

# Exposition humaine aux perturbateurs endocriniens par inhalation: caractérisation de la contamination de l'air intérieur par analyses chimiques et biologiques in vitro

Stéphanie Laborie

#### ► To cite this version:

Stéphanie Laborie. Exposition humaine aux perturbateurs endocriniens par inhalation : caractérisation de la contamination de l'air intérieur par analyses chimiques et biologiques in vitro. Santé. École pratique des hautes études - EPHE PARIS, 2015. Français. NNT : 2015EPHE3059 . tel-02099667

# HAL Id: tel-02099667 https://theses.hal.science/tel-02099667

Submitted on 15 Apr 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers. L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Mention « Systèmes intégrés, environnement, biodiversité »

École doctorale de l'École Pratique des Hautes Études UMR 7619 METIS / Laboratoire Hydrologie et Environnement

# **Exposition Humaine aux perturbateurs endocriniens par inhalation**

Caractérisation de la contamination de l'air intérieur par analyses chimiques et biologiques *in vitro* 

Par Stéphanie Laborie

Thèse de doctorat spécialité Chimie, Environnement et Santé

Sous la direction de M. Marc CHEVREUIL, Directeur d'études

Soutenue le 27 Novembre 2015

Devant un jury composé de :

Mme Armelle BAEZA	Professeur, UMR 8251, Université Paris Diderot	Rapporteur
M. Luiz Felippe DE ALENCASTRO	Maitre d'enseignement et de recherche, CEL, EPFL	Rapporteur
Mme Barbara LEBOT	Professeur, UMR 1085, EHESP	Examinatrice
Mme Corinne MANDIN	Chef de division, Centre Scientifique et Technique du Bâtiment	Examinatrice
Mme Elodie MOREAU-GUIGON	Maitre de conférences, UMR 7619, EPHE	Invitée
M. Marc CHEVREUIL	Directeur d'étude, UMR 7619, EPHE	Directeur de thèse
Mme Lucie OZIOL	Maitre de conférences, UMR 8079, Université Paris-Sud	Encadrante



CC ( Second stress of the seco

#### Remerciements

Je tiens à remercier Madame **Armelle BAEZA** et Monsieur **Luiz Felippe De Alencastro** qui ont accepté de juger ce travail en tant que rapporteurs et Mesdames **Barbara Lebot** et **Corinne Mandin** pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse en qualité d'examinatrices et pour l'intérêt qu'elles ont porté à mes travaux. Je souhaite remercier mes encadrants de thèse : **Marc Chevreuil** et **Lucie Oziol**, pour m'avoir fait confiance pour mener à bien ce projet pendant ces trois années. Je remercie également la Région Ile-de-France pour avoir financé ce doctorat.

Au cours de ces trois années, j'ai eu la chance d'être très bien entourée, aussi bien sur le plan scientifique que personnel, par de nouvelles connaissances ou par des ami(e)s de longue date.

Je tiens à remercier....

...toute l'équipe du Laboratoire Hydrologie et Environnement de l'UMR METIS : **Fabrice** pour ta disponibilité, les longues conversations scientifiques quand cela ne voulait pas fonctionner et surtout les nombreux trajets en voiture (Chatenay, Orsay, INERIS...) on a bien bougé ! **Annie** pour ta gentillesse, ton aide incroyable tout au long de cette thèse, ton écoute et toutes les discussions que l'on a pu avoir au labo quand on était en attente. **Catherine** pour ta disponibilité, ton intérêt pour mes travaux et tes nombreuses questions, pour les discussions également. **Elodie**, **Marie-Jeanne**, **Martine**, **Hélène**, **Aurélie** (c'est définitivement une équipe de filles) pour avoir su m'écouter et vous rendre disponibles pour m'apporter un regard nouveau sur mes travaux quand j'en avais besoin, pour les corrections et relectures en tout genre.

...le groupe Santé-Publique Environnement au sein de l'équipe Ecologie des Populations et des Communautés (UMR 8079) de l'Université Paris-Sud, ma deuxième équipe (même si je ne suis pas venue souvent...): **Maya** et **Viviane** pour avoir pris le temps de m'expliquer toutes les manips de biologie cellulaire (ce n'était pas gagné au départ) et pour les dernières analyses avec **Anne-Sophie**. **Sara**, **Noureddine**, **Jérémie**, **Jérôme**, **Tania** et Monsieur **Yves Lévi**, je vous remercie également pour m'avoir très bien accueillie et intégrée dans votre équipe. J'aurais finalement réussi à échapper aux Catherinette...

...toutes les personnes qui m'ont, à un moment donné, apporté une aide précieuse : l'**UMR 8079** Ecologie, Systématique et Evolution pour votre prêt de l'ASE quand celle de notre laboratoire était en panne. Cela aura été un vrai plaisir de travailler quelques jours avec vous. A Monsieur Nicolas Creusot (et à l'INERIS) pour nous avoir prêté votre EZ-2 sans lequel je n'aurais jamais pu terminer cette thèse mais également pour avoir accepté de s'occuper de nos échantillons car nous étions trop loin. ...l'ensemble du personnel de l'UMR METIS : **Nora**, **Valérie** et **Nadine** pour votre disponibilité et votre réactivité pour toutes les démarches administratives et les commandes. **Bénédicte** et **Christophe** pour votre aide lors de mes quelques problèmes informatiques. **Aurélien Baro**, **Jean-Marie Mouchel**, **Pierre Ribstein**, et **tous les autres** pour votre accueil au sein de METIS.

...le groupe de la « cantine » (je n'ai pas trouvé mieux) : Marie S., Antsiva, Sylvain, Paul (avant ton épopée Singapourienne), Adrien (avant ton départ pour l'Inde), Vincent, Nicolas, Ludovic, Anne et Florence pour nos discussions toujours très enrichissantes pendant la pause du midi.

...mes co-bureau : **Marie**, **Bahar**, **Alexia** pour nos « conversations de filles », nos délires, votre écoute pendant les périodes difficiles, vos conseils allant de ma nouvelle couleur de cheveux à des discussions scientifique sérieuses. Ces trois années à vos côtés resteront un très bon souvenir pour moi. **Marie**, à l'heure où j'écris ces mots, tu n'es pas encore devenue Rouennaise mais cela ne saurait tarder, le bureau va être drôlement vide sans ton coin « salle de bain » et ton « coin cuisine ». **Bahar**, merci beaucoup pour tous ces moments où tu as écorché des mots. Je garde de très bon souvenir de conversations sérieuses où les rires n'étaient pas loin à cause d'un mot mal utilisé. Je te rassure, tu parles très bien Français...

...le groupe « Café ? » : **Nejla, Raphael, Benjamin** et **Cyril** pour tous ces midis où le temps passait vite avec vous à rigoler. **Nejla**, ta candeur et ton goût pour les petits cœurs/papillons me feront toujours beaucoup rire. Je te remercie pour toutes les « actu people » du labo quand je n'étais pas là, pour ton écoute quand j'en avais besoin et j'en passe. **Raphael**, merci pour toutes tes histoires incroyables, tes sites/video/gif... débiles mais drôles, pour tes gâteaux (toujours délicieux) et ton écoute dans mes moments « marseillaise » comme tu dirais... **Benjamin** et **Cyril**, pour toutes les discussions films, foot et jeux vidéo, on aura bien rigolé.

...mes anciens collègues : **Maryline**, **Man**, **Boudiaf**, **Martine**, **Franziska** pour votre soutien et votre aide tout au long de ces trois années. J'ai encore du mal à imaginer que cela fait déjà trois ans que je suis partie. Vous avez toujours était présents pour m'offrir un café et me conseiller quand j'en avais besoin et je vous en remercie.

...mes copines de restau : **Solenn, Fanny, Sandrine** pour ces très bons moments où vous m'avez permis de décompresser. Ces petits restau entre filles restent de très bon souvenir et c'est pas fini !

...**Rémi**. Tout d'abord pour avoir été un super tuteur de stage qui m'a permis d'avoir confiance en mes compétences (cette thèse n'aurait pas été la même sans ça), pour avoir accepté d'évaluer mon travail à mi-parcours, pour tes nombreux conseils (sur ma publication, sur mon travail...) qui ont très souvent apporté une valeur ajoutée à mon travail, pour avoir toujours été disponible et présent lorsque j'en avais besoin, pour m'avoir accueillie dans ton service pour me prêter le speedvac (même si on n'a pas pu aller au bout des manips) et être retourné un peu au labo avec moi, pour les restau avec les filles et j'en passe... merci.

...mes amies du sud : **Camille**, **Dédé**, **Minette**, **Marion**, **Jaïr** et **Jo**. Durant toutes ces années, vous avez été là pour moi, vous m'avez soutenue, fait de belles surprises, fait beaucoup rire et toujours cru en moi. Et même portée à bout de bras jusqu'à la thèse (c'est bien ce que je devais écrire non ?). Et pour ça je vous remercie. Une nouvelle page se tourne pour moi et je sais que vous serez toujours là.

...mes ami(e)s de la région Parisienne : **Camille**, **Margaux**, **Farah**, **Marine**, **Paul** et j'en oublie plein. Merci pour votre soutien, les petites soirées bien sympas et vos délires. Même si on se voit moins souvent (surtout pour certaines qui sont à Londres...) je pense à vous et je sais que vous serez toujours présents.

...mes « deuxième familles » : Les **Hadidi** et les **Febvre** : en premier lieu mes « best », j'ai nommé « **Sis** » et « **Tips** » pour votre amitié intacte depuis des années, pour votre présence dans tous les moments importants de ma vie, pour votre écoute, et tous les instants géniaux que l'on a pu passer ensemble depuis que je vous connais. Vos parents : **Hélène**, **Farid**, **Francine** et **Jean-Pierre** pour tout ce que vous avez fait pour moi. Pour les vacances passées avec vous quand je venais l'été, pour m'avoir accueillie chez vous comme un membre de votre famille et pour votre aide pendant les années difficiles. Je ne vous remercierai jamais assez. Les frères et sœur : **Alexandra**, je te remercie de toujours penser à moi et de me considérer comme un membre de ta famille. **Quentin** et **Guillaume** pour toutes les discussions et votre présence, merci.

...ma **maman** et ma **sœur**. Je vous dédie cette thèse. Vous avez toujours cru en moi, souvent plus que moi-même. Sans vous, je ne serais jamais allée aussi loin dans les études. Vous avez su m'écouter, me soutenir, accepter que je ne puisse pas beaucoup être disponible. Les moments avec vous sont toujours les meilleurs, notamment avec nos parties de trivial poursuit, les soirées à chanter comme des casseroles, les rigolades quand maman réponds mal aux questions, les blagues « trace de doigt » de Marine... On revient de loin et l'avenir ne sera que meilleur. A **mon père** qui, je sais, aurait été très fier de mon parcours.

...Abderrazak. Pour ton soutien infaillible au cours de ces trois années de thèse (je sais que je n'ai pas toujours été facile), pour m'avoir remonté le moral un nombre de fois incalculable, pour nos discussions scientifiques de 23h, pour tous les moments passés avec toi, pour la fierté que je peux voir dans tes yeux et pour ton amour.

### Table des matières

TABLE DES FIGURES	IX
TABLE DES TABLEAUX	XII
ABRÉVIATIONS	XIII
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1. CONTEXTE GENERAL	7
1. Les hormones sexuelles et thyroïdiennes	9
1.1 Mode d'action des récepteurs nucléaires	
1.2 Les hormones sexuelles	
1.2.1 Structure et effets biologiques des principales hormones stéroïdiennes	
1.2.2 Les récepteurs aux œstrogènes	
1.2.3 Les récepteurs aux androgènes	
1.3 Les hormones thyroïdiennes	
1.3.1 Structure et effets biologiques des hormones thyroïdiennes	
1.3.2 Récepteurs aux hormones thyroïdiennes	
2. Les perturbateurs endocriniens	
2.1 Définition	
2.2 Découverte de la perturbation endocrinienne	
2.3 Mode d'action	
2.3.1 Perturbation du transport hormonal	
2.3.2 Perturbation de l'activité transcriptionnelle	
2.3.3 Perturbation de l'homéostasie hormonale	
2.4 Les effets suspectés chez l'Homme	
2.4.1 Troubles de la reproduction	
2.4.2 Troubles du métabolisme et du développement	
2.5 Les outils d'étude in vitro	
2.5.1 Test de liaison	
2.5.2 Test de prolifération cellulaire	
2.5.3 Test de transactivation	
2.5.4 Analyse dirigée par les bio-essais	
3. LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE	
3.1 Le système respiratoire	
3.2 Effets sanitaires de la pollution atmosphérique	
3.3 Valeur guides de qualité de l'air intérieur	
4. Presentation des composes PE etudies	

	4.1 Pro	opriétés physico-chimiques	30
	4.1.1	Les tensio-actifs	31
	4.1	.1.1 Les alkylphénols	31
	4.1	.1.2 Les alkylphénols polyéthoxylés	32
	4.1.2	Les diélectriques et retardateurs de flamme organochlorés	32
	4.1	.2.1 L'hexabromocyclododécane	32
	4.1	.2.2 Les polybromodiphényléthers	33
	4.1	.2.3 Le tétrabromobisphénol-A	34
	4.1	.2.4 Les polychlorobiphényles (PCB)	34
	4.1.3	Les muscs synthétiques	36
	4.1.4	Les conservateurs	37
	4.1	.4.1 Le triclosan	37
	4.1	.4.2 Les parabènes	37
	4.1.5	Les hydrocarbures aromatiques polycycliques	37
	4.1.6	Les pesticides	39
	4.1.7	Les plastifiants	39
	4.1		39
	4.1	L.7.2 Le bisphénol A	40
	4.2 Eff	fets perturbateurs endocriniens in vitro	41
	4.3 Uti	ilisations et réglementations	43
СНА	PITRE 2.	DEMARCHE EXPERIMENTALE	47
	D		40
1.	PRELEN	VEMENT DES ECHANTILLONS D'AIR	49
	1.1 Site	es d'etude	49
	1.2 Ecl	hantillonnage des phases gazeuse et particulaire	49
2.	PREPAR	RATION ET TRAITEMENT DES EXTRAITS D'AIR	51
	2.1 Pre	éparation des extraits par extraction accélérée par solvant	51
	2.2 Tra	aitement des extraits pour analyses biologique et chimique	52
	2.3 Fra	actionnement des extraits pour la démarche EDA	53
	2.4 Dé	veloppement des méthodes de fractionnement pour l'EDA	55
	2.5 Tra	aitement des fractions	61
3.	ANALY	SE CHIMIQUE DES EXTRAITS DE PHASES GAZEUSE ET PARTICULAIRE	62
	3.1 An	alyse par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem	62
	3.1.1	Parabènes, TBBPA, triclosan et HBCD	62
	3.1.2	Alkylphénols et BPA	63
	3.1.3	Alkylphénols éthoxylés	65
	3.2 An	alyses par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse	65
	3.2.1	Muscs synthétiques	65
	3.2.2	Phtalates	66
	3.2.3	Cyperméthrine	66
	3.2.4	НАР	67

	3.3	Anal	ses par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem	68
	3.	3.1	PCB, HCB, PeCB et lindane	68
	3.	3.2	PBDE	68
	3.4	Expre	essions des résultats	68
4.	V	ALIDATI	DN DU PROTOCOLE ANALYTIQUE	69
	4.1	Valid	ation de la méthode de prélèvement	69
	4.2	Evalı	ation de la performance analytique	73
	4.3	Déte	rmination de l'incertitude du protocole analytique par plan d'expérience emboité complet	75
5.	A	NALYSE	BIOLOGIQUES	78
	5.1	Mod	èles cellulaires	78
	5.	1.1	Perturbation œstrogénique : test MELN	78
	5.	1.2	Perturbation androgénique : test MDA-kb2	78
	5.	1.3	Perturbation thyroïdienne : test PC-DR-LUC	79
	5.2	Proto	cole de mesure de l'activité transcriptionnelle	79
	5.3	Trait	ement des résultats	81
СНА	PITR	E 3 E'	FUDE DE LA CONTAMINATION DES HABITATS	83
UIIII				
1.	C	ARACTE	RISATION DE LA CONTAMINATION PAR ANALYSE CHIMIQUE	85
	1.1	Rech	erche de l'origine des émissions et des sources potentielles	87
	1.2	Etud	e de la contamination dans les lieux de vie intérieurs	89
	1.	2.1	Les plastifiants (phtalates et BPA)	92
	1.	2.2	Les muscs synthétiques (galaxolide et tonalide)	93
	1.	2.3	Les composés issus de processus de combustion (HAP)	94
	1.	2.4	Les tensio-actifs (AP et APEO)	95
	1.	2.5	Les pesticides (cyperméthrine et lindane)	96
	1.	2.6	Les conservateurs (parabènes et triclosan)	96
	1.	2.7	Les diélectriques (PCB)	97
	1.	2.8	Les émissions industrielles (HCB et PeCB)	98
	1.	2.9	Les retardateurs de flamme (PBDE, TBBPA et HBCD)	98
	1.3	Répa	rtition des contaminants entre la phase gazeuse et la phase particulaire de l'air intérieur	99
2.	E١	/ALUATI	ON DE L'EXPOSITION HUMAINE AUX PE DANS LES DIFFERENTS LIEUX DE VIE	. 101
3.	C/	ARACTE	RISATION DE LA CONTAMINATION PAR ANALYSE BIOLOGIQUE	. 104
	3.1	Pote	ntiel æstrogénique des extraits d'air	. 104
	3.2	Pote	ntiel perturbateur anti-androgénique des extraits d'air	. 105
	3.3	Pote	ntiel perturbateur thyroïdien des extraits d'air	. 107
4.	C	ompar/	AISON DE LA QUALITE DE L'AIR INTERIEUR CARACTERISEE PAR ANALYSES CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE IN VITRO	. 109
5.	Ci	HOIX DU	I SITE POUR CARACTERISER LA CONTAMINATION DE L'AIR INTERIEUR PAR LA METHODE EDA	. 112
CHA	PITR	E 4. A	NALYSE DIRIGEE PAR LES BIO-ESSAIS	. 115
1.	C/	ARACTE	RISATION DES EXTRAITS D'AIR DEDIES A L'ANALYSE EDA	. 117

	1.1	Proto	tocole de préparation des extraits d'air	117
	1.2	Anal	alyse chimique des extraits d'air issus des 6 prélèvements	118
	1.3	Anal	alyse biologique des extraits d'air issus des 6 prélèvements	121
2.	/	ANALYSE	e EDA des extraits d'air	123
	2.1	Anal	alyse chimique de l'extrait pool et ses fractions	123
	2	2.1.1	Evaluation des rendements obtenus après fractionnement et évaporation	124
	2	2.1.2	Analyse chimique des fractions	126
		2.1.2	2.1 Fractionnement 1	126
		2.1.2	2.2 Fractionnement 2	129
	2.2	Anal	alyse biologique de l'extrait pool et ses fractions	133
	2	2.2.1	Potentiel æstrogénique du pool et des fractions	133
	2	2.2.2	Potentiel androgénique du pool et des fractions	137
	2	2.2.3	Potentiel anti-androgénique du pool et des fractions	140
	2	2.2.4	Recherche d'effets par la voie des glucocorticoïdes	143
3.	I	DENTIFIC	ICATION DES COMPOSES RESPONSABLES DES EFFETS PE	147
	3.1	Relat	ations dose-réponse sur cellules MELN des extraits et fractions actives	148
	3.2	Relat	ations dose-réponse sur cellules MDA-kb2 des extraits et fractions actives	152
CON	CLU	SIONS	S ET PERSPECTIVES	155
REFI	ERE	NCES B	BIBLIOGRAPHIQUES	161
ANN	EXE	s		183

# Table des figures

Figure 1. Mode d'action des récepteurs nucléaires 11
Figure 2. Structure des principales hormones stéroïdiennes 12
Figure 3. Structure des hormones thyroïdiennes
Figure 4. Exemple de courbes dose-réponse avec calcul d'EC50 pour évaluer l'effet d'un ligand par rapport à l'activité d'un récepteur
Figure 5. Principe du test de transactivation
Figure 6. Schéma de l'appareil respiratoire
Figure 7. Profondeur de pénétration des polluants dans les voies respiratoires en fonction de leur taille
Figure 8. Structure des alkylphénols
Figure 9. Structure des alkylphénols polyéthoxylés
Figure 10. Structure des trois principaux stéréoisomères de l'HBCD
Figure 11. Structure générale des PBDE
Figure 12. Structure du TBBPA
Figure 13. Structure générale des PCB
Figure 14. Structure du triclosan
Figure 15. Structure des parabènes étudiés
Figure 16. Structure des HAP étudiés
Figure 17. Structure des pesticides étudiés
Figure 18. Structure des phtalates étudiés 40
Figure 19. Structure du bisphénol A 40
Figure 20. Schéma du système de prélèvement actif
Figure 21. Schéma de la démarche EDA mise en place
Figure 22. Temps de rétention de chaque composé lors du fractionnement 1
Figure 23. Temps de rétention de chaque composé de la fraction 1(F1) lors du fractionnement 2 58
Figure 24. Temps de rétention de chaque composé de la fraction 2 (F2) lors du fractionnement 2 59
Figure 25. Temps de rétention de chaque composé de la fraction 3 (F3) lors du fractionnement 2 60
Figure 26. Droite de calibration de la cyperméthrine
Figure 27. Distribution (en % moyen) des composés cibles extraits de l'air entre les 2 cartouches en série (A1 et A2) de résine XAD-2 et le filtre QMA
Figure 28. Rendement d'extraction des composés à partir des matrices adsorbantes, la résine XAD-2 et le filtre QMA (en % de la masse dopée)
Figure 29. Schéma du plan d'expérience emboité complet choisi pour l'analyse de l'incertitude 76

Figure 30. Ratio intérieur/extérieur des concentrations en familles de composés selon les saisons 89
Figure 31. Variation saisonnière de la contamination des phases gazeuse et particulaire des quatre lieux de vie
Figure 32. Concentrations totales (phases gazeuse et particulaire) moyennes (en ng.m <sup>-3</sup> ) en familles de composés dans l'air intérieur
Figure 33. Répartition des composés étudiés entre les phases gazeuse / particulaire de l'air intérieur, et selon les saisons pour la cyperméthrine et l'HBCD
Figure 34. Potentiel œstrogénique (moyenne ± écart-type en pg.m <sup>-3</sup> éq. E2) des phases gazeuse et particulaire de l'air intérieur
Figure 35. Potentiel anti-androgénique (moyenne ± écart-type en pg.m <sup>-3</sup> éq. FLUT) des phases gazeuse et particulaire de l'air intérieur
Figure 36. Potentiel thyroïdien (moyenne $\pm$ écart-type en pg.m <sup>-3</sup> éq. T3) des phases gazeuse et particulaire de l'air intérieur
Figure 37. Potentiel œstrogénique des phases gazeuse et particulaire de la crèche selon les saisons : extraits comparés aux mélanges à façon correspondants (composés en mélange selon leur teneur dans chaque extrait)
Figure 38. Potentiel thyroïdien des phases gazeuse et particulaire de la crèche selon les saisons : extraits comparés aux mélanges à façon correspondants (composés en mélange selon leur teneur dans chaque extrait)
Figure 39. Variation de la contamination des extraits de phases gazeuse et particulaire entre les 6 prélèvements successifs de l'air de la crèche
Figure 40. Comparaison du potentiel œstrogénique observé dans la crèche entre les prélèvements de l'hiver 2013-2014 et l'hiver/printemps 2014
Figure 41. Variation du potentiel œstrogénique des extraits de phases gazeuse et particulaire entre les 6 prélèvements successifs de l'air de la crèche
Figure 42. Taux de recouvrement des composés après fractionnement analytique d'un extrait pool à façon
Figure 43. Concentrations en composés dans les trois fractions issues du fractionnement 1
Figure 44. Concentrations en composés dans les neuf sous-fractions issues du fractionnement 2 130
Figure 45. Potentiel œstrogénique des échantillons du fractionnement 1 : pool, pool FR et fractions F1, F2, F3
Figure 46. Potentiel œstrogénique des échantillons du fractionnement 2 : F1, F1 FR et sous-fractions correspondantes
Figure 47. Potentiel œstrogénique des échantillons du fractionnement 2 : F2, F2 FR, F3, F3 FR et sous-fractions correspondantes
Figure 48. Potentiel androgénique des échantillons du fractionnement 1 : pool, pool FR et fractions F1, F2, F3

Figure 49. Potentiel androgénique des échantillons du fractionnement 2 : F1, F1 FR et sous-fractions correspondantes
Figure 50. Potentiel androgénique d'échantillons du fractionnement 2 : F2, F2 FR, F3, F3 FR et sous- fractions correspondantes
Figure 51. Potentiel anti-androgénique des échantillons du fractionnement 1 : pool, pool FR et fractions F1, F2, F3
Figure 52. Potentiel anti-androgénique d'échantillons du fractionnement 2 : F1, F1 FR et sous- fractions correspondantes
Figure 53. Potentiel anti-androgénique d'échantillons du fractionnement 2 : F2, F2 FR, F3, F3 FR et sous-fractions correspondantes
Figure 54. Potentiel agoniste sur cellules MDA-kb2 d'échantillons du fractionnement 1 : pool, pool FR et F1, en présence ou en absence de 100 nM de mifépristone
Figure 55. Potentiel agoniste sur cellules MDA-kb2 d'échantillons du fractionnement 2 : F1, F1 FR et sous-fractions correspondantes, en présence ou en absence de 100 nM de mifépristone
Figure 56. Relation dose-réponse du pool et du pool FR sur cellules MELN (effets agonistes) 148
Figure 57. Relation dose-réponse du pool FR et de la F1 sur cellules MELN (effets agonistes) 149
Figure 58. Relation dose-réponse de la F1 et de la F1 FR sur cellules MELN (effets agonistes) 150
Figure 59. Relation dose-réponse de la F1 FR et des sous-fractions F1-1, F1-2 et F1-3 sur cellules MELN (effets agonistes)
Figure 60. Relation dose-réponse de la F1 et de la F1-1 sur cellules MDA-kb2 (effets agonistes et antagonistes)

### Table des tableaux

Tableau 1. Propriétés physico-chimiques des molécules étudiées 31
Tableau 2. Nomenclature des PBDE étudiés
Tableau 3. Nomenclature des PCB étudiés
Tableau 4. Structure des muscs synthétiques étudiés
Tableau5. PotentielPEinvitrodescomposésétudiés :effetsperturbateursdel'activitétranscriptionnelledesrécepteursnucléaireshormonaux41
Tableau 6. Utilisations et réglementation des micropolluants étudiés 43
Tableau 7. Caractéristiques des systèmes d'échantillonnage 51
Tableau 8. Gradient de phase mobile du fractionnement 1 en HPLC semi-préparative    55
Tableau 9. Gradient de phase mobile du fractionnement 2 en HPLC semi-préparative 55
Tableau 10. Temps de collection et composition en eau et MeOH de chaque fraction en HPLC semi- préparative      61
Tableau 11. Comparaison des abondances de la transition de quantification pour le BPA, l'octylphénolet le nonylphénol (50 ng dans le vial).64
Tableau 12. Concentrations (en ng.m <sup>-3</sup> ) des composés PE étudiés dans le bureau en fonction de la vitesse de circulation de la phase gazeuse à l'intérieur des cartouches de résine XAD-2
Tableau 13. Table ANOVA utilisée pour le calcul des incertitudes 77
Tableau 14. Incertitudes calculées à partir du plan d'expérience emboité complet par type de composés et par phase atmosphérique
Tableau 15. Concentrations totales (phase gazeuse + phase particulaire) moyennes (en ng.m <sup>-3</sup> ) en composés dans l'air, par saison et par lieu
Tableau 16. Ratio intérieur/extérieur des concentrations en HAP en fonction de leur volatilité
Tableau 17. Concentrations totales (phases gazeuse et particulaire) moyennes (en ng.m <sup>-3</sup> ) en composés dans l'air intérieur
Tableau 18. Apport quotidien en composés (ng.kg <sup>-1</sup> .jour <sup>-1</sup> ) par inhalation estimé pour l'adulte et le jeune enfant (3-36 mois)
Tableau 19. Comparaison des apports quotidiens (ng.kg <sup>-1</sup> .jour <sup>-1</sup> ) en composés par inhalation et ingestion      103
Tableau 20. Concentrations moyennes en composés $(ng.m^{-3})$ dans les extraits de phases gazeuse et particulaire issus des 6 prélèvements d'air de la crèche (moyenne ± écart-type, n=6) 119
Tableau 21. Concentrations moyennes en composés (ng.m <sup>-3</sup> ) dans les extraits de phases gazeuse issus des 6 prélèvements d'air de la crèche (moyenne $\pm$ écart-type, n=6) 124
Tableau 22. Résumé de la composition en composés des fractions et sous-fractions
Tableau 23. Résumé des effets perturbateurs endocriniens observés dans les fractions et sous-fractions.

