dental care								
	No	13	0.52	0.25	84.6	0.10	46.2	0.60
	Yes	5	0.33		40.0		20.0	
Sport activities								
	No	7	0.43	0.73	85.7	0.60	28.6	0.62
	Yes	10	0.50		70.0		50.0	
Swimming pool practice								
	No	10	0.57	0.27	90.0	0.25	40.0	1
	Yes	7	0.33		57.1		42.9	
Use of bleach-based cleaning products								
	No	8	0.38	0.45	88.9	0.29	33.3	0.64
	Yes	9	0.58		57.1		50.0	

Abbreviations: MC, mean concentration.

Table A.4.: Associations between determinants and bisphenol mean hair concentrations (BPA, BPF and BPS) determined in hair samples of the 18 hospital professionals

		n	BPA MC (ng/g)	p-value	BPF MC (ng/g)	p-value	BPS MC (ng/g)	p-value
Gender								
	Female	12	8.07	0.94	0.39	0.34	6.98	0.35
	Male	6	7.56		0.98		23.8	
Age - Classes								
	30 – 49 years	10	4.70	0.30	0.42	0.40	7.63	0.39
	50 – 69 years	8	11.9		0.80		18.8	
BMI - Categories								
	Underweight – Recommended weight	11	9.87	0.44	0.44	0.43	5.50	0.27
	Overweight – Obese	5	5.84		1.01		29.7	
Water consumption								
Bottled water	No	9	6.29	0.60	0.74	0.46	16.8	0.47
	Yes	9	9.51		0.44		8.41	
Filtrated water	No	16	5.46	1	0.43	0.56	6.19	0.50
	Yes	2	27.4		1.85		54.1	
Tap water	No	6	11.0	0.60	0.82	0.56	22.4	0.41
	Yes	12	6.34		0.47		7.70	
Consumption of can foods								
	No	8	13.0	0.18	0.51	0.70	7.23	0.35
	Yes	10	3.86		0.65		16.9	
Consumption of cans								
	No	15	8.38	0.73	0.65	0.51	13.5	0.72
	Yes	3	5.53		0.29		8.04	
Consumption of ready-made meals								
	No	11	11.3	0.082	0.73	0.27	16.8	0.25
	Yes	7	2.54		0.36		5.97	

Use of a microwave								
	No	2	1.58	0.043	0.18	0.47	1.95	0.069
	Yes	16	8.69		0.64		13.9	
Plastic food containers								
	No	10	5.63	0.40	0.54	0.66	6.15	0.27
	Yes	8	10.7		0.76		20.7	
Shower frequency								
	1 time or more per day	13	9.76	0.48	0.70	0.12	15.0	0.20
	Less than 1 time per day	3	3.63		0.25		4.39	
Shampoo frequency								
	1 time or more per day	3	9.38	0.83	0.73	0.74	5.70	0.24
	Less than 1 time per day	15	7.61		0.56		13.1	
Use of a shower gel								
	No	2	3.31	0.14	0.20	0.057	7.13	0.086
	Yes	16	8.48		0.64		13.3	
Shower gel frequency								
	1 time or more per day	11	9.00	0.75	0.47	0.46	5.67	0.26
	Less than 1 time per day	5	7.32		1.00		30.0	
Dental care								
	No	13	4.78	0.08	0.65	0.45	13.2	0.80
	Yes	5	16.0		0.42		11.03	
Use of deodorant								
	No	4	4.73	0.31	1.27	0.34	32.9	0.35
	Yes	12	9.91		0.40		6.45	

Use of body or face cream								
	No	3	2.04	0.068	0.13	0.028	2.80	0.094
	Yes	15			0.68		14.6	
Use of make-up								
	No	9	3.80	0.18	0.67	0.68	18.3	0.28
	Yes	8	13.0		0.49		5.75	
Hair coloration								
	No	12	6.77	0.62	0.71	0.066	15.4	0.27
	Yes	4	13.8		0.13		5.79	
Other personal care products								
	No	10	3.36	0.13	0.31	0.17	7.46	0.38
	Yes	8	13.6		0.13		5.79	
Sport activities								
	No	7	2.07	0.086	0.37	0.28	4.38	0.18
	Yes	10	11.6		0.77		18.4	
Swimming pool practice								
	No	10	6.26	0.60	0.49	0.58	7.70	0.43
	Yes	7	9.73		0.77		19.7	
Use of bleach-based cleaning products								
	No	8	6.52	0.70	0.40	0.33	6.35	0.43
	Yes	9	8.99		0.83		19.7	

Abbreviations: MC, mean concentration.