#### Abréviations

AhR : Aryl Hydrocarbon Receptor AHTN : Tonalide AP: Alkylphénol(s) APEO : Alkylphenol(s) Ethoxylé(s) APCI : Atmospheric Pressure Chemical Ionisation APEO : Alkylphénol éthoxylé AR : Androgen Receptor **ASE** : Accelerated Solvent Extraction **BA**: Bleu Alamar BaP: Benzo(a)Pyrène **BPA** : Bisphénol A Butyl-P: Butyl Parabène **CBG** : Corticosteroid Binding Globulin CEE : Communauté Economique Européenne **CITEPA** : Centre Interprofessionnel Technique d'Etudes de la Pollution Atmosphérique **COSV** : Composés Organiques Semi-Volatils DCM : Dichlorométhane DDE : Dichlorodiphényldichloroéthylène DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane DES: Diéthylstilbestrol DHT : Dihydrotestostérone DMSO : Diméthylsulfoxyde E1 : Œstrone  $E2: 17\beta$ -æstradiol E3 : Œstriol EC50 : Effective Concentration 50 % EDA : Effect-Directed Analysis **EI** : *Electron Impact* **EPA** : Environmental Protection Agency Eq. E2 : Equivalent E2 Eq. FLUT : Equivalent Flutamide Eq. T3 : Equivalent Triiodothyronine

ER : Estrogen Receptor ERA : Elément de Réponse aux Androgènes ERH : Elément de Réponse aux Hormones ESI: Electrospray Ionisation Ethyl-P: Ethyl Parabène FLUT : Flutamide GC : Gas Chromatography GC/MS : Gas Chromatography/Mass Spectrometry GC/MS/MS : Gas Chromatography/Tandem Mass Spectrometry **GR** : Glucocorticoid Receptor HAP : Hydrocarbure(s) Aromatique(s) Polycyclique(s) HBCD : Hexabromocyclododécane HCB: Hexachlorobenzène **HEQ** : Hormone Equivalent HHCB : Galaxolide HPLC : High-Performance Liquid Chromatography HSP : Heat Shock Protein IC50 : Inhibition Concentration 50 % IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry LC : Liquid Chromatography LC/MS/MS : Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry LC-UV : Liquid Chromatography-Ultraviolet LD : Limite de Détection Log Kow : Coefficient de répartition octanoleau LQ : Limite de Quantification LUC : gène rapporteur à la Luciférase MeOH : Méthanol

Méthyl-P : Méthyl Parabène MIF : Mifépristone NH4OH : Hydroxyde d'ammonium NP1EO : Nonylphénol Monoéthoxylé NP2EO : Nonylphénol Diéthoxylé NP: Nonylphénol(s) NPEO : Nonylphénol(s) éthoxylé(s) OMS : Organisation Mondiale de la Santé OP1EO : Octylphénol Monoéthoxylé OP2EO : Octylphénol Diéthoxylé OP : Octylphénol(s) OPEO : Octylphénol(s) éthoxylé(s) PBDE : Polybromodiphénylether(s) PCB : Polychlorobiphényle(s) PCB-DL : Polychlorobiphényle(s) Dioxin-Like PE : Perturbateur(s) Endocrinien(s) PeCB : Pentachlorobenzène

PLE : Pressurised Liquid Extraction POP : Polluant Organique Persistant Propyl-P : Propyl Parabène **PSE** : Pressurised Solvent Extraction PXR : Pregnane X Receptor RAR : Retinoic Acid Receptor **RE** : Response Element RLU : Relative Luminescence Unit RMN : Résonnance Magnétique Nucléaire SHBG : Sex Hormone Binding Globulin SPE : Solid Phase Extraction T3 : Triiodothyronine T4 : Thyroxine TBBPA : Tétrabromobisphénol A TR : Thyroid Receptor **TSP** : Total Suspended Particles UV : Ultraviolet

# Introduction

Avec l'industrialisation, la production de produits chimiques et leur introduction dans l'environnement ont fortement augmenté. Au cours des dernières décennies, les preuves se sont accumulées concernant les effets potentiellement néfastes de l'exposition aux contaminants environnementaux. En effet, les êtres vivants sont exposés de façon chronique à une multitude de composés présents en mélange, à des concentrations faibles, dans l'eau (Cailleaud *et al.*, 2007 ; Chevreuil *et al.*, 2009), l'air (Albinet *et al.*, 2007 ; Abdallah *et al.*, 2008) et l'alimentation (Biles *et al.*, 1997 ; Dam *et al.*, 2012). Ces contaminants de l'environnement peuvent représenter un danger sanitaire qui peut être de nature perturbateur endocrinien (PE) de par leur capacité à altérer la reproduction, le développement et l'homéostasie hormonale (Hotchkiss *et al.*, 2008). Mais, dans des conditions d'exposition réelles, ce danger reste difficile à estimer en raison des effets interactifs potentiels entre molécules (effets « cocktail »). Ces effets peuvent dépendre non seulement de la nature des composés, mais aussi de leurs concentrations dans le mélange (Silva *et al.*, 2002 ; Vandenberg *et al.*, 2012). En conséquence, il est difficile d'identifier quels sont les contaminants à l'origine des effets toxicologiques observés pour un mélange de micropolluants.

L'inhalation représentant une voie d'exposition chronique et passive aux polluants de l'air ambiant, appréhender les effets sanitaires d'une exposition aux polluants atmosphériques demeure une préoccupation importante en santé publique. Du reste, la communauté scientifique s'est beaucoup intéressée aux effets sanitaires de la pollution de l'air ces dernières années, mais en se focalisant essentiellement sur ceux de l'air extérieur (Brunekreef et Holgate, 2002 ; Mannucci et al., 2015). Pourtant, il est estimé qu'un adulte passe en moyenne au moins 80 % de sa vie à l'intérieur de locaux où l'air ambiant est souvent plus contaminé qu'à l'extérieur (Wallace et al., 1985 ; Moreau-Guigon et Chevreuil, 2014). Plusieurs études ont également montré que l'environnement intérieur peut être une source d'exposition à certains contaminants notamment aux composés organique volatils (Brown et al., 1994), ou à la fumée de cigarette (Matt et al., 2004 ; McAuley et al., 2012). Cependant, très peu d'études se sont intéressées à la contamination de l'air intérieur par des composés organiques semivolatils (COSV) (Barro et al., 2009; Garcia-Jares et al., 2009). Les composés PE peuvent ainsi contribuer à la pollution de l'air en raison de la semi-volatilité de la majorité d'entre eux. Plusieurs facteurs peuvent expliquer l'accumulation croissante des contaminants dans les environnements intérieurs : le développement rapide de nouveaux matériaux de construction ou meubles, l'utilisation toujours plus importante de produits de consommation et la diminution de la ventilation pour limiter les pertes d'énergie (Weschler, 2009). La caractérisation de la multi-contamination de l'air intérieur par des composés PE représente donc un enjeu sanitaire important.

Pour appréhender les risques sanitaires liés à une exposition à des contaminants de l'environnement, il importe d'une part de caractériser le danger inhérent à cette contamination, et d'autre part de quantifier précisément celle-ci dans les vecteurs d'exposition pour l'Homme.

De nombreux protocoles analytiques ont ainsi été développés pour la quantification des COSV dans l'air intérieur. Pour la plupart, le protocole de préparation de l'échantillon est souvent long, pouvant être multi-étapes, et consommant de grandes quantités de solvant, comme c'est le cas par exemple lors d'une extraction à l'aide d'un Soxhlet (Harrad *et al.*, 2006 ; Batterman *et al.*, 2009). La majorité de ces études ont analysé une ou deux familles de contaminants ayant des propriétés physico-chimiques proches (Fromme *et al.*, 2004 ; Abdallah *et al.*, 2008). Les protocoles développés pour analyser un plus grand nombre de composés utilisent des étapes de préparation de l'échantillon longues ou collectent des volumes d'air trop faibles pour permettre la quantification de composés présents à faibles concentrations dans la matrice prélevée (Rudel *et al.*, 2003, 2010). A l'heure actuelle, aucune méthode multi-résidus n'existe pour la quantification de composés PE présents dans l'air intérieur à de faibles niveaux, et ce, pour les deux phases atmosphériques (phase gazeuse et particulaire). De plus, à notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée aux effets perturbateurs endocriniens de l'air intérieur, ni à l'identification des contaminants responsables de ces effets.

Dans ce contexte, notre objectif a été de développer une méthode bio-analytique innovante pour caractériser le danger inhérent à la multi-contamination de l'air intérieur, en couplant l'analyse chimique de contaminants à des mesures biologiques d'effets PE.

La première phase de notre approche a consisté à caractériser la contamination de l'air et les effets PE associés dans différents locaux. Quatre lieux de vie ont ainsi été comparés : un bureau, un appartement, une maison pour étudier l'exposition de la population générale, mais aussi une crèche pour considérer celle d'une population sensible (les enfants). Soixante-neuf molécules, PE avérés ou suspectés, ont été recherchées dans les phases gazeuse et particulaire de l'air. De propriétés physico-chimiques très diverses, elles sont regroupées en plusieurs familles : pesticides, diélectriques, retardateurs de flamme, plastifiants, bactéricides, muscs synthétiques, tensio-actifs ou composés issus de processus de combustion. En parallèle, le

4

potentiel PE des phases atmosphériques de l'air a été mis en évidence à l'aide de bio-essais cellulaires *in vitro*.

La caractérisation chimique et biologique de la contamination de l'air des différents habitats a ainsi permis de sélectionner le site présentant le potentiel PE et/ou la contamination les plus élevés. Une méthodologie innovante appelée « analyse dirigée par les bio-essais » a alors été mise en œuvre pour ce lieu de vie, afin d'identifier les composés ou familles de composés à l'origine des effets PE observés.

Ce projet permettra d'apporter de nouvelles données quant à l'exposition des populations à la contamination aérienne dans les habitats. Il devrait en outre permettre de générer des connaissances sur les « effets cocktail » de composés en mélange, et pourrait également mettre en évidence ou confirmer le potentiel PE de certaines molécules. À l'interface entre la caractérisation du danger et l'évaluation des expositions, ce travail contribuera *in fine* à identifier les priorités d'actions relatives à la réduction des émissions de PE.

Pour répondre à ces questions, ce mémoire est organisé en quatre chapitres. Le premier chapitre présente le contexte général du projet de doctorat, ainsi qu'une description des contaminants étudiés. Le second chapitre est consacré à la démarche expérimentale, comprenant une description du choix, du développement ou de la validation de la méthodologie employée pour la caractérisation du danger PE de l'air intérieur. Le troisième chapitre expose et compare les résultats des analyses chimiques et biologiques de l'air intérieur, pour chaque lieu de vie et pour chaque phase atmosphérique. Enfin, les résultats issus de la mise en œuvre de l'analyse dirigée par les bio-essais seront présentés dans le dernier chapitre.

5

# Chapitre 1 Contexte général

Avec l'industrialisation, la production de produits chimiques et leur introduction dans l'environnement ont fortement augmenté. Certains de ces composés peuvent agir comme des PE qui perturbent la signalisation des hormones du système endocrinien.

Des études épidémiologiques suggèrent une association entre l'augmentation de l'exposition aux produits chimiques et le développement des principaux maux causés par un monde industrialisé : problèmes de reproduction, cancers hormono-dépendant et maladies métaboliques comme l'obésité ou le diabète de type 2. Cependant, cette association est encore débattue et les mécanismes sous-jacents à la perturbation endocrinienne et au développement de maladies sont encore loin d'être totalement compris (Swedenborg *et al.*, 2009).

En 1993, Colborn *et al.* ont souligné qu'une grande quantité de produits chimiques possédant des propriétés de PE a été libérée dans l'environnement depuis la Seconde Guerre Mondiale. Ils ont émis l'hypothèse que l'exposition à ces composés pendant la période prénatale ou postnatale pouvait provoquer des dommages permanents et irréversibles sur la faune et l'Homme. Avant de décrire le concept de perturbation endocrinienne, il est important de présenter les hormones endocrines impliquées dans les systèmes hormonaux principalement touchés par les PE, ainsi que leurs modes d'action.

# 1. Les hormones sexuelles et thyroïdiennes

Le système endocrinien est composé d'un ensemble de glandes qui sécrètent des hormones agissant sur de nombreuses fonctions métaboliques telles que la reproduction, la croissance, le développement, et le comportement des êtres vivants.

Ces hormones sont libérées dans le sang et agissent comme des messagers chimiques. Une hormone peut être polypeptidique (formée de nombreux acides aminés et hydrosoluble) ou stéroïde (formée à partir du cholestérol et liposoluble). Elles sont présentes en très faibles concentrations dans le sang (ng ou pg.L<sup>-1</sup>), et leur taux circulant est variable et finement régulé.

Les hormones endocrines engendrent la majorité de leurs effets *via* la voie des récepteurs nucléaires. Ceux des hormones sexuelles et thyroïdiennes font partie de la superfamille des récepteurs nucléaires.

#### 1.1 Mode d'action des récepteurs nucléaires

Comme leur nom l'indique, les récepteurs nucléaires agissent au niveau du noyau cellulaire où ils régulent la transcription des gènes.

Le mode d'action qui conduit à la régulation de la transcription génique diffère selon les récepteurs (Figure 1). Certains récepteurs, tels que les récepteurs aux androgènes (androgen receptor, AR), aux œstrogènes (estrogen receptor, ER), aux glucocorticoïdes (glucocorticoid receptor, GR), ont une localisation cytoplasmique en association à des protéines chaperonnes inhibitrices. L'inhibition est levée par les ligands des récepteurs qui vont induire leur activation et leur translocation dans le noyau (récepteurs de type I/III). D'autres récepteurs, tels que le récepteur aux hormones thyroïdiennes (thyroid receptor, TR) peuvent se trouver sous forme inactivée directement au niveau du noyau, associés aux éléments de réponse de leurs gènes cibles et à des co-répresseurs (récepteurs de type II). La fixation d'un ligand à son récepteur induit un changement conformationnel au niveau du domaine de fixation au ligand, ce qui conduit à une dissociation des protéines chaperonnes ou des co-répresseurs, et parfois à une dimérisation des récepteurs (c'est-à-dire la formation d'hétérodimère ou d'homodimère). Dans le cas des récepteurs cytoplasmiques, la fixation d'un ligand entraine une libération du signal de localisation nucléaire autorisant la translocation du complexe dans le noyau et sa fixation à l'ADN. Puis, le recrutement de co-activateurs provoque la transcription du gène cible et l'activation de la machinerie transcriptionnelle. Plusieurs études ont présenté les différents mécanismes d'action de ces récepteurs (Mangelsdorf et al., 1995 ; Smirnov, 2002 ; Sever et Glass, 2013).



Figure 1. Mode d'action des récepteurs nucléaires (source : Sever et Glass, 2013)

#### **1.2** Les hormones sexuelles

Les hormones sexuelles d'origine gonadique sont des stéroïdes dérivant du cholestérol. Elles interviennent dans l'apparition des caractères sexuels primaires et secondaires, et dans la régulation de l'activité sexuelle.

#### 1.2.1 Structure et effets biologiques des principales hormones stéroïdiennes

Les principales hormones stéroïdiennes chez la femme sont les œstrogènes et la progestérone. Les œstrogènes sont des hormones synthétisées principalement dans les ovaires. On retrouve l'œstrone (E1), le 17β-œstradiol (E2) et l'œstriol (E3). Chez l'homme, la principale hormone qui favorise le développement normal masculin est la testostérone. La Figure 2 présente la structure des principales hormones stéroïdiennes.



Figure 2. Structure des principales hormones stéroïdiennes

Les hormones stéroïdiennes sont de petites molécules et leur transport plasmatique nécessite un couplage avec une protéine de transport qui est plus ou moins spécifique. Il en existe plusieurs types :

- Deux protéines spécifiques de haute affinité et de faible capacité de transport :
  - la *corticosteroid binding globulin* (CBG), ou transcortine, liant les progestatifs et glucocorticoïdes ;
  - la sex hormone binding globulin (SHBG) liant l'œstradiol et la testostérone.
- Une protéine non-spécifique, l'albumine, qui lie avec une faible affinité tous les stéroïdes, mais qui présente une très grande capacité de transport.

Il est à noter que seule la fraction libre de l'hormone est active au niveau des cellules cibles.

Chez les mammifères, les œstrogènes exercent des effets biologiques essentiels à un grand nombre de processus physiologiques. Bien qu'ils soient principalement associés à la reproduction chez les femmes, leur importance sur le système reproducteur masculin et sur certains phénomènes non liés à la reproduction (comme l'état du système cardio-vasculaire et la formation des os) a aussi été établie. La progestérone est quant à elle principalement impliquée dans le cycle menstruel, la grossesse et l'embryogenèse chez les femmes. Chez l'homme, la testostérone contrôle l'apparition des caractères sexuels secondaires (voix, pilosité), la sécrétion des gonadotrophines et facilite la spermatogenèse ainsi que la maturation des spermatozoïdes. Pour rappel, les hormones stéroïdiennes engendrent la majorité de leurs effets biologiques en se liant à des récepteurs nucléaires au niveau des cellules cibles, et induisant ainsi leur activité transcriptionnelle.

#### 1.2.2 Les récepteurs aux œstrogènes

L'isoforme  $\alpha$  du récepteur des œstrogènes (ER $\alpha$ ) a été mis en évidence dans tous les tissus cibles impliqués dans la reproduction mais aussi dans les os, le foie et certaines régions du cerveau. En l'absence d'hormone, ce récepteur est intégré au sein d'un complexe constitué de protéines de choc thermique ou *heat shock protein* (HSP) et d'immunophilines. La liaison de l'hormone provoque la dissociation du complexe, l'homodimérisation des récepteurs qui deviennent alors capables de se lier aux séquences d'ADN spécifiques. Une deuxième forme du récepteur (ER $\beta$ ) a également été identifiée (Mosselman *et al.*, 1996). Ce récepteur est principalement retrouvé dans le colon, les cellules épithéliales de la prostate, les testicules, les ovaires, la moelle épinière, les glandes salivaires et certaines régions du cerveau (Dahlman-Wright *et al.*, 2006). E2 est considéré comme une hormone agoniste du récepteur ER.

Bien que les récepteurs ER partagent un certain degré d'homologie, en fonction de l'isoforme impliqué, du contexte cellulaire et de l'espèce, les réponses transcriptionnelles induites peuvent varier, les récepteurs présentant des affinités différentes pour les ligands qui les activent alors avec des efficacités différentes (Escande *et al.*, 2006 ; Dang *et al.*, 2011). Il est notamment important de considérer ces différences lors de l'évaluation de l'effet des PE sur les individus exposés afin de prendre en compte les différences à l'échelle moléculaire ou cellulaire pouvant être à l'origine d'une réponse biologique différente à l'échelle de l'individu.

#### 1.2.3 Les récepteurs aux androgènes

Sous forme inactive, le récepteur AR associé à des protéines HSP est localisé dans le cytoplasme. La fixation du ligand va permettre sa translocation, son homodimérisation et l'activation des gènes cibles après fixation aux éléments de réponse aux androgènes (ERA). Ces récepteurs sont principalement exprimés dans les testicules mais aussi dans la prostate, le cerveau, les glandes surrénales et l'hypophyse (Gao *et al.*, 2005).

Parmi les stéroïdes, la testostérone représente un cas particulier quant à son mode d'action, car elle se comporte dans la plupart des tissus cibles comme une pré-hormone, qu'une 5  $\alpha$ -réductase cytoplasmique transforme de façon irréversible en dihydrotestostérone (DHT). C'est la DHT qui est alors l'hormone active. C'est ce qui se passe au niveau de la peau et du

tractus génital. En revanche, le muscle strié, en particulier celui des cordes vocales, a pour effecteur hormonal la testostérone elle-même (Gao *et al.*, 2005). Chez le fœtus c'est la combinaison de testostérone et de DHT qui produit la différenciation sexuelle (Sharpe, 2006).

#### 1.3 Les hormones thyroïdiennes

#### 1.3.1 Structure et effets biologiques des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes, à travers leur interaction avec des récepteurs nucléaires spécifiques, interviennent dans la régulation de la croissance somatique, le métabolisme, le développement du cerveau ainsi que dans d'autres fonctions vitales de l'organisme (Creusot, 2011). Elles jouent également un rôle important dans les ovaires et les testicules, notamment au cours du développement chez les mâles (Cooke et al., 2004). De plus, elles ont une grande importance dans le développement du fœtus, par exemple le développement du cerveau est dépendant d'un niveau constant d'hormones thyroïdiennes. Il a longtemps été considéré que la translocation des hormones thyroïdiennes à travers la membrane cellulaire avait lieu par diffusion. Cependant, au cours des dernières décennies, des études cliniques ont démontré que les hormones thyroïdiennes traversaient les membranes cellulaires à l'aide de transporteurs (Visser et al., 2008). Les protéines de liaison plasmatique des hormones thyroïdiennes sont la Thyroxine Binding Globulin (TBG), la Thyroxine Binding Prealbumin ou transthyrétine (TTR) et l'albumine. Chez l'homme, dans les conditions physiologiques, les fractions de T4 liées à la TBG, à la TTR et à l'albumine représentent respectivement 70 à 75 %, 20 à 25 % et 5 à 10 % (Schussler, 2000). Abe et al. (2002) ont effectué une revue de la littérature des différentes avancées scientifiques sur la caractérisation des transporteurs des hormones thyroïdiennes.

Les hormones endogènes du récepteur thyroïdien sont la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3). T4 représente 90 % des hormones thyroïdiennes. T3 provient pour 20 à 30 % de la thyroïde et pour 70 à 80 % de la transformation périphérique de T4 en T3, ce qui permet de considérer T4 comme une pro-hormone de T3 (Idelman et Verdetti, 2000). La Figure 3 présente les structures de la T3 et de la T4.



Figure 3. Structure des hormones thyroïdiennes

#### 1.3.2 Récepteurs aux hormones thyroïdiennes

Chez les mammifères, il existe 5 isoformes du récepteur TR ( $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3). La diversité moléculaire des différents récepteurs TR soulève la question de savoir si les différentes isoformes du récepteur ont des fonctions distinctes ou communes. L'observation de différentes isoformes en fonction des tissus suggère un rôle pour chaque isoforme. Cette possibilité est appuyée par des variabilités spatio-temporelles de l'expression des différentes isoformes dans le système nerveux embryonnaire et post-natale (Bradley *et al.*, 1992). Cependant, des études d'inactivation génique fournissent des preuves *in vivo* que les différentes isoformes du récepteur TR peuvent avoir aussi bien des activités spécifiques que similaires entre eux (Cheng *et al.*, 2010).

## 2. Les perturbateurs endocriniens

Depuis plus d'un demi-siècle, la preuve des effets de type hormonal des produits chimiques présents dans l'environnement est apparue chez les poissons, la faune et les humains (Colborn *et al.*, 1993). Cette activité fut découverte longtemps après que ces produits chimiques aient été libérés dans l'environnement.

#### 2.1 Définition

La définition d'un PE reste encore sujette à controverse. Mais la plus communément acceptée par la communauté scientifique est celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui décrit ces composés comme des « substances exogènes qui altèrent le fonctionnement du système endocrinien et par conséquent causent des effets néfastes sur la santé d'un organisme intact, de sa descendance ou d'une sous population » (IPCS/WHO, 2002). Les perturbateurs

endocriniens constituent de ce fait une classe de composés définie non pas par leurs propriétés physico-chimiques, mais par leur action biologique.

#### 2.2 Découverte de la perturbation endocrinienne

L'idée qu'une substance présente dans l'environnement puisse interférer avec le système hormonal des vertébrés est apparue suite à certaines observations chez des oiseaux en lien à une exposition à des pesticides : une diminution de l'éclosion des œufs chez plusieurs espèces d'oiseaux engendrée par le pesticide dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) ; un développement anormal du système reproducteur chez les embryons de goélands ; des anomalies pour des œufs collectés dans leur habitat naturel semblables à celles observées pour des œufs exposés au DDT en laboratoire (Fry *et al.*, 1987). De même, la diminution de la reproduction des alligators et des tortues dans le lac Apopka en Floride pourrait être liée à un déversement dans l'eau de Kelthane, une préparation de pesticides contenant du dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE) (Guillette Jr *et al.*, 1994). Mais dans la majorité des cas, la diminution de la reproduction et les signes de féminisation ou de démasculinisation observés dans la faune n'ont pas pu être attribués qu'à un seul contaminant. En effet, l'analyse chimique des contaminants environnementaux auxquels cette faune est exposée a bien souvent révélé une contamination du milieu par plusieurs composés, dont certains sont connus pour avoir une activité de type hormonal (Colborn *et al.*, 1993).

L'insecticide DDT fut le premier produit chimique libéré intentionnellement dans l'environnement dont les effets PE furent observés chez l'Homme : en 1949, les aviateurs ayant épandu du DDT sur des cultures ont montré une diminution de la quantité de spermatozoïdes (Singer, 1949).

Deux décennies plus tard, les travailleurs d'une usine de production de l'insecticide chlordécone présentaient une perte de libido, des symptômes d'impuissance et une faible numération des spermatozoïdes (Guzelian, 1982). Ces cas d'exposition professionnelle ont conduit la communauté scientifique à confirmer *in vivo* chez l'animal ces effets PE des pesticides suspectés chez l'Homme (Beard, 1999 ; Kojima *et al.*, 2004).

Entre 1945 et 1971, des millions de femmes enceintes ont suivi un traitement à base de diéthylstilbestrol (DES) pour prévenir les risques de fausses couches. Ce produit a été mis sur le marché en France en 1948 sous le nom de distilbène et a été administré aux femmes enceintes pendant près de trois décennies. Il a été retiré du marché en 1971 aux Etats-Unis,

puis en 1977 en France. En effet, en 1971, Herbst *et al.* ont montré une sur-représentation d'une forme très rare de cancer du vagin, l'adénocarcinome à cellules claires, chez les filles des femmes ayant pris du DES.

Concernant l'axe thyroïdien, des déficits des fonctions cognitives observés chez des enfants pourraient résulter de modifications des taux d'hormones thyroïdiennes pendant la grossesse de la mère, et être même engendrés par des concentrations plasmatiques en thyroxine légèrement basses (Pharoah *et al.*, 1984 ; Haddow *et al.*, 1999 ; Pop *et al.*, 2003). Ainsi, considérant que des changements, même mineurs, dans l'homéostasie hormonale thyroïdienne peuvent affecter le développement neurologique du fœtus, une exposition de l'Homme à des contaminants environnementaux pourrait donc affecter le fonctionnement de l'axe thyroïdien, notamment chez des populations sensibles (femmes enceintes, fœtus, nouveaux-nés, jeunes enfants), ou celles qui présentent un déficit alimentaire en iode.

Malgré les premières spéculations considérant que les produits chimiques de l'environnement peuvent agir comme des analogues des hormones thyroïdiennes (McKinney et Waller, 1994, 1998), peu d'études ont étayé cette hypothèse jusqu'à récemment. Plusieurs revues rapportent qu'un large éventail de produits chimiques auxquels les humains sont susceptibles d'être exposés peuvent produire des effets complexes sur la signalisation des hormones thyroïdiennes (Walkowiak *et al.*, 2001 ; Kitamura *et al.*, 2002).

#### 2.3 Mode d'action

Outre leurs effets perturbateurs potentiels au niveau de la synthèse, du métabolisme et de l'excrétion hormonale, les PE peuvent interférer avec l'activité transcriptionnelle hormonodépendante, le transport hormonal ou encore l'homéostasie hormonale (Diamanti-Kandarakis *et al.*, 2009 ; Gore *et al.*, 2015).

#### 2.3.1 Perturbation du transport hormonal

Un mécanisme d'action important des PE consiste à interférer avec le transport des hormones endogènes. En effet, les PE peuvent interagir directement et de manière spécifique avec les transporteurs d'hormones telles que les protéines de transport plasmatique (Cheek *et al.*, 1999).

#### 2.3.2 Perturbation de l'activité transcriptionnelle

Comme expliqué précédemment (cf. Partie 1.1), la liaison d'un ligand à son récepteur nucléaire entraîne l'activation de la transcription. Les xénobiotiques en se liant à ces

récepteurs, peuvent perturber l'activité transcriptionnelle en l'inhibant (effet antagoniste) ou en l'activant (effet agoniste).

La fonction première des récepteurs nucléaires, consiste à répondre à un changement de la concentration en ligands qui va conduire à la modulation de l'expression de gènes cibles. Cependant, les ligands d'un même récepteur présentent des capacités différentes à activer ce récepteur ainsi la fixation d'un ligand ne conduit pas toujours à une réponse. L'interaction ligand-récepteur peut se résumé en 3 étapes : la fixation du ligand au récepteur, puis la conversion du récepteur sous sa forme active ou non, et enfin la réponse finale mesurée (Marty *et al.*, 2011). L'affinité d'un ligand pour un récepteur s'évalue par le calcul de la constante de dissociation Kd qui correspond à la concentration en ligand pour laquelle la moitié des récepteurs présents sont sous forme de complexe ligand-récepteur (*cf.* Partie 2.5.1 – test de liaison). La mesure de la réponse finale est plus complexe, car elle ne dépend pas seulement de l'interaction ligand-récepteur, mais peut résulter d'autres mécanismes d'action impliquant des cascades de transduction de signal. Elle est généralement évaluée par la mesure de la concentration effective engendrant 50 % de la réponse maximale (*effective concentration* 50 %, IC50) ou de la concentration inhibant 50% de la réponse (Figure 4).





D'après Creusot (2011), en fonction de la réponse qu'ils sont intrinsèquement capables (exposés seuls) de produire sur l'activité d'un récepteur, les ligands peuvent être considérés comme : des agonistes complets (a), lesquels induisent une conformation active du récepteur capable de recruter la machinerie transcriptionnelle et génèrent une réponse maximale dans un

certain contexte cellulaire ; des agonistes partiels (b), lesquels produisent une réponse inférieure à la réponse maximale, même à de fortes concentrations ; des antagonistes complets (c), lesquels interagissent avec le récepteur sans donner de réponse et empêchent le récepteur d'adopter sa conformation active ; des agonistes inverses (d), lesquels se fixent au récepteur et induisent une répression transcriptionnelle par le recrutement de co-répresseur et réduisent ainsi la réponse basale (Germain *et al.*, 2006). En co-exposition avec un agoniste complet, les antagonistes complets (f), les antagonistes inverses (e) et partiels (g), de par leur interaction avec le récepteur, empêchent l'activation de celui-ci par l'agoniste complet. Il arrive que certains ligands ne suivent pas une relation dose-réponse classique (c'est-à-dire monotonique, l'effet augmentant avec la concentration), et conduisent à une réponse globale en forme de U. Par exemple, Pollack *et al.* (2003) ont montré que la génistéine, une isoflavone connue pour ses effets perturbateurs œstrogéniques, pouvait induire la synthèse de vitellogénine à faible concentration, la réprimer à moyenne concentration puis de nouveau l'induire à forte concentration. De même, le BPA est l'un des perturbateurs endocriniens les plus connus pour ces effets non-monotonique (Zsarnovszky *et al.*, 2005 ; Vandenberg, 2014 ; Gore *et al.*, 2015).

#### 2.3.3 Perturbation de l'homéostasie hormonale

L'homéostasie représente les conditions relativement stables de l'organisme, qui résultent des réponses compensatrices produites par les systèmes de régulation homéostatiques. Elle ne correspond pas vraiment à un état statique ou sans changement. Il s'agit plutôt d'un état d'équilibre dynamique dans lequel les conditions internes varient, mais toujours dans des limites relativement étroites.

Les hormones endogènes permettent le maintien de l'homéostasie en regard des perturbations du milieu (stress, traumatisme, infection, déshydratation, hémorragie...). Les perturbateurs endocriniens peuvent donc influencer l'homéostasie et modifier l'équilibre physiologique en perturbant le transport hormonal ou l'activité transcriptionnelle.
### 2.4 Les effets suspectés chez l'Homme

Les perturbateurs endocriniens sont suspectés responsables de plusieurs troubles observés chez la population mondiale. Ainsi, ils peuvent être à l'origine de troubles de la reproduction, de cancers hormono-dépendants ou encore de troubles du métabolisme et du développement par exemple. Une revue de la littérature réalisée par Gore *et al.* (2015) présente l'ensemble des effets suspectés de la perturbation endocrinienne chez l'Homme.

#### 2.4.1 Troubles de la reproduction

Les trois principaux effets sanitaires évoqués dans le cadre de l'exposition à des PE chez l'homme sont généralement (Schug *et al.*, 2011) :

- la détérioration des fonctions de reproduction, qui se manifeste par une réduction de la qualité du sperme et pose des problèmes de fertilité (Jørgensen *et al.*, 2002 ; Carlsen *et al.*, 2005 ; Paasch *et al.*, 2008) ;
- la perturbation du développement du fœtus masculin entraînant une malformation du tractus urogénital : la non-descente des testicules (cryptorchidie) ou le positionnement anormal de l'ouverture de l'urètre (hypospadias) (Boisen *et al.*, 2004, 2005 ; Main *et al.*, 2010)
- le cancer des cellules germinales testiculaires (Diamanti-Kandarakis *et al.*, 2009)

Chez la femme, de nombreux dysfonctionnements du système reproducteur sont suspectés d'être dus à l'exposition à des PE.

Le moment de la puberté peut être influencé par des signaux (protéines, neurotransmetteurs...) en provenance des gonades, mais également de l'hypothalamus. Des signaux environnementaux tels que la nourriture, la lumière, des produits chimiques exogènes ou d'autres facteurs de stress peuvent influencer l'axe hypothalamique et provoquer une puberté précoce (Partsch et Sippell, 2001).

Il existe certaines preuves d'un effet perturbateur de l'exposition professionnelle aux métaux lourds et aux pesticides sur les cycles menstruels chez la femme (Farr *et al.*, 2004 ; Wang et Tian, 2004), ce qui se reflète dans l'ensemble sur la fécondité (Chang *et al.*, 2006). Les données semblent également soutenir un effet des composés organochlorés sur des paramètres menstruels tels que la durée du cycle, en dépit d'une absence d'effets systématiquement similaires (Axmon *et al.*, 2004). Dans ce contexte, il est intéressant de noter que l'effet ne peut devenir important qu'avec d'autres facteurs de risque connus tels que l'âge ou le tabagisme.

Les PE pourraient également contribuer à des problèmes au cours de la grossesse, tels que l'avortement spontané, la grossesse extra-utérine, la mort fœtale, la mortinaissance, l'accouchement prématuré, le faible poids de naissance ou la modification du sex-ratio. Ils sont également suspectés d'être à l'origine de l'endométriose (maladie gynécologique liée à la présence de muqueuse utérine en dehors de la cavité utérine) ou encore de fibromes utérins. Les données épidémiologiques des effets des contaminants environnementaux sur la fertilité féminine ont fait l'objet d'articles de synthèses (Buck Louis *et al.*, 2006 ; Mendola *et al.*, 2008 ; Woodruff *et al.*, 2008 ; Costa *et al.*, 2014 ; Gibson et Saunders, 2014).

#### 2.4.2 Troubles du métabolisme et du développement

La neurotoxicité développementale peut être évaluée en considérant une grande variété de paramètres physiologiques. Elle comprend (IPCS/WHO, 2002) :

- la cognition, l'apprentissage et la mémoire ;
- les troubles neuro-développementaux tels que l'autisme, le trouble du déficit de l'attention, l'arriération mentale ou la paralysie cérébrale ;
- la réduction des fonctions motrices, la perte de mémoire, et les changements comportementaux subtils;
- les troubles du mouvement (hypotonie, hyporéflexie, développement moteur), une lenteur généralisée et des déficits de quotient intellectuel importants ;
- les déficits sensoriels (ototoxicité et défaut de vision)...

Les dysfonctionnements neurologiques pourraient s'expliquer par un dysfonctionnement endocrinien, impliquant notamment les hormones thyroïdiennes en raison de leur rôle établi dans le développement en général, et le développement du cerveau en particulier (Ahmed *et al.*, 2008). En effet, elles ont des effets sur la prolifération neuronale, la migration, la synaptogenèse et la myélinisation (Howdeshell, 2002 ; Darras, 2008), ainsi que dans le développement du cervelet (Koibuchi, 2008). Elles jouent également un rôle dans le développement de la rétine et de la cochlée, avec un risque de perturbation de la vision et de l'audition, respectivement, si la fonction thyroïdienne normale est perturbée (Ng *et al.*, 2001, 2009).

Le développement neurologique normal peut s'appuyer également sur les fonctions des hormones œstrogéniques et androgéniques. Des récepteurs stéroïdiens sont présents dans le cerveau et pourraient être des cibles pour les produits chimiques. Par exemple, le DES peut

agir sur l'hypophyse et l'hypothalamus, qui contiennent tous deux de nombreux récepteurs aux œstrogènes (Gore et Patisaul, 2010).

Le rôle des œstrogènes dans les mécanismes sous-jacents des maladies mentales a été récemment rapporté (Watson *et al.*, 2010). En plus des effets avérés sur les comportements de reproduction, tels que la réceptivité sexuelle et le comportement maternel, les œstrogènes peuvent également modifier le comportement à travers des mécanismes qui ont été localisés dans des zones spécifiques du cerveau. Les exemples incluent des actions sur l'aire préoptique médiane qui influe sur la locomotion, des actions sur l'amygdale avec des effets sur l'anxiété et la peur conditionnée et des actions sur le cervelet qui sont à l'origine d'effets sur le développement et la croissance de tumeurs.

Plusieurs revues internationales ont présentés les différents effets suspectés des perturbateurs endocriniens sur les troubles du métabolisme et du développement (Bellanger *et al.*, 2015 ; Gore *et al.*, 2015 ; Schug *et al.*, 2015).

La théorie selon laquelle les produits chimiques environnementaux pourraient expliquer une épidémie mondiale d'obésité a été proposée en 2002 par Baillie-Hamilton. Les causes communément admises de l'obésité, la suralimentation et le manque d'exercice, ont été jugées insuffisantes pour expliquer l'augmentation de la prévalence de l'obésité. L'hypothèse de causalité chimique a été soutenue par l'apparition rapide de la hausse, ce qui semblait peu probable d'être expliqué par des causes génétiques, et par l'explication que les mécanismes de contrôle du poids physiologiques peuvent être altérés dans l'obésité. Un rôle de l'exposition aux produits chimiques a été suggéré par association avec l'augmentation mondiale de la production de produits chimiques et par analogie à l'utilisation de produits chimiques pour produire un gain de poids chez les bovins. Un examen récent des alternatives à l'explication du système endocrinien comme l'une des dix causes possibles (McAllister *et al.*, 2009 ; Hatch *et al.*, 2010). Les autres causes incluent l'âge maternel, le manque de sommeil et les changements de température ambiante. Le rôle des contaminants environnementaux dans l'obésité a fait l'objet de revues récentes (Karoutsou et Polymeris, 2012 ; Heindel *et al.*, 2015)

#### 2.5 Les outils d'étude in vitro

Pour étudier l'effet PE d'un composé donné ou de composés en mélange, les outils *in vitro* sont généralement mis en œuvre en première intention avant les expérimentations *in vivo*. En

effet, les bio-essais *in vitro* incluent les tests cellulaires ou biochimiques qui permettent de cribler les composés pour un type d'effet PE donné. Ils fournissent des informations d'ordre quantitatif ou qualitatif, des réponses rapides, une adaptabilité à un haut débit d'analyse et des coûts peu élevés par rapport aux études *in vivo*. Ils permettent d'étudier les perturbations de mécanismes spécifiques tels que ceux qui interfèrent avec la synthèse, le transport, l'action et le métabolisme des hormones. Parmi les tests *in vitro* de mesure de perturbations hormonales, les tests de liaison, de prolifération cellulaire, et de transactivation sont les plus fréquemment utilisés (Baker, 2001).

#### 2.5.1 Test de liaison

Le test de liaison consiste à mesurer l'affinité de ligands pour des récepteurs ou des protéines de transport. Cette mesure consiste à évaluer dans quelle mesure un composé est capable de rentrer en compétition avec un ligand radiomarqué (par exemple [<sup>3</sup>H]-E2) pour sa liaison à haute affinité à une protéine de transport ou un récepteur donné (par exemple ER $\alpha$ ). Ce type de bio-essai a surtout été développé pour les récepteurs nucléaires (Laws *et al.*, 2000 ; Wilson *et al.*, 2007 ; Molina-Molina *et al.*, 2008), permettant de calculer une affinité relative d'un composé pour un récepteur par comparaison avec celle du ligand de référence. Par contre, ce test acellulaire ne permet pas de renseigner sur l'effet d'un composé sur l'activité d'un récepteur, qui peut être de type agoniste ou antagoniste.

#### 2.5.2 Test de prolifération cellulaire

Le test de prolifération cellulaire consiste à mesurer la capacité d'une substance à stimuler la croissance cellulaire qui est hormono-dépendante. À la différence du test de liaison, ce bioessai comporte l'avantage d'intégrer l'ensemble des processus biologiques inhérents au fonctionnement cellulaire, qui peuvent passer par la voie génomique ou non. En revanche, du fait de temps de réponse longs (quelques jours), ce type de bio-essai est peu adapté au criblage d'effet PE. De plus, considérant sa faible spécificité de mécanisme d'action, il peut engendrer des faux positifs. En effet, quelques rares études rapportent des réponses prolifératives de la lignée cellulaire MCF-7 (exprimant le récepteur ER $\alpha$ ) associées à des molécules non-œstrogéniques telles que des progestagènes, la DHT, l'éthanol... (Baker, 2001).

#### 2.5.3 Test de transactivation

Le test de transactivation, ou test de mesure d'activité transcriptionnelle, utilise des cellules transfectées de manière stable ou transitoire avec un plasmide codant pour un gène rapporteur à une protéine. Cette dernière est placée sous le contrôle d'un promoteur contenant des

éléments de réponse aux hormones (ERH) spécifiques d'un récepteur donné. Celui-ci peut être présent de façon endogène ou introduit par transfection stable ou transitoire. Sous condition de la fixation du complexe ligand-récepteur sur le promoteur du gène cible, la transcription de celui-ci peut être activée (*cf.* Partie 1.1).

Ce test est le plus souvent réalisé sur cellules de mammifères, mais des levures et plus rarement des cellules issues d'organismes non mammaliens (ex. poisson) peuvent également être utilisées. Néanmoins, les systèmes rapporteurs basés sur des levures présentent certaines limites, telles qu'une imperméabilité de la membrane à certains composés pouvant générer des faux négatifs (Baker, 2001).

L'utilisation de gènes rapporteurs à la luciférase est très fréquemment rapportée dans la littérature pour évaluer le potentiel PE de polluants ou d'extraits environnementaux, ou pour détecter des composés actifs dans ces extraits (Gutendorf et Westendorf, 2001 ; Kojima *et al.*, 2004 ; Bonefeld-Jorgensen *et al.*, 2007). Ainsi, l'activité transcriptionnelle induite par un composé sera considérée comme proportionnelle à la luminescence émise par l'oxydation de la luciférine sous l'action de la protéine luciférase synthétisée (Figure 5).



**Figure 5.** Principe du test de transactivation ERH : élément de réponse aux hormones ; LUC : gène rapporteur luciférase

L'intérêt principal des systèmes « gène rapporteur » reste la mesure d'une réponse spécifique d'une voie d'action hormonale constituant le point de départ d'une multitude de potentiels effets biologiques, les hormones endocrines engendrant la majorité de leurs effets *via* la voie génomique pour rappel.

Le test de transactivation présente l'avantage d'être plus spécifique que le test de prolifération cellulaire et permet de renseigner sur la nature du composé PE testé : agoniste ou antagoniste

d'un récepteur donné. Par contre, la réponse obtenue n'est pas forcément la conséquence de la fixation du composé étudié sur un récepteur nucléaire. En effet, celle-ci peut résulter d'une interaction avec le récepteur et/ou de cascades réactionnelles conduisant à l'activation transcriptionnelle (voie d'action non génomique pouvant par exemple faire intervenir la voie des MAPkinases).

#### 2.5.4 Analyse dirigée par les bio-essais

L'analyse dirigée par les bio-essais, ou encore appelée *effect-directed analysis* (EDA), consiste en un couplage entre outils analytiques de nature biologique (bio-essais) et chimique (fractionnement analytique et méthodes de quantification), avec pour objectif principal de réduire la complexité du mélange de micropolluants représentant un extrait environnemental afin d'isoler et de permettre l'identification des composés responsables de réponses biologiques engendrées pour l'extrait (INERIS, 2009). Cette approche intégrée s'inspire directement de la méthode *Toxicity Identification Evaluation* lancée par l'agence environnementale américaine (US EPA) en 1988 dans l'objectif d'abaisser la toxicité aiguë et chronique d'effluents municipaux. Cette méthode permettait alors de confirmer l'effet toxique d'un contaminant suspecté, mais pas d'évaluer la présence de composés inconnus dans les eaux urbaines.

L'approche EDA complète se divise généralement en 3 phases (INERIS, 2009) :

- Une phase de fractionnement du mélange complexe. Dans une première phase, un extrait environnemental est soumis à un fractionnement analytique, et chacune des fractions obtenues est testée sur bio-essai afin d'isoler celles qui sont biologiquement actives. Selon les études, différentes stratégies de fractionnement sont possibles. Le cas le plus général implique un fractionnement en fonction des propriétés physico-chimiques des molécules, comme par exemple un fractionnement sur colonnes d'extraction en phase solide (*solid phase extraction*, SPE) ou un hyper-fractionnement sur colonnes analytiques de chromatographie liquide à haute performance (*High-Performance Liquid Chromatography*, HPLC) en phase normale ou inversée. Des étapes de sous-fractionnement sont souvent nécessaires pour limiter le nombre de molécules dans une fraction active et augmenter ainsi les chances d'identification de composés actifs.
- <u>Une phase d'identification des composés suspectés</u>. Lorsque la complexité du mélange est réduite à seulement quelques composés, les fractions ou sous-fractions actives sont

soumises à une identification et une quantification chimique par des méthodes d'analyse physico-chimiques, telles que la chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (*Gas Chromatography/Mass Spectrometry*, GC/MS), la spectrométrie de masse, la Résonnance Magnétique Nucléaire, ou la spectrophotométrie Ultraviolet (UV)-Visible.

 <u>Une phase de confirmation</u>. Une fois une molécule identifiée, son effet biologique intrinsèque est caractérisé ou confirmé sur bio-essai et comparé avec celui de la sousfraction active. L'étape de confirmation est essentielle pour établir une relation de cause à effet fiable et fournir une information utilisable pour la caractérisation du danger de la molécule qui pourra le cas échéant être confirmé par des études *in vivo*.

L'analyse dirigée par les bio-essais est actuellement la seule méthode qui permet d'étudier une contamination environnementale dans le but d'identifier les polluants responsables de ses effets biologiques. Cependant, cette méthode reste lourde et nécessite des équipements couteux et beaucoup de temps et ne peut donc pas être utilisée en routine. De plus, il convient de disposer dans le commerce des substances à l'état purifié et en quantité suffisante afin d'effectuer la phase de confirmation à des doses toxicologiques, ce qui n'est pas le cas pour la majorité des contaminants PE étudiés qui restent alors à synthétiser. Il est également délicat de trouver un compromis entre obtenir des sous-fractions contenant le minimum de composés et disposer de sous-fractions présentant encore une activité biologique ; en effet, cette dernière risque de diminuer voire de disparaître au fur et à mesure des fractionnements.

Cette méthode a déjà été utilisée pour déterminer les contaminants responsables d'effets écotoxiques dans des rivières Européennes (Barceló, 2006), des sédiments (Grote *et al.*, 2005 ; Kaisarevic *et al.*, 2009) ou encore dans des eaux usées (Grung *et al.*, 2007). Cependant, à notre connaissance, cette méthodologie n'a jamais été appliquée aux phases atmosphériques de l'air intérieur ou extérieur.

# 3. La pollution atmosphérique

C'est au cours de l'épisode du « *smog* » de 1952 à Londres que le lien entre la pollution atmosphérique et la santé a été établi pour la première fois : de nombreuses personnes souffrant de problèmes respiratoires ont dû se rendre aux urgences et près de 4000 personnes ont perdu la vie suite à l'exposition à cette pollution atmosphérique.

# 3.1 Le système respiratoire

L'appareil respiratoire est l'ensemble des organes dont la fonction est d'assurer la respiration qui permet les échanges gazeux entre l'air et le sang. Il est composé des voies aériennes, des poumons, de la plèvre, de la circulation pulmonaire et des muscles respirateurs insérés sur la paroi thoracique (Figure 6).

Les voies aériennes sont divisées en voies aériennes supérieures et voies aériennes inférieures. Les voies aériennes supérieures sont situées dans la face et dans le cou et comprennent les fosses nasales, le pharynx et le larynx. Les voies aériennes inférieures sont situées dans le cou et le thorax. Elles sont composées de la trachée et de l'arbre bronchique jusqu'aux alvéoles pulmonaires.

Les poumons, entourés de la plèvre, sont les deux organes où se produisent les échanges gazeux entre l'atmosphère et la circulation pulmonaire.



Figure 6. Schéma de l'appareil respiratoire (source : site internet Portail des professions paramédicales)

L'appareil respiratoire constitue une voie d'exposition privilégiée aux contaminants présents dans l'air, qu'ils soient sous forme gazeuse ou associés à des particules, et qui de ce fait peuvent engendrer des effets nocifs à court ou long terme sur la santé. La profondeur de la pénétration de ces composés xénobiotiques dans les voies respiratoires dépend de leur état (gazeux ou particulaire) et de la taille des particules auxquelles ils peuvent être associés (Figure 7).