Table A.5.: Associations between determinants and detection frequencies of ClxBPA determined in hair samples of the 18 hospital professionals

			MCBPA		DCBPA		TCBPA		TTCBPA	
		n	Detected or quantified (%)	p-value	Detected or quantified (%)	p-value	Detected or quantified (%)	p-value	Detected or quantified (%)	p-value
Gender										
	Female	12	58.3	1	25.0	0.34	25.0	0.043	58.3	0.60
	Male	6	33.3		50.0		83.3		83.3	
Age - Classes										
	30 – 49 years	10	40	0.066	10.0	0.043	20.0	0.054	60.0	0.64
	50 – 69 years	8	87.5		62.5		75.0		75.0	
BMI - Categories										
	Underweight – Recommended weight	11	45.5	0.093	18.2	0.036	27.3	0.11	63.6	0.24
	Overweight – Obese	5	100		80.0		80.0		100	
Water consumption										
Bottled water	No	9	66.7	1	44.4	0.62	66.7	0.15	88.9	0.13
	Yes	9	55.6		22.2		22.2		44.4	
Filtrated water	No	16	56.3	0.63	31.3	1	43.8	1	68.8	1
	Yes	2	100		50.0		50.0		50.0	
Tap water	No	6	50.0	0.63	16.7	0.60	33.3	0.64	33.3	0.11
	Yes	12	66.7		41.7		50.0		83.3	
Consumption of can foods										
	No	8	62.5	1	37.5	1	25.0	0.31	62.5	1
	Yes	10	60.0		30.0		60.0		70.0	
Consumption of cans										
	No	15	60.0	1	33.3	1	40.0	0.56	66.7	1
	Yes	3	66.7		66.7		66.7		66.7	

Consumption of ready-made meals										
	No	11	72.7	0.33	36.4	1	54.5	1	72.7	0.63
	Yes	7	42.9		28.6		28.6		57.1	
Use of a microwave										
	No	2	50.0	1	0.00	0.53	50.0	1	50.0	1
	Yes	16	62.5		37.5		43.8		68.8	
Plastic food containers										
	No	10	60.0	0.91	30.0	1	40.0	1	80.0	0.32
	Yes	8	50.0		37.5		50.0		50.0	
Shower frequency										
	1 time or more per day	13	61.5	1	38.5	1	38.5	0.55	76.9	1
	Less than 1 time per day	3	66.7		33.3		66.7		66.7	
Shampoo frequency										
	1 time or more per day	3	66.7	1	33.3	1	66.7	0.56	66.7	1
	Less than 1 time per day	15	60.0		33.3		40.0		66.7	
Use of a shower gel										
	No	2	50.0	1	50.0	1	50.0	1	100	0.53
	Yes	16	62.5		31.3		43.8		62.5	
Shower gel frequency										
	1 time or more per day	11	54.5	0.59	18.2	0.24	27.3	0.11	54.5	0.59
	Less than 1 time per day	5	80.0		60.0		80.0		80.0	
Dental care										
	No	13	61.5	1	30.8	1	38.5	0.61	69.2	1
	Yes	5	66.7		40.0		60.0		60.0	

Use of deodorant										
	No	4	75.0	1	50.0	0.60	75.0	0.26	75.0	1
	Yes	12	58.3		33.3		33.3		75.0	
Use of body or face cream										
	No	3	33.3	0.53	0.00	0.51	66.7	0.56	66.7	1
	Yes	15	66.7		40.0		40.0		66.7	
Use of make-up										
	No	9	66.7	0.84	44.4	0.62	55.6	0.79	77.8	0.62
	Yes	8	50.0		25.0		37.5		62.5	
Hair coloration										
	No	12	66.7	0.60	41.7	1	58.3	0.57	83.3	0.24
	Yes	4	50.0		25.0		25.0		50.0	
Other personal care products										
	No	10	50.0	0.55	20.0	0.32	30.0	0.37	60.0	0.64
	Yes	8	75.0		50.0		62.5		75.0	
Sport activities										
	No	7	42.9	0.35	14.3	0.30	14.3	0.15	57.1	0.64
	Yes	10	75.0		50.0		60.0		70.0	
Swimming pool practice										
	No	10	60.0	1	30.0	0.64	40.0	1	70.0	0.64
	Yes	7	57.1		42.9		42.9		57.1	
Use of bleach-based cleaning products										
	No	8	44.4	0.43	33.3	1	44.4	1	77.8	0.33
	Yes	9	75.0		37.5		37.5		50.0	

Table A.6.: Associations between determinants and paraben mean hair concentrations (MePB, EtPB, PrPB and BuPB) determined in hair samples of the 18 hospital professionals