Figure 7. Profondeur de pénétration des polluants dans les voies respiratoires en fonction de leur taille (source : site internet InVS)

## 3.2 Effets sanitaires de la pollution atmosphérique

Les pathologies pulmonaires sont très communes : la prévalence de l'asthme est estimée à 5,8 %, celle de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) entre 6 et 8 % et le cancer du poumon est le plus fréquent chez l'Homme. Ces maladies respiratoires représentent la quatrième cause de mortalité en France. Le facteur de risque dominant est le tabagisme, mais la pollution atmosphérique est également mise en cause (Annesi-Maesano et Dab, 2006 ; Pope *et al.*, 2015).

La pollution de l'air, à l'intérieur des locaux comme à l'extérieur, est un problème majeur de santé environnementale touchant aussi bien les pays développés que ceux en développement. De plus, de nombreuses études ont également montré les effets néfastes sur l'Homme de la pollution extérieure aux PM 10 (Seaton *et al.*, 1995 ; Künzli *et al.*, 2000 ; Vineis *et al.*, 2004 ; Kim *et al.*, 2015).

Cependant, l'étude de la relation entre la qualité de l'air et la santé se heurte à de nombreux problèmes méthodologiques. En effet, en milieu urbain, l'ensemble de la population est exposé à la pollution de l'air. Il est donc impossible de comparer la fréquence des maladies ou des décès chez des groupes exposés et non exposés. Il est alors nécessaire de quantifier l'exposition aux polluants, ce qui est compliqué en raison de leur grande variabilité spatio-temporelle. Ainsi, les sources, les niveaux d'exposition et la gravité des effets sanitaires éventuellement associés ne sont pas connus pour tous les polluants.

Il a été montré que l'air intérieur était souvent plus contaminé que l'air extérieur (Wallace *et al.*, 1985). Trois sources principales contribuent à la contamination de l'air intérieur :

- la pollution en provenance de l'air extérieur
- la pollution due aux occupants et à leurs activités (bricolage, ménage, cuisine...)
- la pollution liée aux matériaux de construction et au mobilier

Les principales sources de contaminants étudiés dans l'air intérieur sont :

- la fumée de tabac dans l'environnement ;
- les composés organiques volatils tels que le benzène ou le formaldéhyde dû à leur volatilité élevée et à leur présence dans de nombreux produits de consommation ou matériaux de construction ;
- les oxydes d'azotes (NO<sub>x</sub>) notamment le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>) principalement émis par les cuisinières et les appareils de chauffage utilisant du combustible (gaz, bois, kérosène);
- le monoxyde de carbone (CO) qui est formé lors de combustion incomplète dans les appareils de chauffage ;
- ou encore les particules en suspension dans l'air qui correspondent à un mélange de contaminants ;
- dans les pays en voie de développement, la combustion de biomasse (bois) ou de charbon pour la cuisine et le chauffage représentent également des sources importantes de contamination.

Plusieurs études ont montré un lien entre la contamination de l'air intérieur et l'augmentation des risques d'irritation, de symptômes respiratoires aigus, d'hyperréactivité bronchique, de maladie infectieuse des voies respiratoires, de BPCO et de sensibilisation atopique (troubles immunologiques). Viegi *et al.* (2004) et Farmer *et al.*, (2014) présentent des revues de la littérature sur les effets de la pollution de l'air intérieur.

La contamination de l'air intérieur par des contaminants ayant des effets PE a été démontrée depuis plusieurs années (Barro *et al.*, 2009 ; Garcia-Jares *et al.*, 2009). Cependant, aucune étude n'a, à notre connaissance, étudié les effets perturbateurs endocriniens *in vitro* de l'air intérieur.

#### 3.3 Valeur guides de qualité de l'air intérieur

Aucune réglementation n'existe, à l'heure actuelle, pour les contaminants de l'air intérieur. Cependant, les autorités ayant pris conscience du danger inhérent à la pollution des habitats, ont mis en place depuis 2007 des valeurs guides de qualité de l'air intérieur pour une liste de 9 composés : le benzène, le monoxyde de carbone, le formaldéhyde, le naphtalène, le dioxyde d'azote, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (notamment le benzo(a)pyrène : 0,12 ng.m<sup>-3</sup> pour une exposition pendant la vie entière), le radon, le trichloroéthylène et le tétrachloroéthylène (WHO, 2010). La France a également proposé des valeurs guides pour l'acroléine et l'acétaldéhyde en 2013 et 2014, respectivement. Celles-ci ont été définies comme des concentrations dans l'air d'une substance chimique en dessous desquelles aucun effet sanitaire ou aucune nuisance ayant un effet sur la santé n'est attendu pour la population générale en l'état actuel des connaissances. L'objectif final est d'établir des recommandations permettant d'éliminer ou de réduire à un niveau acceptable les contaminants ayant un effet néfaste sur la santé humaine.

# 4. Présentation des composés PE étudiés

Les perturbateurs endocriniens étant majoritairement des composés organiques semi-volatils, soixante-neuf molécules ayant un potentiel PE suspecté ou avéré ont été étudiées. Elles font partie de diverses familles de composés chimiques telles que les tensio-actifs, les diélectriques et retardateurs de flamme organochlorés, les parfums de synthèse, les conservateurs, les composés issus de processus de combustion, les pesticides ou les plastifiants. Ces contaminants ont été choisis de par leur présence déjà rapportée en environnement intérieur (Rudel et Perovich, 2009) ou leurs sources internes potentielles (Weschler, 2009), leur effets perturbateurs endocriniens (Tableau 5) et en fonction des méthodes analytiques préexistantes au laboratoire (Alliot *et al.*, 2014). De plus, aucune étude n'a évalué la contamination de l'air intérieur par l'ensemble de ces composés, tant au niveau national qu'international.

#### 4.1 **Propriétés physico-chimiques**

Le Tableau 1 présente un résumé des propriétés physico-chimiques des contaminants étudiés qui sont détaillées en Annexe 1. Le log Kow est égal au logarithme du rapport des concentrations de la substance étudiée dans l'octanol et dans l'eau. Cette valeur permet

d'appréhender le caractère hydrophile ou hydrophobe (lipophile) d'une molécule. Si le log Kow est positif, la molécule est alors considérée comme étant plus soluble dans l'octanol que dans l'eau, ce qui reflète son caractère lipophile. Ainsi, une molécule lipophile sera plus facilement bioaccumulable.

Dans l'ensemble, les composés étudiés présentent une faible solubilité dans l'eau et un caractère lipophile important. Ces molécules sont donc facilement bioaccumulables. De plus, leur faible pression de vapeur confirme leur caractère semi-volatil (< 1300 Pa).

Composés	Masse molaire (g.mol <sup>-1</sup> )	Solubilité dans l'eau (mg.L <sup>-1</sup> )	Log Kow	Pression de vapeur à 25°C (Pa)
Alkylphénols	206,3 – 220	5,43 – 12,6	4,12 – 5,71	1,09.10 <sup>-1</sup> – 1,87.10 <sup>-1</sup>
Alkylphénols éthoxylés	250 – 308	3,02 – 13,2	4,10 – 4,21	2,97.10 <sup>-6</sup> – 3,20.10 <sup>-3</sup>
HBCD	641,7	3,4.10 <sup>-3</sup>	5,63	6,29.10 <sup>-4</sup>
РСВ	256 – 391,8	6,3.10 <sup>-5</sup> – 0,175	5,67 – 7,71	5,36.10 <sup>-5</sup> – 2,60.10 <sup>-2</sup>
PBDE	564,7 – 959,2	1.10 <sup>-3</sup> – 0,07	5,94 – 7,90	2,09.10 <sup>-6</sup> – 2,19.10 <sup>-3</sup>
TBBPA	543,8	1,26	5,90	2,35.10 <sup>-9</sup>
Muscs synthétiques	258,4	1,25 – 1,75	5,70 – 5,90	6,83.10 <sup>-2</sup> – 7,27.10 <sup>-2</sup>
Triclosan	289,5	10,0	4,76	6,13.10 <sup>-4</sup>
Parabènes	152,05 – 194,09	207 – 2500	1,96 – 3,57	1,24.10 <sup>-2</sup> - 7,40.10 <sup>-2</sup>
НАР	128,2 – 276,3	1,9.10 <sup>-4</sup> – 6,14	3,30 – 6,84	3,71.10 <sup>-10</sup> – 8,20.10 <sup>-1</sup>
Pesticides	290,8 – 416,3	0,004 – 7,3	3,72 – 6,60	3,33.10 <sup>-7</sup> – 5,60.10 <sup>-3</sup>
Phtalates	194,2 – 446,7	$5.10^{-4} - 4,2.10^{3}$	1,60 – 10,36	1,33.10 <sup>-5</sup> – 2,67.10 <sup>-1</sup>
Bisphénol A	228,3	120 - 300	3,32	5,33.10 <sup>-6</sup>

Tableau 1. Propriétés physico-chimiques des familles chimiques ou molécules étudiées

4.1.1 Les tensio-actifs

#### 4.1.1.1 Les alkylphénols

Les alkylphénols (AP) sont des molécules composées d'un phénol substitué par un groupe alkyle.

Le terme nonylphénol (NP) englobe un grand nombre d'isomères, de formule brute  $C_6H_4(OH)C_9H_{19}$ . Il s'agit d'un phénol substitué par un groupe alkyle à 9 carbones. Théoriquement, le groupe alkyle peut être linéaire ou ramifié de diverses manières et situé en position ortho, méta ou para. En pratique, le 4-nonylphénol (4-NP) correspond à un mélange de NP substitués en position para sur le phénol, et représente 80 % des nonylphénols dans les mélanges commerciaux (INERIS, 2005). D'autres isomères y sont présents à l'état d'impuretés.

L'octylphénol (OP) a pour formule brute  $C_6H_4(OH)C_8H_{17}$ . À la différence du NP, très peu d'isomères sont présents dans les mélanges commerciaux : le 4-tert-octylphénol (communément désigné par OP) est le seul isomère à intervenir en usage industriel (INERIS, 2005).

La formule générique des AP, ainsi que celle des 2 étudiés, le 4-NP et l'OP sont présentées Figure 8.

Alkylphénols

4-nonylphénol

4-tert-octylphénol







NP :  $R=C_9H_{19}$ ; OP :  $R=C_8H_{17}$ 

R=C<sub>9</sub>H<sub>19</sub> avec une chaine ramifiée **Figure 8.** Structure des alkylphénols



#### 4.1.1.2 Les alkylphénols polyéthoxylés

Les alkylphénols éthoxylés (APEO ou APnEO, n étant le nombre d'unités éthoxylées) sont formés par réaction d'une molécule d'alkylphénol avec une ou plusieurs molécules d'oxyde d'éthylène ( $C_2H_4O$ ). La majorité des APEO sont des nonylphénols polyéthoxylés (NPEO ou NPnEO, avec une chaine alkyle à 9 carbones) et, dans une moindre mesure, des octylphénols polyéthoxylés (OPEO ou OPnEO, avec une chaine alkyle à 8 carbones). Leur structure est représentée Figure 9.



NPnEO : R=C9H19 ; OPnEO : R=C8H17 ; n=1 : monoéthoxylé ; n=2 : diéthoxylé

Figure 9. Structure des alkylphénols polyéthoxylés

#### 4.1.2 Les diélectriques et retardateurs de flamme organochlorés

#### 4.1.2.1 L'hexabromocyclododécane

L'hexabromocyclododécane (HBCD) est un hydrocarbure cyclique aliphatique bromé. Il existe théoriquement seize stéréoisomères possibles du HBCD : six paires énantiomériques et quatre formes méso (Heeb *et al.*, 2005). Cependant, les formes énantiomériques sont

principalement retrouvées dans les mélanges commerciaux, à savoir  $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -HBCD (INERIS, 2011). De plus, au moins deux autres stéréoisomères, nommés  $\delta$ - et  $\in$ -HBCD, y sont présents en faibles concentrations (Heeb *et al.*, 2005). La Figure 10 présente la structure des trois principaux stéréoisomères du HBCD.



Figure 10. Structure des trois principaux stéréoisomères de l'HBCD

A des températures au-dessus de 160 °C, l'HBCD est soumis à des réarrangements thermiques, ce qui conduit à un mélange spécifique de stéréoisomères : 78 % d' $\alpha$ -HBCD, 13 % de  $\beta$ -HBCD et 9 % de  $\gamma$ -HBCD (Barotini *et al.*, 2001). De telles conditions peuvent se produire pendant la production de matériaux contenants de l'HBCD. C'est pourquoi l'abondance relative des différents stéréoisomères peut changer de celle des mélanges techniques d'HBCD.

#### 4.1.2.2 Les polybromodiphényléthers

Les polybromodiphénylethers (PBDE) sont des éthers aromatiques bicycliques dont la formule brute générique est :  $C_{12}OH_{10-x}Br_x$  (Figure 11), où x varie de 1 à 10.



Figure 11. Structure générale des PBDE

En théorie, il existe 209 congénères possibles, et la nomenclature couramment employée pour les identifier est similaire à celle adoptée par l'*International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) pour les polychlorobiphényles (PCB). Ces congénères diffèrent entre eux par le nombre et la position des atomes de brome. Les PBDE légers, dont le degré de bromation est inférieur à 7, sont à distinguer des PBDE lourds à 8 atomes de brome ou plus

(Wang *et al.*, 2007). La liste des 6 PBDE étudiés est présentée en fonction de leur nomenclature dans le Tableau 2.

Congénère	Nombre d'atomes de brome	Position des atomes de brome
28	3	2, 4, 4'
47	4	2, 4, 2′, 4′
99	5	2, 4, 5, 2', 4'
100	5	2, 4, 6, 2', 4'
153	6	2, 4, 5, 2', 4', 5'
154	6	2, 4, 6, 2′, 4′, 5′

Tableau 2. Nomenclature des PBDE étudiés

#### 4.1.2.3 Le tétrabromobisphénol-A

Le 2,2',6,6'-tétrabromo-4,4'-isopropylidènediphénol ou tétrabromobisphénol-A (TBBPA) est une molécule phénolique bromée. Sa formule brute est :  $C_{15}H_{12}Br_4O_2$  et sa structure est présentée Figure 12.



Figure 12. Structure du TBBPA

#### 4.1.2.4 Les polychlorobiphényles (PCB)

Les polychlorobiphényles (PCB) sont des composés organiques de synthèse, aromatiques et chlorés.

Bien que représentés à plat sur la Figure 13, les deux cycles aromatiques ne sont pas dans le même plan pour la plupart des PCB, car la présence d'atomes de chlore autour de la liaison centrale tend à rigidifier celle-ci dans une position non-coplanaire. Cependant, certains PCB non ortho substitués ou mono ortho substitués sont susceptibles d'adopter une conformation plane par pivotation des cycles autour de la liaison centrale.



Figure 13. Structure générale des PCB

Selon le nombre et la position des atomes de chlore, il existe en théorie 209 congénères. Chaque PCB est ainsi usuellement défini par un numéro entre 1 et 209, selon la nomenclature IUPAC. La liste des 21 PCB étudiés est présentée en fonction de leur nomenclature dans le Tableau 3.

Congénère	Nombre d'atomes de chlore	Position des atomes de chlore
28	3	2, 4, 4'
30	3	2, 4, 6
52	4	2, 5, 2′, 5′
77	4	3, 4, 3', 4'
81	4	3, 4, 5, 4'
101	5	2, 4, 5, 2', 5'
105	5	2, 3, 4, 3', 4'
107	5	2, 3, 5, 3', 4'
110	5	2, 3, 6, 3', 4'
114	5	2, 3, 4, 5, 4'
118	5	2, 4, 5, 3', 4'
123	5	2, 4, 3', 4', 5'
126	5	3, 4, 5, 3', 4'
138	6	2, 3, 4, 2', 4', 5'
153	6	2, 4, 5, 2', 4', 5'
156	6	2, 3, 4, 5, 3', 4'
157	6	2, 3, 4, 3', 4', 5'
167	6	2, 4, 5, 3', 4', 5'
169	6	3, 4, 5, 3', 4', 5'
180	7	2, 3, 4, 5, 2', 4', 5'
189	7	2, 3, 4, 5, 3', 4', 5'

Tableau 3. Nomenclature des PCB étudiés

#### 4.1.3 Les muscs synthétiques

Le musc ou civette produit par certains mustélidés est l'une des fragrances les plus importantes et les plus utilisées dans l'industrie du parfum. À cause de son coût élevé et de l'incertitude d'approvisionnement du musc naturel, il a été remplacé il y plusieurs décennies par les muscs synthétiques avec une fragrance et d'autres propriétés similaires à celles du musc naturel.

Les muscs synthétiques peuvent être séparés en trois classes distinctes : les muscs polycycliques, les muscs nitro-aromatiques et les muscs macrocycliques.

Seuls les muscs polycycliques seront étudiés, et plus particulièrement la tonalide (7-acetyl-1,1,3,4,4,6-hexaméthyltetrahydronaphtalène, AHTN) et le galaxolide (1,3,4,6,7,8-hexahydro-4,6,6,7,8,8-hexaméthylcyclopentane(g)-2-benropyrane, HHCB), qui représentent 95 % du volume total des muscs polycycliques vendus sur le marché. Les muscs polycycliques sont des dérivés d'indane et de tétraline hautement substitués, notamment par des groupes méthyles. Ces muscs artificiels ne sont pas présents à l'état naturel, et n'ont aucune ressemblance chimique ou structurelle avec les muscs naturels (Rimkus, 1999).

La structure des 2 muscs étudiés est présentée dans le Tableau 4.



**Tableau 4.** Structure des muscs synthétiques étudiés

La plupart des muscs polycycliques sont chiraux. La synthèse industrielle est racémique et conduit, normalement, à un seul énantiomère (par ex. le S-AHTN mais pas le R-AHTN). Pour le HHCB, 4 stéréoisomères sont possibles, mais seuls les 2 stéréoisomères 4S sont actifs pour les récepteurs du nez humain (Bester, 2009).

#### 4.1.4 Les conservateurs

#### 4.1.4.1 Le triclosan

Le triclosan ou 5-chloro-2-(2,4-dichloro-phénoxy)-phénol est un composé organochloré proche des chlorophénols. Il est connu sous les noms commerciaux Irgasan DP 300 ou Irgacare MP. La Figure 14 représente sa structure chimique.



Figure 14. Structure du triclosan

#### 4.1.4.2 Les parabènes

Les parabènes sont des esters de l'acide p-hydrobenzoïque. Le nom de parabènes est d'ailleurs une compression du nom de **para**hydroxy**ben**zoates. Les différents composés de cette famille diffèrent par la nature du groupe alkyle. Les 4 composés les plus courants ont été étudiés ; il s'agit du méthyl-P, éthyl-P, propyl-P, et butyl-P, avec P pour parabène (Figure 15).

Figure 15. Structure des parabènes étudiés

#### 4.1.5 Les hydrocarbures aromatiques polycycliques

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont des composés issus de processus de combustion constitués d'au moins 2 noyaux aromatiques. Le naphtalène a la structure la plus simple avec deux noyaux aromatiques accolés. Pour un plus grand nombre de noyaux, des isomères présentent des structures différentes malgré une composition identique. Plus d'une centaine de HAP différents ont été identifiés dans l'atmosphère (Baek *et al.*, 1991). Ils se distinguent par le nombre et la position des noyaux aromatiques. Certains HAP comportent sur les noyaux aromatiques des groupements alkyles ou, au sein même de la structure

aromatique, des atomes de soufre, d'azote ou d'oxygène. La Figure 16 présente les 15 HAP étudiés. Le naphtalène n' pas pu être étudié en raison de sa volatilité trop importante.



Acénaphtylène



Phénanthrène



Pyrène



Benzo(b)fluoranthène





Indéno(c,d)pyrène

Figure 16. Structure des HAP étudiés



Acénaphtène



Anthracène



Benzo(a)anthracène



Benzo(k)fluoranthène





Benzo(g,h,i)pérylène



Fluorène

Fluoranthène



Chrysène



Benzo(a)pyrène

#### 4.1.6 Les pesticides

Les pesticides peuvent être classés selon leur mode d'action : insecticides, fongicides, herbicides ou selon leur appartenance à des familles chimiques : triazines, phénylurées, carbamates (Blanchoud, 2011).

Seuls deux insecticides (la cyperméthrine et le lindane) ainsi qu'un fongicide (l'hexachlorobenzène : HCB) et son produit de dégradation (le pentachlorobenzène : PeCB) seront étudiés. L'usage de l'HCB comme fongicide est interdit en France depuis 1972 mais il est toujours utilisé comme intermédiaire dans les procédés industriels. Les structures des différents pesticides étudiés sont présentées Figure 17.



Lindane (insecticide)



Hexachlorobenzène (fongicide)



Cyperméthrine (insecticide)



Pentachlorobenzène (Produit de dégradation du HCB)

Figure 17. Structure des pesticides étudiés

#### 4.1.7 Les plastifiants

#### 4.1.7.1 Les phtalates

Les phtalates sont un ensemble de di-esters comportant des radicaux aliphatiques ou aromatiques, symétriques ou non, et dont le nombre d'atomes de carbone pour chacun varie de 1 à 13. Leur nomination dépend des radicaux substitués. Les 9 phtalates étudiés sont présentés Figure 18.



Diméthyl-phtalate (DMP)



Di-n-butyl-phtalate (DnBP)



Di-n-octyl-phtalate (DnOP)



Diéthyl-phtalate (DEP)



Butylbenzyl-phtalate (BBP)



Di-iso-nonyl-phtalate (DiNP)



Di-iso-butyl-phtalate (DiBP)



Di(2-éthyl-hexyl)-phtalate (DEHP)



Di-iso-décyl-phtalate (DiDP)

Figure 18. Structure des phtalates étudiés

#### 4.1.7.2 Le bisphénol A

Le bisphénol A (BPA) est le nom usuel du 2,2-(4,4-dihydroxyphényl)propane. Sa structure est présentée Figure 19.



Figure 19. Structure du bisphénol A

# 4.2 Effets perturbateurs endocriniens in vitro

Les composés choisis pour cette étude présentent tous des effets PE avérés ou suspectés. Le Tableau 5 résume à partir d'études *in vitro* le potentiel PE des composés ou familles de composés étudiés sur l'activité transcriptionnelle hormono-dépendante, au niveau des axes œstrogénique, androgénique et thyroïdien.

	Tableau 5. Potentiel PE in vitro de	s composés étudiés : effe	s perturbateurs de l	l'activité transcriptionnelle de	es récepteurs nucléaires hormonaux
--	-------------------------------------	---------------------------	----------------------	----------------------------------	------------------------------------

	Axes endocriniens ou voie d'action perturbée				
Composés	Œstrogénique	Androgénique	Thyroïdien	Glucocorticoïdes	Références bibliographiques
PBDE	+/-	-	-	-	Meerts <i>et al.</i> , 2001 ; Legler et Brouwer, 2003 ; Siddiqi <i>et al.</i> , 2003 ; Hamers <i>et al.</i> , 2006 ; Darnerud, 2008 ; Kojima <i>et al.</i> , 2009 ; Christen <i>et al.</i> , 2010 ;
TBBPA	+/-	-	+/-		Nishihara <i>et al.</i> , 2000 ; Kitamura <i>et al.</i> , 2002 ; Kitamura <i>et al.</i> , 2005 ; Hamers <i>et al.</i> , 2006 ; Jugan <i>et al.</i> , 2007 ; Darnerud, 2008 ; Hofmann <i>et al.</i> , 2009 ; Christen <i>et al.</i> , 2010 ; J. Li <i>et al.</i> , 2010 ;
HBCD	+/-	+/-	+		Hamers <i>et al.</i> , 2006 ; Cantón, 2008 ; Christen <i>et al.</i> , 2010 ; Dorosh <i>et al.</i> , 2010
PCB Selon les congénères	+/-	+/-	-	+ / -	Soto <i>et al.</i> , 1995 ; Nesaretnam <i>et al.</i> , 1996 ; Gierthy <i>et al.</i> , 1997 ; Bonefeld-Jørgensen <i>et al.</i> , 2001 ; Portigal <i>et al.</i> , 2002 ; Schrader et Cooke, 2003 ; Siddiqi <i>et al.</i> , 2003 ; Odermatt <i>et al.</i> , 2006 ; Svobodova <i>et al.</i> , 2009 ; Bovee <i>et al.</i> , 2011
HAP Selon les congénères	+ / -	+ / -			Tran <i>et al.</i> , 1996 ; Santodonato, 1997 ; Clemons <i>et al.</i> , 1998 ; Navas et Segner, 1998 ; Arcaro <i>et al.</i> , 1999 ; Vinggaard <i>et al.</i> , 2000 ; Tamura <i>et al.</i> , 2006
Phtalates Selon les congénères	+	+ / -	+/-		Jobling <i>et al.</i> , 1995 ; Zacharewski <i>et al.</i> , 1998 ; Nishihara <i>et al.</i> , 2000 ; Okubo <i>et al.</i> , 2003 ; Fang <i>et al.</i> , 2003 ; Sugiyama <i>et al.</i> , 2005 ; Takeuchi <i>et al.</i> , 2005 ; Tamura <i>et al.</i> , 2006 ; Krüger <i>et al.</i> , 2008 ; Hofmann <i>et al.</i> , 2009 ; Shen <i>et al.</i> , 2009 ; N. Li <i>et al.</i> , 2010

	Axes endocriniens ou voie d'action perturbée				
Composés	Œstrogénique	Androgénique	Thyroïdien	Glucocorticoïdes	Références bibliographiques
BPA	+	-	+/-		Krishnan <i>et al.</i> , 1993 ; Gaido <i>et al.</i> , 1997 ; Nishihara <i>et al.</i> , 2000 ; Meerts <i>et al.</i> , 2001 ; Moriyama <i>et al.</i> , 2002 ; Paris <i>et al.</i> , 2002 ; Roy <i>et al.</i> , 2004 ; Bonefeld-Jorgensen <i>et al.</i> , 2007 ; Hofmann <i>et al.</i> , 2009 ; Prasanth <i>et al.</i> , 2010 ; Sargis <i>et al.</i> , 2010 ; Freitas <i>et al.</i> , 2011
Alkylphénols Selon les composés	+/-	-	+/-	+	Soto <i>et al.</i> , 1991 ; Nishihara <i>et al.</i> , 2000 ;Paris <i>et al.</i> , 2002 ; Jung <i>et al.</i> , 2004 ; Satoh <i>et al.</i> , 2005 ; Bonefeld-Jorgensen <i>et al.</i> , 2007 ; Schmutzler <i>et al.</i> , 2007 ; J. Li <i>et al.</i> , 2010 ; Becker, 2008 ; Krüger <i>et al.</i> , 2008 ; Hofmann <i>et al.</i> , 2009
Alkylphénols éthoxylés	+ (1 étude)	Pas d'études	Pas d'études		White <i>et al.</i> , 1994
Parabènes Selon les congénères	+	-	- (1 étude)	+	Rousset, 1981 ; Routledge <i>et al.</i> , 1998 ; Okubo <i>et al.</i> , 2001 ; Morohoshi <i>et al.</i> , 2005 ; Satoh <i>et al.</i> , 2005 ; J. Chen <i>et al.</i> , 2007 ; Hu <i>et al.</i> , 2013
Triclosan	+/-	-	Pas d'études		J. Chen <i>et al.</i> , 2007 ; Ahn <i>et al.</i> , 2008 ; Gee <i>et al.</i> , 2008 ; Christen <i>et al.</i> , 2010 ; Henry et Fair, 2013 ;
<b>Pesticides</b> Selon les composés	+	- (effets faibles)			Okubo et al., 2004 ; Xu et al., 2008
Muscs polycycliques Selon les composés	+/-	-			Seinen <i>et al.</i> , 1999 ; Bitsch <i>et al.</i> 2002 ; Schreurs <i>et al.</i> , 2002 ; Schreurs <i>et al.</i> , 2005 ; Simmons <i>et al.</i> , 2010

+ : Effet Agoniste ; - : Effet Antagoniste ; + / - : Effet Agoniste et Antagoniste

# 4.3 Utilisations et réglementations

Le Tableau 6 présente les différentes utilisations et réglementations des contaminants choisis pour cette étude. La majorité de ces composés est ubiquiste dans l'environnement intérieur, alors qu'aucune réglementation sur leur concentration dans l'air n'existe à l'heure actuelle.

Composés	Utilisations/Sources de rejets	Réglementation
Alkylphénols	<ul><li>Fabrication de NPEO, détergents, plastiques (NP)</li><li>Résines phénoliques ou de formaldéhyde (OP)</li></ul>	<ul> <li>Inscrit sur la liste des 33 substances prioritaires de l'eau (Directive 2000/60/CE)</li> <li>Directive 2003/53/CE : Interdiction de l'emploi de NP et NPEO &gt; 0,1 % pour certains usages (tannerie, textile)</li> </ul>
HBCD	Retardateur de flamme dans les mousses de polystyrène extrudé et choc, matériaux d'isolation de construction, textile d'ameublement, équipements électriques	<ul> <li>Soumis à autorisation sans exemption d'usage par REACH*</li> </ul>
РСВ	Fluides diélectriques dans les transformateurs et condensateurs, lubrifiant pour les turbines et les pompes	<ul> <li>La vente et l'acquisition de PCB ou d'appareils contenant des PCB ainsi que la mise sur le marché de tels appareils neufs sont interdites en France depuis le décret du 2 février 1987</li> <li>Préparation d'un plan d'élimination des PCB (décret du 18 janvier 2001)</li> </ul>
PBDE	Retardateurs de flammes dans mousse de polyuréthane, plastiques, rembourrage de meubles, tapis, textiles non destinés à l'habillement, isolants électriques, ordinateurs, téléphones et téléviseurs	<ul> <li>Interdiction de commercialisation d'articles ayant des concentrations &gt; 0,1 % en masse de penta-BDE et d'octa-BDE (Directive européenne 2003/11/CE)</li> <li>Substance prioritaire dans le domaine de l'eau (Directive européenne 2000/60/CE)</li> <li>Seuil de rejet dans l'eau et le sol de 0 kg.an<sup>-1</sup>, sauf pour les PBDE-99 et PBDE-100 à 2 g.jour<sup>-1</sup> (Arrêté du 31/01/2008).</li> </ul>
TBBPA	<ul> <li>Retardateur de flamme dans les résines époxydes et de polycarbonate, équipement électrique et électronique</li> <li>Additif dans les plastiques</li> </ul>	Aucune réglementation
Muscs synthétiques	Fragrances dans les produits cosmétiques, les parfums, les désodorisants, les savons, les détergents, les produits d'hygiènes, les bougies parfumées	Aucune réglementation

Tableau 6.	Utilisations	et réglementation	des micropolluants	étudiés
------------	--------------	-------------------	--------------------	---------

43

Composés	Utilisations/Sources de rejets	<b>Réglementation</b>
Triclosan	Antifongique et antimicrobien principalement dans les produits ménagers, de soins, industrie textile, plastiques	<ul> <li>Concentration maximale permise dans les produits cosmétiques au Canada : 0,3 % (hors rince-bouche avec une concentration maximale permise de 0,03 %)</li> <li>Considéré comme un pesticide aux États-Unis</li> </ul>
Parabènes	Antifongiques et antimicrobien dans les cosmétiques et l'alimentaire	<ul> <li>Interdiction de l'isopropyl-, du butyl-, de l'isobutyl-, et du benzyl-parabène en tant qu'additif alimentaire (Directive européenne 95/2/CE)</li> <li>Limitation dans les cosmétiques (Directive européenne 76/768/CEE) : 0,8 % de la concentration totale en parabènes (concentration de chaque parabène limitée à 0,4 %)</li> </ul>
НАР	Synthèse accidentelle lors de processus de combustion	<ul> <li>Rejet de benzo(a)pyrène &lt; 0,5 g.h<sup>-1</sup>. Obligation de bilan annuel de rejet atmosphérique si consommation de plus de 10 tonnes.an<sup>-1</sup> de Benzo(a)pyrène.</li> <li>Eaux destinées à la consommation humaine : 0,2 µg.L<sup>-1</sup> maximum pour le total de 6 HAP et une concentration limite de 0,01 µg.L<sup>-1</sup> pour le benzo(a)pyrène (Directive européenne 80/778/CEE)</li> <li>Pour les eaux brutes, la concentration totale des 6 HAP doit être &lt; 1 µg.L<sup>-1</sup> (Directive européenne 80/778/CEE)</li> </ul>
Pesticides	Agriculture, traitement du bois, insecticides HCB : synthèse accidentelle lors de procédés industriels	<ul> <li>Lindane</li> <li>Eaux destinées à la consommation humaine : pesticides (dont le lindane) : 0,1 μg.L<sup>-1</sup> (Décret 2001 – 1220)</li> <li>Teneur maximale dans la viande de volaille : 0,7 ppm et dans les œufs : 0,1 ppm (Directive 2002/66/CE)</li> <li>Utilisation du lindane interdite en usage agricole en France (1988) et à partir de 2008 pour le traitement du bois et la formulation de produits antiparasitaires</li> <li><u>Cyperméthrine</u></li> <li>Réglementation pesticide : demande d'autorisation de mise sur le marché <u>HCB</u></li> <li>Classé comme polluant organique persistant par la convention de Stockholm (2000)</li> </ul>

Utilisation comme fongicide interdite en France depuis 1972

Composés	Utilisations/Sources de rejets	Réglementation
Phtalates	Plastifiants principalement utilisés dans le chlorure de polyvinyle (PVC) : fenêtres, ballons, nappes, tuyaux, colle, lubrifiants, câbles, couvertures plastifiées, contenant alimentaire	<ul> <li>Jouets et matériel de puériculture : DEHP, DBP et BBP &lt; 0,1 % en masse (Directive européenne 2005/84/CE)</li> <li>Jouets et matériel de puériculture pouvant être mis en bouche : DiNP, DiDP et DnOP &lt; 0,1 % en masse (Directive européenne 2005/84/CE)</li> <li>Cosmétiques : DBP, DEHP et DMEP interdits (Directive européenne 2007/47/CE)</li> <li>Matière plastique en contact avec des denrées alimentaires : limite de migration pour plusieurs phtalates (Directive européenne 2007/19/CE)</li> </ul>
Bisphénol A	Fabrication de plastiques (PVC, plastifiants), de résines : contenants alimentaires, vaisselles en plastiques, biberons, bouteilles, revêtement intérieur boite de conserve Tickets de caisse, reçus de carte de paiements (papier thermique)	<ul> <li>Interdit dans les cosmétiques (Directive 76/768/CEE)</li> <li>Matériaux en contact avec des denrées alimentaires : limite de migration spécifique de 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> dans les aliments (Règlement UE 321/2011).</li> <li>Interdit dans la fabrication de biberons en polycarbonate (Règlement UE 321/2011)</li> <li>En France : suspension de la fabrication, de l'importation, de l'exportation et de la mise sur le marché de tout conditionnement à vocation alimentaire (Loi 2012-1442)</li> </ul>

\*REACH : règlement sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques (mis en place en 2007).

45

# Chapitre **2**

# Démarche expérimentale

# 1. Prélèvement des échantillons d'air

#### 1.1 Sites d'étude

Les atmosphères intérieures de quatre habitats, un appartement, une maison, un bureau et une crèche ont pu être étudiées au cours de deux périodes saisonnières (été et hiver), durant lesquelles les épisodes de ventilation des locaux par les occupants diffèrent en fréquence et en durée. Des prélèvements en air extérieur ont également été réalisés afin de pouvoir comparer la contamination de l'atmosphère intérieure avec celle extérieure. Ces prélèvements extérieurs ont été effectués dans le cadre de la thèse d'Alexia Surchamp.

Les quatre sites intérieurs sont des locaux récents de la fin du 20<sup>ème</sup> siècle, tous équipés de ventilations mécaniques contrôlées (VMC) avec système d'extraction. L'appartement est situé au 2<sup>éme</sup> étage d'un petit immeuble de la commune des Lilas (93) en limite du Nord-Est de Paris, à une altitude de 120 m. La crèche et le bureau se situent dans la cuvette du centre de Paris (5<sup>ème</sup>) à 40 m de hauteur, respectivement au niveau de la chaussée et au 4<sup>éme</sup> étage. Ces deux bâtiments collectifs sont fréquentés dans un cas par des adultes et des jeunes enfants et dans l'autre cas uniquement par des adultes. La crèche a été principalement retenue en raison de la présence d'une forte proportion de matériaux, mobiliers et équipements synthétiques. La maison est située dans la commune de Sainte-Geneviève-des-Bois, à une altitude de 80 m. Les prélèvements d'air extérieur ont été réalisés dans le 13<sup>ème</sup> arrondissement de la ville de Paris afin d'être représentatif d'un centre urbain densément peuplé, sans activité industrielle particulière. Pour chacun des quatre bâtiments, le site extérieur et chaque saison, trois prélèvements consécutifs intégrés sur deux semaines ont été réalisés.

Comme détaillé dans la partie précédente (*cf.* Chapitre 1 – Partie 4), 69 COSV, PE avérés ou suspectés, ont été étudiés. Leurs concentrations selon les lieux de vie (intérieur / extérieur) et des conditions climatiques contrastées ont été déterminées dans les phases gazeuse et particulaire de l'air ambiant.

#### **1.2** Echantillonnage des phases gazeuse et particulaire

L'échantillonnage de l'air des différents sites d'étude a été réalisé à l'aide d'un système de prélèvement actif. L'air aspiré par une pompe à vibreur traverse un dispositif constitué d'un support de filtre ouvert. Le prélèvement des aérosols a été effectué en mode *Total Suspended* 

*Particles* (TSP) sur des filtres en quartz Whatman de diamètre 47 mm et de porosité 0,3 μm (QMA) préalablement calcinés à 400 °C et conservés au dessiccateur.

L'échantillonnage de la fraction totale des particules en suspension a été privilégié par rapport à un prélèvement exclusif de la fraction ayant un diamètre inférieur à 10  $\mu$ m (PM10), et ce pour plusieurs raisons :

- Compte tenu du manque de données sur la répartition gaz/particules de contaminants et de la diffusion atmosphérique des composés étudiés (exception faite des HAP), il paraît essentiel, dans un premier temps, de pouvoir appréhender l'importance relative des deux phases, en prélevant la totalité de la phase particulaire.
- Compte tenu des faibles niveaux de concentration en contaminants PE déjà observés dans l'air intérieur (parfois seulement de l'ordre de quelques pg), la détermination de tous les composés cibles dans la seule fraction fine risquait d'être peu significative.

La phase gazeuse est retenue sur un adsorbant de type résine Amberlite XAD-2 de granulométrie 20-60 mesh de Supelco (Sigma-Aldrich), nettoyée avant utilisation (le protocole de nettoyage de la résine XAD-2 est présenté en Annexe 2). La vitesse linéaire de l'air à travers le dispositif est de l'ordre de 80 à 150 cm.s<sup>-1</sup>, et ne doit pas excéder la valeur maximale de 180 cm.s<sup>-1</sup>, d'une part afin d'assurer une efficacité de rétention optimale de l'ordre de 100 % vis-à-vis de tous les composés étudiés, et d'autre part afin d'éviter un risque éventuel de perçage (désorption) au cours des épisodes de prélèvement. La durée nécessaire de 7 à 10 jours en prélèvement continu est en pratique portée à 15 jours en raison des périodes d'arrêt (15 %) prises à titre de précaution pour réduire le risque d'échauffement et de panne des pompes. Les échantillons d'air intérieur correspondent donc à des volumes d'air de 162 à 279 m<sup>3</sup> suivant l'importance du colmatage du filtre pour les aérosols particulaires.

Pour l'air extérieur, le système de prélèvement utilisé est identique à celui de l'air intérieur. Cependant, les cartouches contenant la résine XAD-2 utilisées disposent de diamètres plus importants afin de pouvoir utiliser des débits de prélèvements plus élevés tout en ayant une vitesse linéaire ne dépassant pas 180 cm.s<sup>-1</sup>. Les concentrations des contaminants étant *a priori* plus faibles en milieu extérieur qu'intérieur, il est nécessaire d'y prélever des volumes d'air plus importants (470 à 603 m<sup>3</sup>).

Les adsorbants, la résine XAD-2 et le filtre QMA, ont été sélectionnés sur la base de leur fréquente utilisation dans les études de COSV (Chuang *et al.*, 1987 ; Granier et Chevreuil, 1997 ; Liu *et al.*, 2001). De plus, Chuang *et al.* (1987) ont démontré que l'efficacité de la

résine XAD-2 était plus élevée que celle de la mousse de polyuréthane (PUF) pour les HAP, qui présentent des propriétés physico-chimiques similaires à celles de nos COSV cibles.

Pour l'air intérieur, la résine XAD-2 est répartie dans deux cartouches en série (A1 et A2), permettant ainsi de contrôler l'efficacité de rétention de l'adsorbant de la cartouche A1 vis-àvis des COSV recherchés dans la phase gazeuse. Le volume prélevé et la vitesse sont contrôlés par montage en série d'un débitmètre à bille et d'un enregistreur des temps de fonctionnement. Deux systèmes de prélèvement actif sont utilisés en parallèle (Figure 20) : un pour les analyses chimiques (cartouches bleues) et un pour les analyses biologiques (cartouches rouges).



Figure 20. Schéma du système de prélèvement actif

Le Tableau 7 présente les caractéristiques des systèmes d'échantillonnage d'air intérieur et extérieur.

	Air extérieur	Air intérieur
Dispositif	2 Cartouches longueur 20 cm Ø 2 cm	2 Cartouches longueur 10 cm Ø 1 cm
Masse d'adsorbant XAD-2	75 g	12 g

Tableau 7. Caractéristiques des systèmes d'échantillonnage

# 2. Préparation et traitement des extraits d'air

#### 2.1 Préparation des extraits par extraction accélérée par solvant

L'extraction accélérée par solvant (*Accelerated Solvant Extraction*, ASE) est également connue sous différentes appellations : « *Pressurised Liquid Extraction*, PLE », « *Pressurised Fluid Extraction*, PFE » ou encore « *Pressurised Solvent Extraction*, PSE ».

L'ASE est une technique d'extraction solide-liquide qui a la particularité d'utiliser des solvants sous de hautes pressions et à des températures situées au-dessus du point d'ébullition des solvants (Kaufmann et Christen, 2002). Cette combinaison de pressions et températures élevées augmente l'efficacité et la rapidité du processus d'extraction. Celui-ci est constitué de plusieurs cycles, et permet augmenter le gradient de concentration entre un solvant propre et la matrice solide, ce qui améliore le transfert de masse et augmente le rendement d'extraction. L'extraction est réalisée en mode statique, c'est-à-dire que le solvant est en contact avec la matrice pendant un temps imparti (généralement 5 à 10 min) pendant lequel a lieu la désorption et la diffusion des molécules de l'échantillon vers le solvant (Richter *et al.*, 1996 ; Kaufmann et Christen, 2002).

L'extraction des phases gazeuse et particulaire a été réalisée par ASE. Les COSV cibles sont extraits des adsorbants (résine XAD-2 et filtre QMA) avec un mélange de solvant dichlorométhane (DCM)/méthanol (MeOH) 2/1 (v/v). Les solvants organiques de qualité chromatographique (Merck Suprasolv) ont été obtenus par VWR. Trois cycles statiques de 5 min à 100 °C sont utilisés. Chaque extrait correspondant à une phase atmosphérique donnée est ensuite récupéré dans un flacon. Les différents paramètres de l'extraction sont présentés en Annexe 3. Deux blancs sont réalisés pour chaque période de prélèvement, un pour la phase gazeuse et l'autre pour la phase particulaire, qui correspondent aux extraits obtenus à partir de résine XAD-2 et d'un filtre QMA propre. Ces blancs suivent ensuite le même protocole que les échantillons d'air intérieur et sont analysés avec les échantillons correspondants.

Pour les extraits destinés à l'analyse chimique, une solution d'étalons internes est ajoutée avant l'extraction et une solution d'étalons externes, appelés étalons seringues, avant l'analyse. Les quantités d'étalons utilisées sont présentées en Annexe 4.

#### 2.2 Traitement des extraits pour analyses biologique et chimique

Ainsi préparés, les extraits de phases gazeuse et particulaire sont concentrés par évaporation sous flux d'azote à 70 °C jusqu'à environ 500 µL.

Aucune étape de purification n'est réalisée avant analyse.

Traitement des extraits pour l'analyse biologique :

Les extraits dédiés aux analyses sur bio-essais sont ensuite évaporés presque à sec. Un transfert de solvant est réalisé dans de l'acétate d'éthyle avant reprise de l'extrait presque à sec dans du diméthylsulfoxyde (DMSO) de qualité HPLC (Sigma-Aldrich). Le volume de

DMSO ajouté à l'extrait est fonction du volume d'air prélevé. D'après une étude préliminaire menée en amont de ce projet (PNRPE, 2013), le volume de l'extrait est fixé à 100  $\mu$ L de DMSO pour un volume d'air prélevé de 150 m<sup>3</sup>. Chaque volume de reprise dans le DMSO est calculé pour rester dans ces mêmes proportions. Ainsi, ce mode de préparation permet d'obtenir des données brutes d'activité biologique directement comparables entre extraits puisqu'elles sont indépendantes du volume d'air. Après reprise des extraits dans le DMSO, l'acétate d'éthyle résiduel est évaporé sous flux d'azote, à température ambiante, pendant 30 min.

#### Traitement des extraits pour l'analyse chimique :

Après concentration dans un volume final de 500  $\mu$ L des extraits préparés par ASE, le solvant majoritaire résiduel est du MeOH. De ce fait, l'analyse des composés par chromatographie liquide (*Liquid Chromatography*, LC) est réalisée en premier. Une fois celle-ci terminée, un changement de solvant est effectué. Pour cela, les extraits sont évaporés à sec sous flux d'azote puis repris dans 500  $\mu$ L d'hexane, solvant adapté pour l'analyse par chromatographie en phase gazeuse (*Gaz Chromatography*, GC). Pour l'analyse des PCB, du lindane et des PBDE, l'extrait est concentré jusqu'à environ 20  $\mu$ L afin d'augmenter la sensibilité de leur analyse.

#### 2.3 Fractionnement des extraits pour la démarche EDA

La mise en place de la démarche EDA nécessite le fractionnement d'un extrait, qui correspond à un mélange complexe de micropolluants, afin de le scinder en fractions moins complexes qui feront l'objet d'une double analyse en parallèle (chimique et biologique) afin d'identifier les molécules cibles ou familles de molécules à l'origine de l'activité biologique observée pour l'extrait (*cf.* Chapitre 1). La Figure 21 représente la méthodologie générale adoptée pour la démarche EDA qui comporte deux fractionnements successifs. La démarche appliquée est présentée en détail en Annexe 5. Les principales contraintes sont : (1) avoir un extrait assez concentré en contaminants, et surtout suffisamment biologiquement actif pour observer une activité au niveau des sous-fractions, et (2) avoir des contrôles adaptés pour vérifier la perte ou l'enrichissement en contaminants ou activité lors des étapes du fractionnement. Ainsi, 6 prélèvements d'air (phases gazeuse et particulaire) consécutifs intégrés chacun sur 2 semaines ont été réalisés dans la crèche. Ce site a été choisi en raison de l'activité biologique et de la contamination de son air (*cf.* Chapitre 3). Les 6 extraits de phase particulaire n'ont pas fait l'objet d'un fractionnement analytique, en raison de leur plus faible activité biologique par comparaison aux extraits de phase gazeuse (*cf.* Chapitre 3). Ils ont par contre été analysés pour leur contenu en composés PE cibles. Après avoir vérifié que les 6 extraits de phase gazeuse présentaient des concentrations en contaminants et des activités biologiques *in vitro* similaires entre eux, ils ont été rassemblés pour obtenir un seul extrait appelé « pool ». Trois fractions ont été récoltées après fractionnement du pool (fractionnement 1). Ensuite, chacune des fractions a été sous-fractionnée à nouveau en 3 fractions (fractionnement 2). Comme ses 3 fractions et ses 9 sous-fractions, le pool a été analysé pour sa teneur en composés cibles et son potentiel PE.

Afin de contrôler l'éventuelle perte ou enrichissement en contaminants ou en activité biologique, les deux fractionnements ont été répétés à l'identique afin d'obtenir :

- un extrait pool fractionné recomposé (pool FR) correspondant aux fractions rassemblées (F1 + F2 + F3);
- des fractions fractionnées recomposées (ex. F1 FR) correspondant aux sous-fractions rassemblées (ex. F1-1 + F1-2 + F1-3).

En parallèle de chaque étape de l'EDA, un extrait contrôle, appelé blanc, et correspondant aux extraits obtenus à partir de résine XAD-2 et d'un filtre QMA propres, a subi le même traitement que l'extrait initial et a été analysé, comme ses (sous)-fractions, pour son activité PE et son contenu en composés cibles.



Figure 21. Schéma de la démarche EDA mise en place

Les deux fractionnements successifs ont été réalisés par chromatographie liquide semipréparative (Shimadzu série Prominence) en phase inverse sur colonne C18 (Inertsil OD-3;  $2,1 \ge 250 \text{ mm}$ ;  $5 \ \mu\text{m}$ ). Les composés sont élués en 100 min pour le premier fractionnement et en 135 min pour le second, à un débit de 0,2 mL.min<sup>-1</sup>. La colonne est chauffée à 30 °C dans un four thermostaté. Le volume injecté d'extrait ou de (sous)-fraction est de 100  $\mu$ L. Les Tableaux 8 et 9 présentent les gradients de phase mobile (MeOH/eau) utilisés pour l'élution des composés selon leur logKow croissant lors des deux fractionnements.

Temps (min)	MeOH (%)	Eau (%)	Durée palier (min)
0	30	70	2
10	70	30	10
30	90	10	10
50	100	0	40
95	30	70	5

Tableau 8. Gradient de phase mobile du fractionnement 1 en HPLC semi-préparative

Tableau 9. Gradient de phase mobile du fractionnement 2 en HPLC semi-préparative

Temps (min)	MeOH (%)	Eau (%)	Durée palier (min)
0	30	70	2
90	100	0	30
125	30	70	10

#### 2.4 Développement des méthodes de fractionnement pour l'EDA

Initialement, des tests de fractionnement en HPLC semi-préparative avec une colonne en phase normale de type silice et une phase mobile hexane/isopropanol ont été effectués, mais n'ont pas présenté de résultats concluants quant à la séparation de l'ensemble des contaminants étudiés. Pour la mise en œuvre de l'EDA, les deux fractionnements successifs réalisés en phase inverse ont été développés et validés à l'aide d'une HPLC semi-préparative (Shimadzu série Prominence) équipée d'une détection par spectrométrie de masse avec une source d'ionisation chimique à pression atmosphérique (*Atmospheric Pressure Chemical Ionisation*, APCI) et une acquisition du signal en mode scan. Les ions spécifiques de chaque composé étudié ont été déterminés par l'injection de solutions contenant le standard de chaque composé. Après avoir déterminé le temps de rétention de chaque molécule, la composition des 3 fractions F1, F2 et F3 en composés cibles a pu être déterminée (Figure 22). Par la suite, 3 solutions représentatives de la composition des 3 fractions en composés cibles ont été injectées pour effectuer le fractionnement 2 afin de déterminer les temps de rétention de chaque standard et évaluer les temps de collection des 3 sous-fractions (ex. F1-1, F1-2, F1-3) par fraction (ex. F1). Les Figures 23, 24 et 25 présentent
la composition en composés cibles des 9 sous-fractions. Les chromatogrammes correspondants ainsi que les ions spécifiques à chaque composé cible sont présentés en Annexe 6 pour le fractionnement 1 et en Annexe 7 pour le fractionnement 2. Les temps de rétention du PCB 28 et du lindane n'ont pas pu être déterminés. En effet, la solution commerciale de PCB étant en solution dans un solvant (hexane) non miscible avec celui de la phase mobile de l'HPLC semi-préparative (MeOH), celle-ci a dû subir un changement de solvant entrainant la perte du PCB 28, un composé relativement volatil (pression de vapeur =  $2,6.10^{-2}$  Pa). Concernant le lindane, les conditions d'ionisation utilisées pour la détection par spectrométrie de masse APCI n'ont pas permis d'ioniser ce composé.