			MePB		EtPB		PrPB		BuPB	
		n	MC (ng/g)	p-value	MC (ng/g)	p-value	MC (ng/g)	p-value	MC (ng/g)	p-value
Gender										
	Female	12	142	0.034	64.7	0.35	158	0.061	2.91	0.053
	Male	6	7.74		2.87		4.99		0.34	
Age - Classes										
	30 – 49 years	10	79.4	0.62	1.87	0.35	115	0.88	2.35	0.70
	50 – 69 years	8	120		96.9		97.7		1.68	
BMI - Categories										
	Underweight – Recommended weight	11	97.5	0.81	71.1	0.33	144	0.096	2.16	0.076
	Overweight – Obese	5	131		0.45		1.23		0.27	
Water consumption										
Bottled water	No	9	132	0.41	2.30	0.35	89.6	0.74	1.55	0.56
	Yes	9	63.6		85.9		125		2.55	
Filtrated water	No	16	99.0	0.92	2.24	0.50	73.4	0.57	2.19	0.66
	Yes	2	85.9		379		376		0.98	
Tap water	No	6	34.6	0.15	128	0.36	182	0.31	2.52	0.71
	Yes	12	129		2.11		69.4		1.82	
Consumption of can foods										
	No	8	132	0.45	98.1	0.34	172.8	0.26	2.07	0.99
	Yes	10	69.9		0.91		54.5		2.04	
Consumption of cans										
	No	15	103	0.77	52.7	0.32	94.6	0.60	2.37	0.41
	Yes	3	70.0		0.77		169		0.46	

Consumption of ready-made meals										
	No	11	114	0.62	71.6	0.33	172	0.061	1.68	0.60
	Yes	7	71.9		0.79		5.54		2.63	
Use of a microwave										
	No	2	85.2	0.92	0.88	0.32	131	0.87	0.88	0.63
	Yes	16	99.2		49.5		104		1.57	
Plastic food containers										
	No	10	120	0.50	3.15	0.36	40.6	0.20	3.13	0.13
	Yes	8	69.2		95.3		190		0.71	
Shower frequency										
	1 time or more per day	13	70.0	0.40	60.2	0.33	102	0.93	1.78	0.23
	Less than 1 time per day	3	273		0.79		88.4		0.67	
Shampoo frequency										
	1 time or more per day	3	121	0.80	6.19	0.38	15.3	0.092	2.68	0.75
	Less than 1 time per day	15	93.0		51.7		125		1.93	
Use of a shower gel										
	No	2	67.8	0.80	0.23	0.31	5.61	0.063	4.88	0.24
	Yes	16	101		49.6		77.6		1.70	
Shower gel frequency										
	1 time or more per day	11	54.0	0.28	71.7	0.33	104	0.70	2.20	0.19
	Less than 1 time per day	5	205.5		0.84		154		0.60	
Dental care										
	No	13	95.1	0.89	2.48	0.39	50.9	0.27	1.81	0.66
	Yes	5	104		152		253		2.67	

Use of deodorant										
	No	4	7.55	0.035	0.62	0.33	1.05	0.096	0.36	0.098
	Yes	12	141		65.2		132		1.97	
Use of body or face cream										
	No	3	7.58	0.036	0.44	0.32	2.84	0.056	0.27	0.047
	Yes	15	116		52.8		128		2.41	
Use of make-up										
	No	9	72.5	0.48	0.70	0.34	33.4	0.27	2.14	0.28
	Yes	8	135		97.3		161		0.74	
Hair coloration										
	No	12	118	0.67	2.09	0.39	69.0	0.57	1.03	0.42
	Yes	4	72.6		189.7		190		3.1	
Other personal care products										
	No	10	56.3	0.26	1.59	0.34	63.7	0.57	2.22	0.83
	Yes	8	149		97.2		161		1.84	
Sport activities										
	No	7	76.8	0.78	1.02	0.33	41.7	0.43	1.49	0.57
	Yes	10	101		78.4		113		2.54	
Swimming pool practice										
	No	10	58.6	0.43	3.09	0.37	65.6	0.71	2.25	0.85
	Yes	7	138		109		109		1.90	
Use of bleach-based cleaning products										
	No	8	96.3	0.90	2.28	0.35	33.1	0.32	0.52	0.088
	Yes	9	85.4		96.4		140		3.89	

Abbreviations: MC, mean concentration.