Figure 22. Temps de rétention de chaque composé lors du fractionnement 1

100





Figure 24. Temps de rétention de chaque composé de la fraction 2 (F2) lors du fractionnement 2



Chapitre 2 –

Démarche expérimentale

La méthode développée a ensuite été transférée sur une HPLC semi-préparative (Shimadzu Pompe LC-20 AD Prominence) équipée d'un collecteur de fractions (Shimadzu FRC-10A) et d'un détecteur UV (Shimadzu SPD-20MA). De ce fait, certains composés étudiés absorbant dans le domaine de l'UV ont été injectés afin de déterminer le décalage de leurs temps de rétention entre les deux HPLC, extrapolable aux autres composés. Les temps de collection de chaque fraction ont donc été adaptés en fonction de ce décalage ; ils sont présentés dans le Tableau 10. Celui-ci indique également la composition en eau et MeOH des fractions collectées calculée à partir du gradient de phase mobile appliqué.

Fraction	Début (min)	Fin (min)	MeOH (%)	Eau (%)
1	0,0	51,0	81,8	18,2
2	51,0	61,0	100,0	0,0
3	61,0	100,0	88,9	11,1
1-1	0,0	83,0	69,7	30,3
1-2	83,0	85,5	97,8	2,2
1-3	85,5	135,0	85,6	14,4
2-1	0,0	94,5	73,2	26,8
2-2	94,5	96,0	100,0	0,0
2-3	96,0	135,0	81,9	18,1
3-1	0,0	103,7	75,5	24,5
3-2	103,7	106,3	100,0	0,0
3-3	106,3	135,0	76,0	24,0

### 2.5 Traitement des fractions

Une fois collectées, les fractions sont évaporées à sec à l'aide d'un système d'évaporation EZ-2 (Genevac, UK) avant d'être rassemblée ou non. Elles sont ensuite remises en solution dans 500  $\mu$ L de MeOH. Concernant celles qui sont dédiées à l'analyse sur bio-essais, un changement de solvant est réalisé dans 100  $\mu$ L de DMSO.

## 3. Analyse chimique des extraits de phases gazeuse et particulaire

### 3.1 Analyse par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem

Pour analyser les parabènes, le TBBPA, le triclosan, l'HBCD, les AP, le BPA ou les APEO, trois méthodes ont été développées en chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (*Liquid Chromatography / tandem Mass Spectrometry*, LC/MS/MS) avec une ionisation électrospray (*ElectroSpray Ionisation*, ESI). Les conditions chromatographiques utilisées sont présentées en Annexe 8. Pour chaque méthode, un gradient de phase mobile eau/MeOH a été utilisé.

### 3.1.1 Parabènes, TBBPA, triclosan et HBCD

### Données de la littérature

La détermination des conservateurs (parabènes et triclosan) a souvent été réalisée par GC/MS (Lindström *et al.*, 2002 ; Gatidou *et al.*, 2007 ; McAvoy *et al.*, 2009 ; Rudel *et al.*, 2010 ; Shanmugam *et al.*, 2010) ou par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem (*Gas Chromatography / tandem Mass Spectrometry*, GC/MS/MS) (Singer *et al.*, 2002 ; Boehmer *et al.*, 2004 ; Canosa *et al.*, 2007), bien que la dérivation préalable du triclosan et des parabènes soit nécessaire en raison de leur forte polarité. Pour éviter cette étape de dérivation, plusieurs auteurs ont analysé le triclosan et les parabènes par LC/MS/MS (Agüera *et al.*, 2003 ; Chu et Metcalfe, 2007 ; Miller *et al.*, 2008 ; González-Mariño *et al.*, 2009 ; Geara-Matta *et al.*, 2011), par LC-UV (Guo *et al.*, 2009 ; Zotou *et al.*, 2010) et par LC/MS pour le triclosan (Coogan *et al.*, 2007 ; Heidler et Halden, 2007). La technique la plus utilisée comprend une ionisation ESI avec un analyse des parabènes et du triclosan par LC/MS ou LC/MS/MS, s'effectue le plus souvent en phase inverse, c'est à dire avec des colonnes à phase stationnaire apolaire, de type C18 (Heidler et Halden, 2007 ; Núñez *et al.*, 2008; Ye *et al.*, 2008).

Les premières analyses du TBBPA ont été réalisées par GC/MS (Xie *et al.*, 2007) ou GC/MS/MS (Abdallah *et al.*, 2008). Cependant, ces méthode imposent une dérivation préalable du groupe phénolique de ce composé (Sjödin *et al.*, 2001). La LC/MS apparait donc

comme la technique de choix pour l'analyse du TBBPA, ne nécessitant aucune dérivation avant analyse (Hayama *et al.*, 2004 ; Tollbäck *et al.*, 2006). L'utilisation de l'ESI de polarité négative semble être la technique d'ionisation la plus appropriée (Tollbäck *et al.*, 2006). La séparation chromatographique du TBBPA se fait classiquement en phase inverse sur une colonne apolaire de type C18. Pour obtenir une bonne détection du TBBPA, il est important de prendre certaines précautions, notamment de tenir compte de son affinité pour la phase mobile utilisée. En effet, Chu *et al.* (2005) ont démontré que le signal chromatographique du TBBPA était 1,5 fois plus élevé avec une phase mobile composée de MeOH par rapport à l'acétonitrile. En outre, Tollbäck *et al.* (2006) ont mis en évidence que la solution étalon de TBBPA pouvait se débromer si elle n'était pas bien protégée de la lumière.

L'HBCD peut être analysé en GC avec un détecteur à capture d'électrons ou un spectromètre de masse (Remberger *et al.*, 2004). Cependant, la séparation de ses différents isomères n'est pas possible avec cette méthode : un seul pic chromatographique est obtenu pour les trois isomères en raison de leur réarrangement thermique. La totalité des isomères de l'HBCD doit alors être considérée pour l'analyse des résultats. En revanche, les isomères de l'HBCD peuvent facilement être séparés par LC/MS en phase inverse avec une colonne apolaire en C18 (Budakowski et Tomy, 2003 ; Tomy *et al.*, 2005 ; Gómara *et al.*, 2007).

#### Méthode développée

L'analyse des parabènes, du TBBPA, du triclosan et des trois isomères de l'HBCD a été réalisée en LC/MS/MS avec une ionisation ESI de polarité négative. Les solutions de parabènes (composés natifs et isotopes marqués) ont été obtenues par Supelco. Le TBBPA et le TBBPA marqué ont été fournis par BCP instruments. Le triclosan et l'HBCD (composés natifs et marqués) ont été obtenus par Wellington Laboratories. Les paramètres de détection par spectrométrie de masse sont présentés en Annexe 9 : étalons internes utilisés, temps de rétention des composés, transitions de quantification, valeurs m/z choisies, ratio des ions de qualification et de quantification et énergies de collision correspondantes.

### 3.1.2 Alkylphénols et BPA

#### Données de la littérature

Les premières analyses des alkylphénols ont été réalisées par GC/MS (Ding et Fann, 2000 ; Bressy *et al.*, 2011). Cependant, les AP et les APEO ayant une faible volatilité, une dérivation préalable est nécessaire pour réaliser l'analyse (Rudel *et al.*, 2010). Pour cette raison, l'analyse GC/MS a été délaissée au profit d'autres techniques qui permettent une analyse directe. Aujourd'hui, la technique la plus utilisée est la LC/MS avec un mode d'ionisation ESI ou APCI. Pour l'analyse des nonylphénols et octylphénols, l'ESI reste plus sensible que l'APCI (Schmitz-Afonso *et al.*, 2003). Le mode d'ionisation le plus courant est d'ailleurs l'ESI : en polarité positive (ESI +) pour les APEO et en polarité négative (ESI -) pour les AP. En raison du risque de co-élution de certains composés AP par LC/MS, il est préférable d'utiliser la LC/MS/MS, laquelle permet d'identifier les composés de façon certaine (Loyo-Rosales *et al.*, 2003 ; Rabouan *et al.*, 2012). La séparation chromatographique des APEO et de leurs métabolites par LC/MS ou LC/MS/MS se réalise la plupart du temps en phase inverse avec une colonne de type C18 (Kreisselmeier et Durbeck, 1997).

L'analyse du BPA est aujourd'hui très bien maîtrisée. Elle est réalisée principalement par GC (Del Olmo *et al.*, 1997 ; Rudel *et al.*, 2003), même si la LC a été utilisée dans certaines études (Castillo *et al.*, 1997 ; Pedersen et Lindholst, 1999 ; Petrovic et Barceló, 2000). Le mode de détection le plus utilisée est la spectrométrie de masse (Rudel *et al.*, 2003 ; Otake *et al.*, 2004).

### Méthode développée

Les AP (OP et NP) et le BPA ont été analysés en chromatographie liquide de masse tandem en polarité négative : LC(ESI-)/MS/MS. Les solutions d'alkylphénols utilisées (natifs et marqués) ont été obtenues par Sigma-Aldrich. Le BPA et le BPA marqué ont été fournis par A2S-Analytical Standard Solution. Les différents paramètres chromatographiques et de masses sont présentés en Annexes 8 et 10.

La composition de base de la phase mobile est identique à celle utilisée pour l'analyse des autres composés (Annexe 8). Cependant, de l'hydroxyde d'ammonium (NH<sub>4</sub>OH) a été ajouté à 5 mM dans chaque solvant (Loyo-Rosales *et al.*, 2003). Des essais réalisés ont en effet montré une abondance des ions de transition des composés plus importante lors de l'utilisation de NH<sub>4</sub>OH dans la phase mobile (Tableau 11).

 Tableau 11. Comparaison des abondances de la transition de quantification pour le BPA, l'octylphénol et le nonylphénol (50 ng dans le vial).

Composés	Abondance (Avec NH4OH)	Abondance (Sans NH4OH)		
BPA	34796	9236		
Octylphénol	25385	6909		
Nonylphénol	61912	19187		

### 3.1.3 Alkylphénols éthoxylés

### Données de la littérature

Les méthodes d'analyse des alkylphénols éthoxylés présentées dans la littérature sont identiques à celles utilisées pour les alkylphénols (*cf.* Partie 3.1.2). D'ailleurs, l'analyse des AP et des APEO est très souvent réalisée conjointement. La polarité positive est cependant utilisée pour les composés éthoxylés.

### Méthode développée

Comme la littérature le préconise, l'analyse des APEO est réalisée dans les mêmes conditions chromatographiques que pour les autres composés (Annexe 8), en LC/MS/MS avec une ionisation ESI, mais en polarité positive (Annexe 11). Les solutions d'alkylphénols éthoxylates (natifs et marqués) ont été fournies par Sigma-Aldrich. Comme pour les AP et le BPA, 5 mM de NH4OH sont ajoutés aux solvants de la phase mobile. Pour les espèces éthoxylées, le NH4OH permet d'éviter la formation de l'ion [M+Na]<sup>+</sup> qui est peu stable, en formant l'ion [M+NH4]<sup>+</sup> plus stable (Loyo-Rosales *et al.*, 2003).

### 3.2 Analyses par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

Pour analyser les muscs, les phtalates, la cyperméthrine ou les HAP, quatre méthodes ont été développées en GC/MS.

### 3.2.1 Muscs synthétiques

### Données de la littérature

Les muscs polycycliques sont des produits volatils et stables thermiquement. La méthode privilégiée pour les étudier est l'analyse par GC/MS avec une ionisation par impact électronique (*Electron Impact*, EI) (Kallenborn *et al.*, 1999 ; Peck et Hornbuckle, 2006). Les analyseurs quadripôles (D. Chen *et al.*, 2007) sont autant utilisés que les analyseurs à trappe d'ions (Fromme *et al.*, 2004 ; Regueiro *et al.*, 2009). L'utilisation d'une détection par spectrométrie de masse en tandem est très rare, car la sensibilité de spectromètre de masse à basse résolution est suffisante pour l'analyse de ces composés.

Comme les muscs polycycliques sont présents dans de nombreux produits, il est très difficile d'obtenir des vrais blancs analytiques. L'emploi de savons, crèmes, gels douche, shampoings et autres produits cosmétiques contenant les composés étudiés doit être évité par le personnel

manipulateur, ainsi qu'au sein du laboratoire. Toute contamination issue de l'emploi d'agents nettoyants pour les sols ou les vitres doit être prise en compte (Bester, 2009).

De plus, les standards utilisés pour l'analyse des muscs peuvent poser des problèmes. En effet, le galaxolide disponible commercialement est pur à seulement 50 %. L'impureté présente est le dibutyl-phtalate. Pour la tonalide, le D<sub>3</sub>-tonalide peut subir un échange de proton, inversant alors la deutération. Ainsi, le standard interne peut être perdu et de la tonalide supplémentaire peut être produite pendant le traitement et le stockage des échantillons (Bester, 2009).

### Méthode développée

Conformément à la littérature, la méthode d'analyse des muscs développée utilise la GC/MS avec une ionisation par EI. Les différentes solutions de muscs utilisées ont été fournies par Cambridge Isotope Laboratories. Les différents paramètres de la méthode sont présentés en Annexe 12. En raison des problèmes observés avec l'utilisation de la D<sub>3</sub>-tonalide, l'étalon interne choisi est le musc xylène d15. Les gradients de température du four au cours de l'analyse ont été déterminés d'après les travaux de Peck et Hornbuckle (2006) : le programme de température a été légèrement modifié afin d'obtenir un temps d'analyse le plus court possible.

### 3.2.2 Phtalates

La méthode utilisée pour l'analyse des phtalates a été décrite par Alliot *et al.* (2014). Les solutions de phtalates (natifs et marqués) utilisés ont été obtenues par Supelco. Comme pour les muscs, il s'agit d'une analyse par GC/MS avec une ionisation par EI. Cependant, un changement d'étalon seringue a été effectué pour notre projet : le DMP d4 et le DnOP d4 ont été choisis à la place du benzylbenzoate, en raison de la présence de ce dernier dans l'air intérieur (Lamas *et al.*, 2010). Les paramètres analytiques sont présentés en Annexe 13.

### 3.2.3 Cyperméthrine

### Données de la littérature

La technique la plus utilisée pour l'analyse de la cyperméthrine est la GC couplée à un détecteur à capture d'électron (Siebers et Mattusch, 1996 ; Bouvier *et al.*, 2006 ; Yao *et al.*, 2006) ou à un spectromètre de masse (Barrek *et al.*, 2003 ; Beltran *et al.*, 2003).

### Méthode développée

La méthode choisie pour l'analyse de la cyperméthrine est identique à celle utilisée pour les phtalates (cf. Partie 3.2.2) et les paramètres analytiques sont également présentés en Annexe 13. La cyperméthrine et la cyperméthrine marqué ont été fournies par Cambridge Isotope Laboratories. Le but premier était d'obtenir une séparation chromatographique de la cyperméthrine et des phtalates au cours d'une même analyse. Cependant, les concentrations en cyperméthrine étant bien plus faibles que celles en phtalates, une analyse séparée du pesticide a été préférée. En effet, il a été choisi d'ajouter une quantité de DnOP d4 (étalon seringue) avant l'analyse proche des concentrations retrouvées dans l'air intérieur. Cet étalon étant également utilisé pour l'analyse des phtalates, 100 ng de DnOP d4 sont d'abord ajoutés pour l'analyse de la cyperméthrine, puis 900 ng sont de nouveau ajouté à l'extrait pour celle des phtalates. La forme de la droite de calibration obtenue pour la cyperméthrine présente une forme exponentielle ne permettant pas de trouver une zone de linéarité (Figure 26) ; l'incertitude sur l'analyse s'en retrouve donc augmentée. Les premiers points de la gamme formant un « palier », une concentration assez élevée en cyperméthrine dans les échantillons s'avère donc nécessaire.



Figure 26. Droite de calibration de la cyperméthrine

### 3.2.4 HAP

La méthode utilisée pour l'analyse des HAP est celle développée antérieurement par le laboratoire (Alliot *et al.* 2014). L'analyse est réalisée par GC/MS avec une ionisation par EI. Les solutions de HAP (natifs et marqués) ont été obtenues par CIL Cluzeau. Comme pour l'analyse des phtalates, le seul changement concerne le benzylbenzoate qui a été remplacé par

du fluorène d10, du fluoranthène d10 et du dibenzo(a,h)anthracène d14. Les paramètres analytiques sont présentés en Annexe 14.

### 3.3 Analyses par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem

Pour analyser les PCB, l'HCB, le PeCB, le lindane ou les PBDE, deux méthodes d'analyse ont été développées en GC/MS/MS.

### 3.3.1 PCB, HCB, PeCB et lindane

L'analyse des PCB de l'HCB et du PeCB est réalisée selon Alliot *et al.* (2014) par GC/MS/MS avec une ionisation EI. L'analyse du lindane est effectuée en même temps que celle des PCB. Les solutions de PCB (natif et marqués) et de HCB ont été obtenues chez Dr. Ehrenstorfer Reference Materials. La solution de PeCB a été fournie par LGC Standard. Le lindane et le lindane marqué ont été obtenus chez Cambridge Isotope Laboratories et CIL Cluzeau. Les paramètres choisis et les transitions du lindane ajoutées dans l'analyse sont présentés en Annexe 15.

### 3.3.2 PBDE

L'analyse des PBDE est réalisée selon la méthode de Alliot *et al.* (2014) par GC/MS/MS avec une ionisation EI. Les solutions PBDE et PBDE marqués ont été obtenues par Cambridge Isotope Laboratories. Les paramètres analytiques sont présentés en Annexe 16.

### **3.4** Expressions des résultats

Afin de pouvoir comparer les concentrations de chaque contaminant entre les extraits de phases gazeuse et particulaire et les blancs, les quantités obtenues pour les blancs sont exprimées en ng.m<sup>-3</sup> (comme pour les extraits), en divisant la quantité retrouvée par le volume d'air moyen prélevé sur les quatre lieux de vie pendant la période correspondante. Comme le bruit de fond est souvent un problème avec les analyses de contaminants à l'état de trace, la stratégie suivante a été adoptée : si la concentration d'un composé donné dans un extrait n'est pas quatre fois supérieure à sa concentration dans le blanc correspondant, alors une correction du blanc est effectuée. A l'inverse, aucune correction n'est réalisée si sa concentration dans l'extrait est au moins quatre fois supérieure à celle du blanc. Les concentrations en composés cibles (corrigées ou non) sont indiquées «< LQ » ou « <LD » si elles sont respectivement inférieurs aux limites de quantification et de détection calculées. Pour certaines familles de

composés, les concentrations sont présentées en somme des concentrations des congénères étudiés comme suit : « Σ 7 Phtalates », correspondant à la somme de DMP, DEP, DiBP, DnBP, BBP, DEHP et DnOP afin d'obtenir des résultats comparables avec ceux présentés dans la littérature internationale ; «  $\Sigma$  OP + NP », représentant la somme de l'octylphénol et du nonylphénol ; « Σ Ethoxylés », correspondant à la somme de l'OP1EO, de OP2EO, NP1EO et du NP2EO ; « Σ Parabènes », correspondant à la somme du méthyl-P, de l'éthyl-P, du propyl-P et du butyl-P; «Σ8 HAP-NF» en référence aux 8 HAP décris dans la norme AFNOR NF X 43-329, c'est à dire le benzo(a)pyrène, benzo(b)fluoranthène, benzo(k)fluoranthène, indéno(1,2,3-c,d)pyrène, benzo(a)anthracène, dibenzo(a,h)anthracène, benzo(g,h,i)pérylène et fluoranthène ; «  $\Sigma$  15 HAP-EPA » en référence aux 16 HAP classés prioritaires selon l'Environmental Protection Agency sans le naphtalène (composé très volatil qui n'a pas pu être quantifié dans cette étude, comme dans la plupart des travaux de recherche environnementale); «Σ 6 PBDE », représentant la somme des PBDE 28, 47, 99, 100, 153, 154; « $\Sigma$  7 PCB » et « $\Sigma$  DL-PCB », correspondant respectivement à la somme des PCB 28, 52, 101, 118, 138, 153, 180 et à la somme des PCB Dioxin-Like 77, 81, 105, 114, 118, 123, 126, 156, 157, 167, 169, 189. Les concentrations des autres composés sont données individuellement.

### 4. Validation du protocole analytique

Afin d'évaluer la performance du protocole analytique développé, une étude du biais analytique ainsi qu'une évaluation de l'incertitude a été menée. Cette validation a été réalisée à l'aide d'un dopage des matrices d'adsorption : la résine XAD-2 et un filtre QMA.

### 4.1 Validation de la méthode de prélèvement

La capacité de rétention de la résine XAD-2 vis-à-vis des COSV cibles a été évaluée par deux études distinctes conduites à partir de l'air ambiant du bureau, d'une part en comparant deux vitesses de prélèvement, et d'autre part en estimant l'efficacité de rétention relative des 2 cartouches A1 et A2 montées en série et contenant chacune 6 g de résine XAD-2 (Figure 20).

L'influence de la vitesse de circulation à travers l'adsorbant sur l'efficacité du piégeage des COSV sur la résine XAD-2 et le filtre QMA est présentée en premier. Les phases gazeuse et particulaire ont été prélevées pendant 15 jours consécutifs à l'aide de deux systèmes opérant

en simultané mais à deux vitesses différentes, 67 et 144 cm.s<sup>-1</sup>, soit des débits de 686 et 319 L.h<sup>-1</sup>, qui ont été choisies en fonction du volume d'échantillonnage moyen utilisé dans cette étude et de ceux indiqués dans la littérature (Rudel et al., 2003 ; Fromme et al., 2004 ; Blanchard et al., 2014). Le débit d'un fluide (m<sup>3</sup>.h<sup>-1</sup>) étant le produit de la vitesse linéaire (cm.s<sup>-1</sup>) et de la surface traversée (cm<sup>2</sup>), il a été choisi d'observer les différences entre deux vitesses linéaires plutôt qu'entre deux débits. En effet, la capacité d'adsorption des différents contaminants prélevés est dépendante du temps de contact entre le composé et l'adsorbant. La vitesse linéaire lors du prélèvement reflète plus exactement le temps de contact suivant la géométrie du dispositif et les autres paramètres expérimentaux. Les adsorbants, résine XAD-2 et filtre QMA, ont ensuite été analysés pour leur teneur en contaminants reportée en ng.m-3 (cf. Partie 3.4 – Expression de résultats) pour les phases gazeuse et particulaires dans le Tableau 12 (les résultats détaillés sont présentés en Annexe 17). Les deux vitesses de prélèvement permettent d'obtenir des concentrations du même ordre de grandeur pour la majorité des contaminants. La vitesse la plus élevée permet une quantification du galaxolide et du nonylphénol dans la phase gazeuse à des concentrations plus élevées par rapport à la vitesse la plus faible. Par contre, leurs concentrations dans la phase particulaire ne changent pas selon les vitesses, ce qui montre l'absence de désorption du galaxolide et du nonylphénol de la phase particulaire vers la phase gazeuse. Cette différence pourrait être liée à une contamination ponctuelle par un produit détergent parfumé pendant la période de prélèvement, intégré plus rapidement par le débit le plus élevé. La différence également observée pour le nonylphénol suggère une contamination par un détergent parfumé. Seule la cyperméthrine pourrait se désorber de la phase particulaire, car sa concentration y diminue avec l'augmentation de la vitesse. En général, aucune relation n'a pu être établie entre la pression de vapeur saturante des composés et leur niveau de rétention par l'adsorbant. Cependant, les vitesses étudiées ne semblent pas perturber la rétention de molécules très volatils telles que le PeCB (pression de vapeur =  $2,67.10^{-1}$  Pa) ou encore le phénanthrène (pression de vapeur =  $1,61.10^{-2}$  Pa). Cette étude permet de confirmer que les vitesses utilisées pour prélever nos volumes d'air sont adaptées à l'ensemble des contaminants étudiés (144 cm.s<sup>-1</sup> en moyenne).

	Vitesse lin	éaire : 67cm.s <sup>-1</sup>	Vitesse linéaire : 144 cm.s <sup>-1</sup>		
Composés	Débit	: 319 L.h <sup>-1</sup>	Débit	: 686 L.h <sup>-1</sup>	
1	Phase gazeuse	Phase particulaire	Phase gazeuse	Phase particulaire	
	Phtalates	1	6	1	
DEHP	8.239	92,27	4,839	84,15	
$\Sigma$ 7 Phtalates	265,5	231,3	216,6	191,4	
	Muscs	,	,	,	
Galaxolide	6,566	0,387	21,71	0,322	
Tonalide	3,046	0,069	4,701	0,053	
	Alkylphénols				
Octylphénol	2,856	0,139	3,933	0,102	
Nonylphénol	12,85	0,368	24,99	0,301	
$\sum OP + NP$	15,70	0,507	28,92	0,403	
OP1EO	0,596	0,037	0,975	0,041	
OP2EO	0,002	0,017	0,003	0,015	
NP1EO	2,799	0,928	4,402	1,001	
NP2EO	0,274	0,289	0,095	0,503	
∑ Ethoxylés	3,672	1,270	5,475	1,561	
	Phénols				
Bisphénol A	0,068	0,390	0,023	0,521	
TBBPA	-	0,020	-	0,028	
	Parabènes				
Méthyl-P	1,874	0,116	2,406	0,140	
Ethyl-P	0,091	0,003	0,125	0,005	
Propyl-P	0,524	0,023	0,969	0,027	
Butyl-P	0,030	0,005	0,054	0,005	
$\sum$ 4 Parabènes	2,519	0,147	3,555	0,176	
	HAP				
Phénanthrène	90,17	0,125	90,08	0,152	
Benzo(a)pyrène	0,067	0,217	0,057	0,309	
∑ 8 HAP-NF	11,69	1,832	10,82	2,452	
	Pesticides				
Cyperméthrine	2,146	27,18	2,403	5,479	
Lindane	0,880	0,012	0,62	0,010	
	РСВ				
HCB	1,246	0,001	1,151	0,001	
PeCB	1,410	0,001	1,223	0,001	
$\sum 7 \text{ PCB}$	2,858	0,053	3,733	0,049	
∑ DL-PCB	0,125	0,004	0,154	0,003	
	PBDE	0.010	0.000	0.010	
PBDE 47	0,057	0,010	0,089	0,012	
$\sum 6 PBDE$	0,076	0,044	0,115	0,051	
LIDOD	Autres	0.001	0.000	0.001	
HBCD	0,000	0,001	0,000	0,001	
Triclosan	0,224	0,052	0,416	0,072	

 Tableau 12. Concentrations (en ng.m<sup>-3</sup>) des composés PE étudiés dans le bureau en fonction de la vitesse de circulation de la phase gazeuse à l'intérieur des cartouches de résine XAD-2

L'efficacité de rétention des COSV étudiés par la résine XAD-2 a été confirmée par un prélèvement d'air dans le bureau. Celui-ci a été réalisé sur une durée de 15 jours consécutifs avec 2 cartouches en série : cartouche A1 suivie de la cartouche A2 (Figure 20). Ainsi, la capacité de rétention de la résine XAD-2 est considérée comme étant satisfaisante pour la majorité des contaminants si ces derniers sont quasi exclusivement quantifiés dans la première

cartouche (A1). Les concentrations en composés cibles ont été déterminées pour la phase gazeuse, mais aussi pour la phase particulaire afin d'évaluer également le pourcentage de chaque composé retenu par le filtre QMA. La Figure 27 présente la répartition en pourcentage des composés entre absorbants : cartouche A1, cartouche A2 pour la résine XAD-2, et filtre QMA. Les résultats détaillés par composé sont présentés en Annexe 18.

La majorité des COSV étudiés ont été retenus dans la première cartouche (A1) de résine XAD-2, qui a adsorbé 81 % des composés retenus par le système de prélèvement. Les contaminants les plus volatils, majoritairement présents en phase gazeuse, sont correctement adsorbés sur la cartouche A1 : parabènes, triclosan, alkylphénols, AP1EO, muscs, phtalates volatils, HAP semi-volatils, PBDE 47, PeCB, HCB, lindane et PCB volatils. A l'inverse, les composés les moins volatils sont majoritairement présents en phase particulaire et sont donc retenus par le filtre QMA : HBCD, BPA, NP2EO, cyperméthrine, phtalates non-volatils et les PCB non-volatils. Le PBDE 99 et les HAP non-volatils sont retenus à 60 % par le filtre QMA puis majoritairement par la cartouche A1 de résine XAD-2. Comme le DnOP, l'OP2EO, le PBDE 28, le PBDE 100, le PBDE 153 et le PBDE 154 présentent des concentrations inférieures à leur limite de quantification (LQ), leurs distributions entre les différentes matrices absorbantes n'ont pas pu être établies.

Le TBBPA n'est pas présenté, car le protocole choisi ne permet pas son extraction de la résine XAD utilisée pour la phase gazeuse (*cf.* Partie 2.1). Ces deux études permettent de confirmer l'efficacité du protocole de prélèvement des échantillons d'air.



Phtalates volatils : DMP, DEP, DiBP, DnBP ; Phtalates non-volatils : BBP, DEHP, DiNP, DiDP ; HAP semi-volatils : fluorène, anthracène, phénanthrène, fluoranthène, pyrène ; HAP non-volatils : benzo(a)anthracène, chrysène, benzo(b)fluoranthène, benzo(k)fluoranthène, benzo(a)pyrène, dibenzo(a,h)anthracène, indéno(c,d)pyrène, benzo(g,h,i)pérylène PCB volatils : PCB 28, 52, 77, 81, 101, 105, 110, 118, 138, 153 PCB non-volatils : PCB 114, 123, 126, 156, 157, 167, 169, 180, 189

Figure 27. Distribution (en % moyen) des composés cibles extraits de l'air entre les 2 cartouches en série (A1 et A2) de résine XAD-2 et le filtre QMA

### 4.2 Evaluation de la performance analytique

Les seuils de détection et de quantification analytiques ont été déterminés, ainsi que l'efficacité d'extraction de la méthode développée. La résine XAD-2 et un filtre QMA ont été dopés avec les 69 molécules étudiées et leurs étalons internes respectifs. Les quantités dopantes choisies correspondent à celles observées dans l'air intérieur d'après la littérature (Annexe 19). Après avoir passé une nuit au réfrigérateur (résine XAD-2) ou dans un dessiccateur (filtre QMA), les adsorbants ont été soumis à une extraction de leur contenu en contaminants cibles, lesquels ont été quantifiés selon le protocole analytique établi

(*cf.* Chapitre 2 – Parties 2 et 3). Les taux de recouvrement des composés sont calculés par le rapport entre la masse expérimentale retrouvée et la masse théorique ajoutée. Ils sont estimés pour chaque composé, chaque matrice et le blanc correspondant (matrice non dopée). En parallèle, les limites de détection (LD) et les LQ ont également été déterminées en considérant la quantité dopée (en pg) avec respectivement un ratio signal/bruit de 3 et 10. Ces quantités ont ensuite été converties en concentration à l'aide du volume moyen d'air prélevé (196 m<sup>3</sup>). Les phtalates présentent les LQ les plus élevées (environ 600 pg.m<sup>-3</sup>) à cause du bruit de fond observé pour ces composés très présents en air intérieur. Les autres contaminants montrent des LQ inférieures à 25 pg.m<sup>-3</sup>. Les LD et LQ pour chaque composé étudié, dans les deux phases atmosphériques, sont présentées en Annexe 20.

Les taux de recouvrement des composés ont été calculés par le rapport entre la masse expérimentale retrouvée et la masse théorique ajoutée. Ils ont été estimés pour chaque composé, chaque matrice adsorbante et le blanc correspondant (matrice non dopée). L'étude de biais montre que l'ensemble du protocole développé est adapté pour des quantités en composés cibles habituellement trouvées dans l'air intérieur, de leur rétention sur les matrices d'adsorption jusqu'à leur analyse (Figure 28). Sur l'ensemble des COSV étudiés, le taux de recouvrement médian est de 98,6 % pour la résine XAD-2 et de 98,3 % pour le filtre QMA. Certains composés se sont probablement évaporés au cours de l'étape de concentration de l'échantillon en raison de leur volatilité (acénaphtylène, acénaphtène, fluorène et PeCB), entrainant des rendements inférieurs à 70 %. L'HBCD présente un faible taux de recouvrement (65 et 60 %, respectivement pour la résine XAD-2 et le filtre QMA) qui ne peut pas être expliqué par sa volatilité; l'hypothèse est donc une mauvaise extraction de ce composé des deux matrices. De plus, le DiNP ne peut pas être quantifié de façon précise à cause du massif de pics mal résolus de ce composé au cours de l'analyse. Les composés sont retrouvés dans les blancs à des teneurs nettement inférieures à celles dans l'air intérieur (inférieur à 10 % de la masse dopée). Le TBBPA n'a pas pu être analysé à partir de la résine XAD-2. Les rendements d'extraction de l'étalon interne étant très faibles, il est possible que le TBBPA soit adsorbé sur la résine et que les conditions d'extraction ne permettent pas de l'extraire correctement. De nombreux essais d'extraction du TBBPA ont été menés, aucun n'ayant donné de résultat concluant. Ainsi, sur les 69 composés étudiés, seuls 62 contaminants ont pu être quantifiés précisément dans l'air intérieur. Les concentrations retrouvées dans l'air intérieur pour les 7 composés présentant des rendements inférieurs à 70 % sont indiquées à titre indicatif. En effet, n'étant pas pondérées des rendements d'extraction, elles sont donc sous-estimées. Les résultats détaillés par composé et matrice adsorbante sont présentés en Annexe 21.



Figure 28. Rendement d'extraction des composés à partir des matrices adsorbantes, la résine XAD-2 et le filtre QMA (en % de la masse dopée)

### 4.3 Détermination de l'incertitude du protocole analytique par plan d'expérience emboité complet

Le calcul de l'incertitude par plan d'expérience emboité complet a été décrit par Maroto *et al.* (1999a, 1999b). Cette approche permet de déterminer l'incertitude sur les analyses à venir à l'aide des données de validation réalisée à partir de matrices d'adsorption dopées comme décrit dans la partie 4.1 de ce chapitre (Annexe 19). Cette méthode n'estime pas au sens strict du terme l'incertitude sur les futurs extraits, car les données sont obtenues à l'aide de matrices dopées et non à partir de prélèvement d'air de composition contrôlée. Cependant, si les extraits tests utilisés sont homogènes, stables et représentatifs des extraits réels (issus de prélèvement d'air), l'estimation de l'incertitude peut être considérée comme significative et donner des informations sur l'incertitude inhérente à chaque étape de prétraitement (dopage, extraction et concentration) et chaque analyse (reproductibilité et répétabilité). Dans cette

étude, l'incertitude globale (U) est définie comme une somme des différents facteurs de variation comme le montre l'équation 1 (Maroto *et al.*, 1999a).

$$U = t\alpha_{/2,eff} \sqrt{u_{prétraitement}^2 + u_{jours}^2 + u_{répétitions}^2}$$
 (équation 1)

Où

- $t_{\alpha/2,veff}$  est la valeur du t de Student bilatéral avec une probabilité  $\alpha$  et  $v_{eff}$  degrés de liberté (en général,  $t_{\alpha/2}, v_{eff}$  est proche de 2 pour une probabilité de 95 %),
- u<sup>2</sup><sub>prétraitement</sub> est l'incertitude liée aux prétraitements,
- u<sup>2</sup><sub>jours</sub> est l'incertitude liée à la variation analytique journalière,
- u<sup>2</sup><sub>répétitions</sub> est l'incertitude liée à la variation analytique entre des répétitions.

Afin d'obtenir toutes les sources d'incertitudes, un plan d'expérience emboité complet peut être utilisé (Figure 29) pour fournir une estimation de la précision des différents facteurs étudiés à l'aide d'une analyse de la variance (ANOVA).



Figure 29. Schéma du plan d'expérience emboité complet choisi pour l'analyse de l'incertitude

Etant donné que l'utilisation de différentes matrices d'adsorption (résine XAD-2 et filtre QMA) est un facteur important et que de l'hétérogénéité dans la décomposition de la variance peut être attendue, l'incertitude de l'analyse a été déterminée pour chaque matrice séparément. Les autres facteurs participant à l'incertitude globale sont l'étape de prétraitement de l'échantillon, la variation entre les jours et la variation entre les répétitions. Pour un extrait, les analyses sont réalisées sur deux jours, à raison de deux répétitions par jour. Les variances des différents facteurs ont été calculées selon les spécifications publiées (Maroto *et al.*, 2001 ; Dehouck *et al.*, 2003). Les quantités obtenues ont ensuite été converties en concentration à

l'aide du volume moyen d'air prélevé (196 m<sup>3</sup>). Le Tableau 13 présente la table ANOVA et les équations utilisées pour le calcul des incertitudes.

Source	Niveaux	Carré moyen (CM)	Incertitudes (u <sup>2</sup> )	Degrés de liberté
Prétraitements	I = 2	$\frac{J \times K \times (\sum_{i=1}^{2} (\bar{x}_{i} - \bar{\bar{x}})^{2})}{I - 1}$	$\frac{CM_{prétraitements} - CM_{jours}}{J \times K}$	I — 1
Jours	J=2	$\frac{K \times (\sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 (\bar{x}_{ij} - \bar{x}_i)}{I \times (J-1)}$	$\frac{\rm CM_{jours} - \rm CM_{répétitions}}{\rm K}$	I × (J – 1)
Répétitions	K = 2	$\frac{\sum_{i=1}^{2}\sum_{j=1}^{2}\sum_{k=1}^{2}(x_{ijk}-\bar{x}_{ij})^{2}}{I \times J \times (K-1)}$	CM <sub>répétitions</sub>	$I \times J \times (K-1)$

Tableau 13. Table ANOVA utilisée pour le calcul des incertitudes

Les résultats de l'étude d'incertitude sont résumés dans le Tableau 14 et détaillés en Annexe 22. Les phtalates présentent les valeurs d'incertitude les plus élevées (environ 5 ng.m<sup>-3</sup> en moyenne sur les deux phases atmosphériques), probablement à cause du bruit de fond. Tous les autres contaminants montrent des valeurs d'incertitudes inférieures à 1,3 ng.m<sup>-3</sup>. Par ailleurs, il ressort que l'étape de prétraitement représente une source d'incertitude majeure du protocole analytique développé.

Tableau 14. Incertitudes calculées à partir du plan d'expérience emboité complet par type de composés et par

		2			
Commonés	Incertitude (ng·m <sup>-3</sup> )				
Composes	Phase gazeuse	Phase particulaire			
Phtalates	4,64	4,91			
Muscs synthétiques	0,07	0,06			
Alkylphénols	0,13	0,29			
APEO (sauf OP2EO)	0,03	0,05			
OP2EO	0,17	0,11			
BPA	0,62	1,28			
TBBPA	-	0,18			
Parabènes	0,09	0,07			
HAP	0,24	0,29			
Lindane	0,15	0,09			
PeCB	0,34	0,08			
HCB	0,04	0,11			
PCB	0,10	0,22			
PBDE	0,05	0,03			
HBCD	0,02	0,01			
Triclosan	0,02	0.02			

phase atmosphérique

### 5. Analyses biologiques

Le potentiel PE des extraits de phases gazeuse et particulaire de l'air intérieur a été évalué sur des extraits identiques à ceux dédiés à l'analyse chimique. En effet, rappelons que l'échantillonnage des phases gazeuse et particulaire de l'air intérieur a été réalisé grâce à deux systèmes de prélèvement actifs identiques montés en parallèle (cf. Chapitre 2 – Partie 1.2). L'objectif est de pouvoir ainsi comparer les résultats des analyses chimiques avec ceux des analyses biologiques. Toutes les analyses biologiques ont été réalisées au sein du groupe Santé-Publique Environnement, équipe EPC de l'UMR ESE 8079, à la faculté de Pharmacie de l'Université Paris-Sud.

### 5.1 Modèles cellulaires

Trois bio-essais cellulaires basés sur le même principe ont été utilisés pour évaluer le potentiel PE des extraits d'air : les tests MELN, MDA-kb2 et PC-DR-LUC.

### 5.1.1 Perturbation œstrogénique : test MELN

Le test MELN a été construit à partir d'une lignée de cellules de cancer du sein humain (MCF-7), transfectées de façon stable avec un gène rapporteur à la luciférase (Balaguer *et al.*, 1999). Ce test cellulaire, généreusement fourni par l'INSERM U540 (Montpellier), permet de détecter les perturbations de l'activité transcriptionnelle du récepteur ER $\alpha$  dépendante de l'œstrogène E2.

### 5.1.2 Perturbation androgénique : test MDA-kb2

Le test MDA-kb2 est basé sur des cellules humaines de cancer du sein (MDA-MB-453) transfectées de façon stable avec un gène rapporteur à la luciférase couplé au promoteur MMTV (*Mouse Mammary Tumor Virus*) et dont la transcription peut être médiée par le récepteur AR dépendant de la DHT (Wilson *et al.*, 2002). Ces cellules sont issues de l'American Type Culture Collection (ATCC-CRL-2713, LGC Standard, France). Même si cette lignée cellulaire est classiquement utilisée comme modèle d'étude des effets perturbateurs androgéniques, surtout anti-androgéniques, elle peut également donner des informations quant aux perturbations de la voie d'action des glucocorticoïdes. En effet, elle contient également le récepteur GR dépendant de la dexaméthasone (Dex), et l'élément de réponse contrôlant l'expression du gène rapporteur à la luciférase est commun aux récepteurs AR et GR.

### 5.1.3 Perturbation thyroïdienne : test PC-DR-LUC

Le test PC-DR-LUC permet de mesurer les perturbations de la transcription génique médiée par le récepteur TR $\alpha$ 1, et dépendante de l'hormone thyroïdienne T3. Des cellules PC12 de phéochromocytome de rat, exprimant TR $\alpha$ 1, ont été transfectées avec un gène rapporteur à la luciférase. Le test a été adapté en microplaques et optimisé afin d'obtenir une haute sensibilité et sélectivité (Jugan *et al.*, 2007).

Ces trois bio-essais permettent d'évaluer de façon simple l'activité transcriptionnelle de récepteurs nucléaires aux hormones endocriniennes. En effet, celle-ci est proportionnelle à la luminescence émise par l'activité de la luciférase synthétisée sur un substrat luciférine. Les cellules ont été exposées aux extraits d'air en l'absence du ligand naturel hormonal du récepteur nucléaire. Ceci permet d'évaluer leurs effets hormono-mimétiques ou effets agonistes appelés encore effets œstrogéniques, androgéniques ou thyroïdiens selon le récepteur impliqué dans l'activité transcriptionnelle. Les cellules MDA-kb2 ont également été exposées aux extraits d'air en présence de l'hormone androgénique DHT du récepteur AR pour évaluer leur effet hormono-compétitif de type anti-androgénique. En parallèle, des essais de toxicité cellulaire ont été effectués, pour identifier les faux négatifs (dans le cas des effets agonistes) ou les faux positifs (dans le cas des effets antagonistes) qui résulteraient de l'action toxique des extraits et pour estimer la dilution de l'extrait à tester n'engendrant aucune mortalité cellulaire.

### 5.2 **Protocole de mesure de l'activité transcriptionnelle**

Les essais cellulaires ont été réalisés dans des plaques 96 puits opaques à fond transparent (Becton Dickinson, Le-Pont-de-Claix, France), l'exposition des cellules aux extraits d'air s'effectuant dans les milieux de culture suivants (provenant de chez PAA, France) :

- du milieu DMEM sans rouge de phénol supplémenté en sérum déprivé (sans hormones) par traitement au charbon actif, à raison de 10 % de sérum de veau fœtal pour les MELN et 5 % de sérum pour les PC-DR-LUC (sérum de veau fœtal/sérum de cheval 2/1 v/v). Les conditions de culture de routine sont celles déjà décrites par Jugan *et al.* (2009) ;
- du milieu L15 sans rouge de phénol supplémenté en sérum déprivé par traitement au charbon actif, à raison de 10% de sérum de veau fœtal pour les MDA-kb2. Les conditions de culture de routine sont présentées par Wilson *et al.* (2002).

Les cellules sont déposées en plaques de 96 puits à la densité de  $2.10^4$  cellules par puits et incubées à 37 °C sous atmosphère humide, avec 5 % de CO<sub>2</sub> pour les cellules MELN et PC-DR-LUC et sans CO<sub>2</sub> pour les MDA-kb2. Après adhésion (5 h pour les MELN et 24 h pour PC-DR-LUC et MDA-kb2), les cellules sont exposées aux extraits d'air (phase gazeuse ou particulaire) dilués au minimum au 1/1000ème dans le milieu de culture, en absence de ligand naturel afin d'étudier les effets hormono-mimétiques ou en présence de  $3.10^{-10}$  M de DHT afin d'étudier les effets anti-androgéniques dans le cas des cellules MDA-kb2.

Après 20 h d'exposition, l'activité luciférase est mesurée sur les cellules lysées à l'aide du kit *« luciferase reporter gene assay »* (Roche Applied Science, Meylan, France), avec un luminomètre adapté aux microplaques (Centro LB 960, Berthold).

L'activité de chaque extrait (ou fraction) est mesurée sur les cellules, à raison de 4 à 5 points de répétition de mesure par expérience et de deux répétitions d'expériences en moyenne, et ce parallèlement à une gamme d'étalonnage du ligand naturel de chaque récepteur (E2 pour ER $\alpha$ , DHT pour AR et T3 pour TR $\alpha$ 1). Pour les activités anti-androgéniques, une gamme d'un antagoniste au récepteur AR, la flutamide (FLUT) a également été effectuée en présence d'une concentration EC50 (3.10<sup>-10</sup> M) de DHT. L'anti-androgène et les hormones agonistes de référence proviennent de chez Sigma-Aldrich (France) et ont été préparés à 10<sup>-2</sup> M dans du DMSO, excepté T3 dont la solution mère à 10<sup>-3</sup> M correspond à une solubilisation préalable de l'hormone dans du NaOH 1 N avant de compléter avec de l'eau en proportions 1/9 v/v. Deux témoins négatifs sont également réalisés sur chaque plaque de culture : un témoin solvant (témoin « DMSO ») correspondant à 0,1 % de DMSO dans le milieu de culture (sa concentration finale dans chaque puits d'expérience étant de 0,1 %), et un témoin « cellules » correspondant à du milieu de culture dépourvu de DMSO.

En parallèle, sur les mêmes puits d'expérience que pour la mesure de luciférase, la viabilité cellulaire a été évaluée par le test au Bleu Alamar (BA ou résazurine) pour s'assurer de l'absence de toxicité de chaque condition testée. La résazurine, de couleur bleue est réduite en résorufine rose par l'activité cellulaire. Celle-ci est dosée par mesure de la fluorescence, aux longueurs d'ondes d'excitation de 530 nm et d'émission de 590 nm (Fluorimètre Fluorstar Optima, BMG Labtech). Après 18 h d'exposition des cellules, le milieu de culture est remplacé par une solution de BA à 1  $\mu$ M diluée dans du milieu de culture blanc complet. L'intensité de fluorescence est mesurée instantanément puis après 2 h d'incubation. Pour finir, l'intensité du temps T0 est soustraite de celle au temps T2. Pour chaque expérience, la saponine à 1 g.L<sup>-1</sup> sert de témoin positif de mortalité cellulaire.

### 5.3 Traitement des résultats

Pour l'activité luciférase, le signal luminescent obtenu pour une condition donnée est rapporté à celui du témoin « cellules » pour tenir compte de la variabilité de réponse des cellules entre expériences et exprimer ainsi le résultat en activité luciférase relative ou *Relative Luminescence Unit* (RLU). La valeur RLU pour les cellules est égale à 1,00. Les résultats sont exprimés de la même façon pour la viabilité cellulaire : l'intensité de fluorescence résultante pour une condition donnée est rapportée à celle du témoin « cellules ».

Les activités luciférase agonistes des extraits n'ont pas été rapportées aux blancs d'extraction, car certains blancs ont engendré une activité significative parfois quantifiable. Retrancher cette activité de celle des extraits correspondants supposerait une simple additivité d'effet des contaminants PE en présence, or les effets mélanges peuvent aussi être de nature synergique ou antagoniste. Et même dans le cas où les contaminants recherchés ne sont pas retrouvés dans les blancs, d'autres composés PE pourraient engendrer une activité biologique.

Les paramètres de la régression de Hill de la sigmoïde obtenue pour chaque gamme d'étalonnage (logiciel Graphpad Prism 5, San Diego, USA) ont permis de réaliser une évaluation quantitative de l'activité des extraits. Celle-ci est exprimée en équivalents (éq.) hormone (*Hormone EQuivalent*, HEQ) ramenés au m<sup>3</sup> d'air : en ng.m<sup>-3</sup> éq. E2 pour les effets œstrogéniques, en ng.m<sup>-3</sup> éq. DHT pour les effets androgéniques, en ng.m<sup>-3</sup> éq. FLUT pour les effets anti-androgéniques et en pg.m<sup>-3</sup> éq. T3 pour les effets thyroïdiens.

Les LQ sont respectivement de  $0,03 \pm 0,01$  pg d'E2 par Litre pour le test MELN, de  $3,61 \pm 1,26$  pg de DHT par Litre et de  $66,01 \pm 24,45$  ng de Flut par Litre pour le test MDA-kb2 et de  $55,17 \pm 14,38$  pg de T3 par Litre pour le test PC-DR-LUC (concentrations dans le puits de culture).

Les différences d'activité RLU entre les extraits et les blancs d'extraction ne respectant pas les conditions de normalité et d'homogénéité des variances, elles ont été évaluées par un test de Mann-Whitney et leur significativité est indiquée le cas échéant (\*\* pour p < 0,01 et \* pour p < 0,05).

# Chapitre 3 Etude de la contamination des habitats

Les prélèvements d'air ont été réalisés au cours de deux saisons : été et hiver. Ceux d'été ont eu lieu en juin et septembre 2013 et ceux d'hiver de décembre 2013 à février 2014. Les températures moyennes extérieures durant ces périodes étaient de 17,5 °C pour la période estivale et de 6,2 °C pour la période hivernale. L'humidité relative de l'air intérieur était en moyenne de 53 % en été (relevée en septembre uniquement) et de 39 % en hiver. Celle de l'air extérieur était de 74 % en été et de 84 % en hiver. Les conditions de prélèvement d'air extérieur et d'air intérieur pour les quatre habitats sont présentées en Annexe 23.

La contamination de l'air des quatre habitats par les composés cibles PE a été caractérisée à partir d'analyses chimiques et biologiques, réalisées comme décrit précédemment (*cf.* Chapitre 3 – Démarche expérimentale). Les résultats de ces analyses sont présentés ciaprès. Les prélèvements d'air extérieur ont permis de déterminer l'origine interne ou externe des contaminants étudiés et d'évoquer les sources potentielles, mais n'ont pas fait l'objet d'une analyse sur bio-essais cellulaires.

### 1. Caractérisation de la contamination par analyse chimique

Les résultats détaillés présentant les concentrations de chaque composé étudié dans chaque phase atmosphérique et chaque lieu figurent en Annexe 24 pour la saison estivale et en Annexe 25 pour la saison hivernale et sont synthétisés en concentrations totales (phase gazeuse + phase particulaire) dans le Tableau 15. Des exemples de chromatogrammes obtenus lors de l'analyse d'extraits sont présentés en Annexe 26. Les concentrations retrouvées dans l'air ambiant vont de < LQ à plusieurs centaines de ng.m<sup>-3</sup> en fonction des contaminants.