Résumé

En 2021, les pouvoirs publics français ont lancé le 4^{ème} Plan National Santé-Environnement (PNSE) pour la prévention des risques sanitaires liés à l'environnement, notamment axé sur la sensibilisation des professionnels de santé et, plus généralement, des établissements de santé. Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des facteurs environnementaux associés à de nombreux effets néfastes sur la santé tels que les troubles de la reproduction, les troubles métaboliques (diabète, obésité) ou encore les cancers. L'objectif de cette étude était de mener une campagne de sensibilisation auprès des professionnels d'un centre hospitalier, sur les risques liés aux PE. Pour mener à bien cette étude, les professionnels de l'hôpital ont été directement impliqués puisqu'un prélèvement d'échantillons d'urine et de cheveux a été réalisé afin de déterminer leurs niveaux d'exposition à deux familles de PE : les bisphénols (bisphénols A, F, S et dérivés chlorés du bisphénol A) et les parabènes (méthylparabène, éthylparabène, propylparabène, butylparabène). Les analyses ont été effectuées par des méthodes de dosage validées de chromatographie liquide couplée à de la spectrométrie de masse en tandem permettant la détermination simultanée des bisphénols et des parabènes. Un questionnaire sur les habitudes de vie a également été distribué afin d'évaluer les relations avec les profils d'exposition. Au total, dix-neuf professionnels ont été recrutés. Dans les échantillons d'urine, le bisphénol A présentait un taux de détection de 95 % et les dérivés chlorés du bisphénol A des taux compris entre 16 % et 63 %. Les parabènes présentaient des niveaux de détection compris entre 37 % et 100 % pour lesquels le méthylparabène a été quantifié à une concentration moyenne de $0,45 \pm 0,46$ ng/mL. Dans les échantillons de cheveux, les bisphénols A, F et S ont présenté des niveaux de détection compris entre 95 % et 100 %, les dérivés chlorés du bisphénol A entre 37 % et 68 % et les parabènes de 100 %. Cette campagne de sensibilisation pourrait encourager les professionnels de santé, et plus largement les établissements de santé, à adopter une politique de réduction de l'exposition aux PE de leurs professionnels, mais aussi de leurs patients. En sensibilisant tout particulièrement les professionnels de santé, ces derniers pourraient alors sensibiliser leurs propres patients sur les problématiques liées aux PE. Pour aller plus loin dans l'interprétation de nos résultats, il serait intéressant de réaliser une étude multicentrique pour affiner les résultats obtenus et établir une dynamique de prévention des risques liés aux PE, et plus généralement liés à l'environnement, dans notre système de santé.

Mots-clés : campagne de sensibilisation, perturbateurs endocriniens, cheveux, urine.

Serment



Faculté de Médecine et Pharmacie

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession.

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens.

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

Résumé

En 2021, les pouvoirs publics français ont lancé le 4^{ème} Plan National Santé-Environnement (PNSE) pour la prévention des risques sanitaires liés à l'environnement, notamment axé sur la sensibilisation des professionnels de santé et, plus généralement, des établissements de santé. Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des facteurs environnementaux associés à de nombreux effets néfastes sur la santé tels que les troubles de la reproduction, les troubles métaboliques (diabète, obésité) ou encore les cancers. L'objectif de cette étude était de mener une campagne de sensibilisation auprès des professionnels d'un centre hospitalier, sur les risques liés aux PE. Pour mener à bien cette étude, les professionnels de l'hôpital ont été directement impliqués puisqu'un prélèvement d'échantillons d'urine et de cheveux a été réalisé afin de déterminer leurs niveaux d'exposition à deux familles de PE : les bisphénols (bisphénols A, F, S et dérivés chlorés du bisphénol A) et les parabènes (méthylparabène, éthylparabène, propylparabène, butylparabène). Les analyses ont été effectuées par des méthodes de dosage validées de chromatographie liquide couplée à de la spectrométrie de masse en tandem permettant la détermination simultanée des bisphénols et des parabènes. Un questionnaire sur les habitudes de vie a également été distribué afin d'évaluer les relations avec les profils d'exposition. Au total, dix-neuf professionnels ont été recrutés. Dans les échantillons d'urine, le bisphénol A présentait un taux de détection de 95 % et les dérivés chlorés du bisphénol A des taux compris entre 16 % et 63 %. Les parabènes présentaient des niveaux de détection compris entre 37 % et 100 % pour lesquels le méthylparabène a été quantifié à une concentration moyenne de $0,45 \pm 0,46$ ng/mL. Dans les échantillons de cheveux, les bisphénols A, F et S ont présenté des niveaux de détection compris entre 95 % et 100 %, les dérivés chlorés du bisphénol A entre 37 % et 68 % et les parabènes de 100 %. Cette campagne de sensibilisation pourrait encourager les professionnels de santé, et plus largement les établissements de santé, à adopter une politique de réduction de l'exposition aux PE de leurs professionnels, mais aussi de leurs patients. En sensibilisant tout particulièrement les professionnels de santé, ces derniers pourraient alors sensibiliser leurs propres patients sur les problématiques liées aux PE. Pour aller plus loin dans l'interprétation de nos résultats, il serait intéressant de réaliser une étude multicentrique pour affiner les résultats obtenus et établir une dynamique de prévention des risques liés aux PE, et plus généralement liés à l'environnement, dans notre système de santé.

Mots-clés : campagne de sensibilisation, perturbateurs endocriniens, cheveux, urine.