			<b>F</b> tá					Uiw		
		Maiso	Burea	Appartem	Extérie	Crèc	Maiso	Burea	Appartem	Extérie
Composés	Crèche	n	u	ent	ur	he	n	u	ent	ur
	Phtalates									
DEHP	296,1	174,8	97,95	190,9	18,15	276,6	143,9	217,1	316,7	23,7
$\sum$ 7 Phtalates	1247	1036	839,3	979,0	53,76	719,7	468,5	827,4	662,6	52,7
	Muscs									
Galaxolide	35,62	59,38	33,19	21,92	0,976	28,38	69,52	10,73	6,955	0,711
Tonalide	36,89	9,129	8,936	16,02	0,377	31,93	8,949	5,100	9,732	0,235
	Alkylphén ols									
Octylphénol	1,514	1,318	1,362	1,340	0,093	0,940	1,017	1,571	0,612	0,078
Nonylphénol	25,89	27,36	16,27	10,85	0,217	17,64	32,88	12,87	5,761	0,314
$\sum OP + NP$	27,41	28,68	17,63	12,19	0,310	18,58	33,89	14,44	6,373	0,392
OP1EO	0,610	0,307	0,582	0,293	0,049	0,335	0,146	0,307	0,228	0,041
OP2EO	0,016	0,006	0,028	0,038	0,027	0,046	0,015	0,016	0,024	0,027
NP1EO	3,989	5,357	5,081	7,496	0,160	5,423	3,517	3,340	3,730	0,092
NP2EO	0,426	0,391	0,511	0,566	0,067	0,397	0,262	0,431	0,367	0,051
∑ Ethoxylés	5,041	6,062	6,201	8,393	0,302	6,201	3,941	4,094	4,350	0,211
	Phénols									
Bisphénol A	0,334	0,200	0,562	0,133	0,659	0,205	0,300	0,266	0,343	0,212
TBBPA	0,009	0,005	0,117	0,019	0,004	0,013	0,009	0,020	0,015	0,005
	Parabènes									
Méthyl-P	3,786	1,292	7,954	2,005	0,429	5,045	1,135	8,842	1,789	1,141
Ethyl-P	0,453	0,131	0,399	0,174	0,026	0,455	0,180	0,616	0,141	0,044
Propyl-P	0,727	0,272	2,282	0,275	0,025	0,944	0,166	2,723	0,154	0,024
Butyl-P	0,434	0,033	0,101	0,131	0,019	0,374	0,023	0,036	0,369	0,009
$\sum_{\mathbf{D}} 4$	5,401	1,728	10,74	2,584	0,499	6,818	1,505	12,22	2,453	1,218
Tarabelles	HAP									
Fluorène	10,89	22,54	6,478	22,54	1,234	5,274	17,83	3,971	13,00	1,222
Phénanthrèn	15 11	19 77	15.06	22.28	2,735	8 245	16 19	6 901	20.68	4 048
e Benzo(a)Pvr	10,11	19,77	15,00	22,20	2,755	0,210	10,19	0,701	20,00	1,010
ène	0,082	0,022	0,025	0,018	0,118	0,169	0,333	0,157	0,216	0,271
$\sum 8$ HAP-NF	3,547	3,691	4,900	2,703	1,275	4,839	3,734	2,627	5,360	2,927
∑ 15 HAP- EPA	32,30	51,35	30,63	51,22	5,847	20,95	41,37	14,93	44,01	9,847
	Pesticides									
Cyperméthri	22.88	12.00	14 60	19.49	3 857	8 341	7 306	9 207	5 123	3 053
ne	0.251	0.175	0.201	5 220	0,022	0,116	0.002	0.202	0,120	0.104
Lindane	0,231 DCP	0,175	0,291	5,559	0,022	0,110	0,005	0,303	6,233	0,104
UCR	0.205	0 380	0 225	0 501	0.060	0 340	0.547	0 222	0.040	0.107
PACR	0,295	0,369	0,225	0.301	0,009	0,349	0,347	0,222	0,349	0.031
PCR 52	0.140	0.250	1.545	0.320	0,022	0,000	0.343	1 930	0,313	0.075
$\Sigma 7 PCR$	0,149	0,230	2 250	0,520	0,039	0,105	0,545	2 729	0,409	0,075
$\Sigma$ DL-PCR	0,025	0.064	0.112	0,029	0.015	0.026	0.065	0.086	0.034	0.035
Z DL-ICB	0,025	0,004	0,112	0,029	0,015	0,020	0,005	0,080	0,054	0,035

 Tableau 15. Concentrations totales (phase gazeuse + phase particulaire) moyennes (en ng.m<sup>-3</sup>) en composés dans

 l'air, par saison et par lieu

			Eté					Hive	er	
Composés	Crèche	Maiso	Burea	Appartem	Extérie	Crèc	Maiso	Burea	Appartem	Extérie
composes	creene	n	u	ent	ur	he	n	u	ent	ur
	PBDE									
PBDE 47	0,025	0,002	0,176	0,003	< LQ	0,043	0,003	0,111	0,002	< LQ
$\sum 6 PBDE$	0,025	0,002	0,294	0,003	< LQ	0,051	0,003	0,169	0,002	< LQ
	Autres									
HBCD	0,001	0,003	0,001	0,001	0,002	0,011	0,004	0,003	0,003	0,002
Triclosan	0,069	0,104	0,230	0,153	0,011	0,142	0,550	1,438	0,457	0,013
Total	1443	1223	994,2	1145	70.2	871,5	658,0	940,0	784,7	75.2

### 1.1 Recherche de l'origine des émissions et des sources potentielles

Afin de déterminer l'origine des contaminants étudiés, leurs concentrations dans l'air intérieur ont été comparées avec celles de l'air extérieur. La somme de tous les composés a été réalisée par saison pour chaque lieu de vie et pour l'air extérieur utilisé comme référence urbaine (Tableau 15). Les concentrations dans l'air intérieur sont très supérieures à celles dans l'air extérieur quel que soit le lieu de vie. En effet, les concentrations totales en COSV sont en moyenne de 1007,6 ng.m<sup>-3</sup> en intérieur, alors qu'elles sont de 72,7 ng.m<sup>-3</sup> en extérieur. Ces données confirment une contamination plus élevée en air intérieur qu'en air extérieur déjà observée par ailleurs (Wallace *et al.*, 1985 ; Chuang *et al.*, 1991 ; Currado et Harrad, 1998). Elles suggèrent une émission interne des contaminants choisis.

Malgré des températures variant peu entre les deux saisons étudiées, la contamination de l'air intérieur augmente d'hiver en été, avec respectivement 911,86 et 1201,69 ng.m<sup>-3</sup>, en moyenne. Les plus fortes concentrations observées en période estivale peuvent être expliquées par une augmentation de la volatilisation passive des composés en cette saison. En effet, l'insolation a été plus importante en été (262 heures d'ensoleillement sur les trois semaines de prélèvement) qu'en hiver (124 heures d'ensoleillement). Ainsi, les phtalates les plus légers (DMP, DEP, DiBP et DnBP) présentent des concentrations plus importantes en été, alors que les concentrations en phtalates les plus lourds (DEHP, DnOP, DiNP et DiDP) sont plus élevées en hiver. Il en est de même pour les HAP dont les plus volatils (fluorène, phénanthrène, anthracène, fluoranthène et pyrène) montrent des concentrations plus élevées en été et les moins volatils (benzo(a)anthracène, chrysène, benzo(b)fluoranthène, benzo(k)fluoranthène, benzo(a)pyrène, dibenzo(a,h)anthracène, indéno(c,d)pyrène, benzo(g,h,i)pérylène) des concentrations plus élevées en hiver. De même, les contaminants ayant des pressions de vapeur élevées (cf. Chapitre 1 – Tableau 1) sont retrouvés en concentrations plus importantes en été (muscs synthétiques, alkylphénols ou APEO).

Les concentrations mesurées en air extérieur ne présentent pas de variations saisonnières, avec en moyenne, respectivement 70,22 et 75,19 ng.m<sup>-3</sup> en été et en hiver. Ceci potentiellement en raison de leurs faibles valeurs par rapport à celles en air intérieur. De plus, les prélèvements d'air ont été réalisés au cours d'une année où les températures extérieures de la période estivale étaient inférieures aux normales saisonnières (18,4 °C), et celles de la période hivernale supérieures aux normales saisonnières (6,2 °C) avec une absence de gel. Ainsi, de nombreux contaminants présentent des concentrations très proches entre l'été et l'hiver, ce qui rend difficile toute conclusion sur la variation saisonnière. C'est le cas par exemple pour les phtalates, les muscs synthétiques, les alkylphénols et les pesticides par exemple. Pour certaines familles de composés, une variation saisonnière a quand même pu être observée : les parabènes et les HAP présentent des concentrations plus importantes en hiver qu'en été. Ces plus fortes concentrations en hiver peuvent s'expliquer par la réduction de la dégradation photolytique en hiver pour les parabènes et par l'augmentation de l'utilisation du chauffage urbain pour les HAP. Des variations saisonnières équivalentes ont pu être observées pour les HAP en air intérieur par Li et al. (2005) dans la région de Chicago ou pour l'air extérieur par Moreau-Guigon et Chevreuil (2014). De même, des résultats similaires ont été retrouvés pour les phtalates par Chevreuil et al. (2012).

L'étude des ratios de concentrations entre l'air intérieur et l'air extérieur par famille de composés et selon les saisons a montré une source interne pour la majorité des contaminants (ratio intérieur/extérieur supérieur à 1) en été comme en hiver (Figure 30). Le ratio pour les PBDE n'a pas pu être calculé car leurs concentrations en air extérieur étaient toujours inférieures à la LQ, ce qui suggère une source interne de ces composés. Seulement deux contaminants montrent des ratios inférieurs ou égaux à 1 : le BPA et l'HBCD. Le BPA présente un ratio de 0,47 en été ce qui suggère une source externe pour cette molécule. Cependant, aucune source externe de BPA n'a pu être trouvée dans la littérature internationale. Mais en raison de la grande variabilité des concentrations en BPA entre les trois prélèvements successifs en air extérieur (0,551  $\pm$  0,600 ng.m<sup>-3</sup>), il est difficile de statuer sur l'origine interne ou externe de la contamination. Le ratio de 0,70 obtenu pour l'HBCD peut s'expliquer par ses très faibles concentrations tant en intérieur (1 pg.m<sup>-3</sup>) qu'en extérieur (2 pg.m<sup>-3</sup>).



Figure 30. Ratio intérieur/extérieur des concentrations en familles de composés selon les saisons

Pour les HAP, le ratio intérieur/extérieur est de 6,10 en été et de 2,61 en hiver. Une étude des ratios pour chaque HAP a mis en évidence une origine interne des HAP semi-volatils (fluorène, phénanthrène, anthracène, fluoranthène et pyrène), et une origine plutôt externe des HAP non-volatils (benzo(a)anthracène, chrysène, benzo(b)fluoranthène, benzo(k)fluoranthène, benzo(a)pyrène, indéno(c,d)pyrène, dibenzo(a,h)anthracène et benzo(g,h,i)pérylène), comme indiqué dans le Tableau 16. Naumova *et al.* (2002) et Jung *et al.* (2010) arrivent aux mêmes conclusions quant aux sources potentielles de HAP.

Tableau 16. Ratio intérieur/extérieur des concentrations en HAP en fonction de leur volatilité

	Eté	Hiver	Pression de vapeur moyenne (Pa)
Semi-volatils	7,7	3,6	2.10-2
Non volatils	0,9	1,1	5.10-6

### **1.2** Etude de la contamination dans les lieux de vie intérieurs

La contamination de l'air des lieux de vie intérieurs a été étudiée par phase atmosphérique et par saison (Figure 31). La crèche est globalement le lieu le plus contaminé avec des concentrations moyennes en contaminants de 1443,54 ng.m<sup>-3</sup> en été et 871,49 ng.m<sup>-3</sup> en hiver. Aucune variation saisonnière des concentrations n'a été observée pour la phase particulaire, alors qu'elles diminuent d'été en hiver pour la phase gazeuse. Les concentrations mesurées sont toujours plus élevées dans la phase gazeuse que dans la phase particulaire, excepté pour la crèche en hiver. Ceci pourrait s'expliquer par une plus grande quantité de phase particulaire

collectée pour la crèche puisque c'est le seul habitat au rez-de-chaussée en centre urbain dense.



Figure 31. Variation saisonnière de la contamination des phases gazeuse et particulaire des quatre lieux de vie

Afin d'identifier les contaminants majoritaires dans l'air des lieux étudiés, les concentrations totales dans l'air (phases gazeuse et particulaire) ont été moyennées par famille de composés sur les quatre sites et sur les deux saisons (Figure 32). Les phtalates, les muscs synthétiques, les HAP, et les alkylphénols sont les contaminants majoritaires en air intérieur.



Figure 32. Concentrations totales (phases gazeuse et particulaire) moyennes (en ng.m<sup>-3</sup>) en familles de composés dans l'air intérieur

Les concentrations totales (phase gazeuse + phase particulaire) en composés cibles retrouvées dans l'air intérieur, et moyennées sur les deux saisons, sont présentées pour chaque lieu de vie dans le Tableau 17 et détaillées par lieu et par saison en Annexe 24 et 25. Celui-ci montre une hétérogénéité des concentrations en lien avec les fonctions des lieux de vie et les habitudes de consommation de leurs occupants. Cette observation est justifiée par la suite par classe de contaminants en fonction de leur usage.

Tableau 17. Concentrations totales (phases gazeuse et particulaire) moyennes (en ng.m <sup>-3</sup> ) en composés dans l	l'air
intérieur	

Composés	Crèche	Maison	Bureau	Appartement
	Phtalates			
DEHP	286,3	159,3	157,5	253,8
$\sum$ 7 Phtalates	983,2	752,4	833,4	880,8
	Muscs			
Galaxolide	32,00	64,45	21,96	14,44
Tonalide	34,41	9,039	7,018	12,87
	Alkylphénols			
Octylphénol	1,227	1,168	1,467	0,976
Nonylphénol	21,77	30,12	14,57	8,304
$\sum OP + NP$	23,00	31,29	16,04	9,280
OP1EO	0,473	0,227	0,444	0,261
OP2EO	0,031	0,011	0,022	0,031
NP1EO	4,706	4,437	4,210	5,613
NP2EO	0,411	0,327	0,471	0,467
∑ Ethoxylés	5,621	5,001	5,148	6,371
	Phénols			
Bisphénol A	0,269	0,250	0,414	0,238
TBBPA	0,011	0,007	0,068	0,017
	Parabènes			
Méthyl-P	4,416	1,213	8,398	1,897
Ethyl-P	0,454	0,156	0,508	0,157
Propyl-P	0,836	0,219	2,502	0,214
Butyl-P	0,404	0,028	0,068	0,250
$\sum$ 4 Parabènes	6,109	1,617	11,47	2,518
	HAP			
Fluorène	8,081	20,18	5,224	17,77
Phénanthrène	11,68	17,98	10,98	21,48
Benzo(a)Pyrène	0,126	0,177	0,091	0,117
$\sum 8$ HAP-NF	4,193	3,713	3,763	4,031
$\sum 15$ HAP-EPA	26,62	46,36	22,78	47,62
	Pesticides			
Composés	Crèche	Maison	Bureau	Appartement
----------------------	--------	--------	--------	-------------
Cyperméthrine	15,61	9,655	11,90	12,30
Lindane	0,184	0,089	0,297	6,786
	РСВ			
HCB	0,322	0,468	0,223	0,725
PeCB	0,062	0,270	0,122	0,315
PCB 52	0,157	0,297	1,742	0,365
$\sum 7 \text{ PCB}$	0,330	0,584	2,489	0,668
$\sum$ DL-PCB	0,026	0,065	0,099	0,031
	PBDE			
PBDE 47	0,034	0,002	0,144	0,002
$\sum 6 PBDE$	0,038	0,002	0,232	0,002
	Autres			
HBCD	0,006	0,004	0,002	0,002
Triclosan	0,105	0,327	0,834	0,305

#### 1.2.1 Les plastifiants (phtalates et BPA)

Les phtalates sont principalement utilisés comme plastifiants dans les résines de PVC (European Union, 2004). Ils se retrouvent dans une grande variété de produits tels que les rideaux en plastique, les emballages alimentaires, les jouets, les adhésifs ou les cosmétiques (Schettler, 2006). Les phtalates sont les contaminants majoritaires dans l'air intérieur avec une concentration totale moyenne de 832 ng.m<sup>-3</sup> (Figure 32). Comme ils ne sont pas chimiquement liés aux matériaux, ils sont facilement libérés des produits vers l'environnement (Rakkestad et al., 2007). Le phtalate majoritaire dans l'air intérieur est le DBP (DnBP + DiBP) à raison de 415 ng.m<sup>-3</sup>, suivi par le DEHP (197 ng.m<sup>-3</sup>), DEP (131 ng.m<sup>-</sup> <sup>3</sup>), BBP (58,7 ng.m<sup>-3</sup>), DMP (28,9 ng.m<sup>-3</sup>), DiNP (21,6 ng.m<sup>-3</sup>), DiDP (6,06 ng.m<sup>-3</sup>) et DnOP (0,25 ng.m<sup>-3</sup>). Les phtalates les plus lourds (DEHP, DnOP, DiNP et DiDP) sont surtout utilisés dans les matériaux de construction, alors que les phtalates les plus légers (DMP, DEP, DBP et BBP) sont plutôt employés dans les produits d'hygiène et les cosmétiques (Heudorf et al., 2007). Les données montrent que la crèche et l'appartement sont les lieux les plus contaminés par les phtalates, avec respectivement 983 et 880 ng.m<sup>-3</sup>. Les concentrations plus faibles retrouvées dans la maison et le bureau (respectivement 752 et 833 ng.m<sup>-3</sup>) peuvent être expliquées par une diminution des concentrations en phtalates les plus lourds (principalement le DEHP) qui sont plus utilisés dans le PVC. Cependant, l'appartement étant dépourvu de matériaux en PVC (hormis les fenêtres), il est étonnant que les concentrations en DEHP retrouvées soient supérieures à celles de la maison. Une explication pourrait être la présence d'un conduit de rejet dans l'atmosphère d'une cabine de peinture proche des fenêtres de l'appartement. En effet, le DEHP est également utilisé dans les peintures pour voiture (ECHA, 2008). Les concentrations en phtalates retrouvées en air intérieur sont du même ordre de grandeur que celles rapportées par certaines études (Rudel *et al.*, 2003 ; Blanchard *et al.*, 2014). En revanche, elles sont inférieures à celles mesurées par d'autres (Fromme *et al.*, 2004 ; Bergh *et al.*, 2011). Ceci peut être expliqué par une utilisation différente des phtalates en fonction des pays et par une variation dans les méthodes d'analyse.

Le BPA est produit en grande quantité et est principalement utilisé (90 % des quantités produites) comme monomère dans la production de résine polycarbonate et époxy et de résine polyester insaturée. Ces produits sont utilisés comme revêtement dans les canettes, comme peinture en poudre, comme additif dans le papier thermique, dans les produits d'obturation dentaire et comme antioxydant dans les plastiques (Staples et al., 1998). Quels que soient les lieux et les périodes considérés, le BPA affiche des concentrations totales moyennes inférieures à celles des autres plastifiants (< 1 ng.m<sup>-3</sup>). Ceci peut être expliqué par sa faible pression de vapeur (5,33 x 10<sup>-6</sup> Pa) et par le fait que le BPA est généralement lié chimiquement au polymère, ce qui empêche sa volatilisation passive des matériaux. Le lieu le plus contaminé par le BPA est le bureau avec 0,414 ng.m<sup>-3</sup>, contre 0,253 ng.m<sup>-3</sup> en moyenne pour les trois autres lieux. A notre connaissance, seulement trois études rapportent des données de contamination de l'air intérieur par le BPA. En Europe, seuls Blanchard et al. (2014) ont quantifié le BPA dans des habitations en France, à raison de 0.64 ng.m<sup>-3</sup> dans la phase particulaire uniquement (PM 10). Aux Etats-Unis, Rudel et al. (2010) ont trouvé des concentrations médianes en BPA inférieures à la LQ (LQ égale à 0,8 ng.m<sup>-3</sup>) dans des maisons. Enfin, Inoue et al. (2003) ont rapporté des concentrations en BPA inférieures à la LQ (LQ égale à 3,6 ng.m<sup>-3</sup>) dans des maisons Japonaises. Ces niveaux de concentrations en BPA sont similaires à ceux retrouvés dans notre étude.

#### 1.2.2 Les muscs synthétiques (galaxolide et tonalide)

Les muscs synthétiques sont des substances synthétiques ayant une odeur musquée. Ils sont principalement utilisés dans une grande quantité de produits domestiques, tels que les détergents, les savons, les assouplissants et les produits d'hygiène, que sont les cosmétiques ou les shampoings (Reiner et Kannan, 2006). De plus, leur utilisation dans des produits pour parfumer l'environnement, comme les assainisseurs d'air et les bougies parfumées, est aussi très courante. Les muscs synthétiques représentent le deuxième groupe de contaminants de l'air intérieur avec une concentration totale moyenne de 49 ng.m<sup>-3</sup> (Figure 32). Leurs concentrations dans l'air intérieur sont différentes en fonction des lieux de vie. Les lieux les

plus contaminés sont la maison et la crèche, avec des concentrations moyennes respectivement de 73,5 et 66,4 ng.m<sup>-3</sup>. Les concentrations en muscs dans le bureau et l'appartement, sont plus faibles avec respectivement 29,0 et 27,3 ng.m<sup>-3</sup>. Le galaxolide et la tonalide sont présents à des concentrations équivalentes dans la crèche et l'appartement, alors que le galaxolide prédomine dans la maison et le bureau. Une différence d'utilisation des produits parfumés peut expliquer la variation du profil de contamination, mais il reste difficile d'associer des activités particulières ou des utilisations de produits à la teneur de l'air en chaque musc. Plusieurs études rapportent des concentrations en muscs synthétiques dans des environnements intérieurs, tels que des crèches (Fromme *et al.*, 2004), des appartements (Regueiro *et al.*, 2009) ou des écoles (Sofuoglu *et al.*, 2010), lesquelles sont plus élevées (deux à quatre fois supérieures) que celles observées dans notre étude. En revanche, ces maisons en France (Blanchard *et al.*, 2014).

#### 1.2.3 Les composés issus de processus de combustion (HAP)

Les HAP sont émis à partir de nombreuses sources dans l'environnement urbain, telles que les véhicules, l'industrie, la fumée de cigarette, l'utilisation d'encens, la cuisine ou le chauffage urbain (Bjorseth et Ramdahl, 1985; Chuang et al., 1991). Pour rappel, les concentrations en HAP sont présentées en somme des 15 HAP classés prioritaires selon l'EPA et en somme des 8 HAP selon la norme AFNOR NF X 43-329. En se basant sur la norme EPA, les HAP représentent la troisième famille de contaminants de l'air intérieur, avec 35,8 ng.m<sup>-3</sup> en moyenne (Figure 32). Mais en se basant sur la norme AFNOR, la concentration moyenne en HAP diminue alors à 3.9 ng.m<sup>-3</sup>. Les HAP majoritaires dans l'air intérieur sont le fluorène (15,6 ng.m<sup>-3</sup>) et le phénanthrène (18,1 ng.m<sup>-3</sup>). La norme AFNOR ne prenant pas en compte ces deux HAP, cela explique la grande différence avec les résultats calculés selon la norme EPA. Il a été choisi de présenter les résultats en se basant sur la norme EPA afin de prendre en compte la totalité des HAP étudiés. Les lieux de vie les plus contaminés par les HAP sont la maison (46,4 ng.m<sup>-3</sup>) et l'appartement (47,6 ng.m<sup>-3</sup>), contre seulement 26,6 et 22,8 ng.m<sup>-3</sup> respectivement pour la crèche et le bureau (norme EPA). Ces différences observées entre les lieux de vie sont en accord avec les variations de concentrations en fluorène, phénanthrène et anthracène entre sites : plus élevées dans la maison et l'appartement que dans la crèche et le bureau. Les sources de HAP à faible poids moléculaire, tel le phénanthrène, incluent l'évaporation à partir de pétrole non raffiné et des produits pétroliers légers, ainsi que la combustion incomplète (Page et al., 1999). Le ratio des concentrations en air intérieur/air extérieur (*cf.* Chapitre 3 – Partie 1.1) a montré une source intérieure de ces composés et les logements (maison et appartement) ont des concentrations supérieures aux lieux publiques (crèche et bureau). En l'absence d'autres sources d'émission par processus de combustion, ces données suggèrent que la cuisine ou le chauffage au gaz pourrait générer des apports en fluorène, phénanthrène et anthracène non négligeables dans les deux lieux de résidence. Aucune variation significative entre lieux de vie n'a pu être observée pour les autres HAP. Ces niveaux de concentration en HAP sont similaires à ceux trouvés par Bohlin *et al.* (2008) dans des environnements intérieurs Mexicains, le phénanthrène étant également le HAP majoritaire. En revanche, ils sont plus faibles que ceux relevés dans des maisons à Taipei en Chine, soit 267 ng.m<sup>-3</sup> (Li et Ro, 2000) et plus élevés que ceux mesurés dans des maisons Américaines (Rudel *et al.* 2003) où des concentrations médianes en anthracène, pyrène, benzo(a)anthracène et benzo(a)pyrène inférieures aux LQ ont été trouvées.

#### 1.2.4 Les tensio-actifs (AP et APEO)

Les APEO sont utilisés comme tensio-actifs dans des produits de consommation courante comme les détergents, les désinfectants et les nettoyants de surface (Rudel et Perovich, 2009). Dans l'environnement intérieur, les APEO sont biodégradés en AP qui sont plus stables et persistants. Ils sont également utilisés comme agents dispersants dans l'industrie du papier, comme agents émulsifiants dans les peintures latex, dans la colle ou dans les préparations pesticides. Les AP peuvent être utilisés dans la préparation d'antioxydants, en tant que stabilisants thermiques dans les résines polymères et, dans quelques cas, directement comme antioxydant (Saito *et al.*, 2004). Les AP présentent des concentrations totales moyennes en air intérieur de 19,9 ng.m<sup>-3</sup> (Figure 32). Dans cette étude, les AP sont trouvés en concentrations plus importantes dans la crèche et la maison, avec respectivement 23,0 et 31,3 ng.m<sup>-3</sup>, que dans le bureau (16,04 ng.m<sup>-3</sup>) et l'appartement (9,280 ng.m<sup>-3</sup>). Parmi les AP, le NP est prédominant, représentant entre 89 et 96 % de la concentration en AP dans l'air intérieur. Il est en effet l'alkylphénol le plus produit, représentant 80 % de la production globale d'AP (Ying *et al.*, 2002).

Les concentrations intérieures en APEO sont plus faibles (5,5 ng.m<sup>-3</sup> en moyenne) que celles en AP (Figure 32). L'APEO majoritaire est le NP1EO avec 4,7 ng.m<sup>-3</sup>. En revanche, des concentrations plus faibles sont retrouvées pour les espèces diéthoxylées, le NP2EO (0,42 ng.m<sup>-3</sup>) et l'OP2EO, (0,02 ng.m<sup>-3</sup>). Ces résultats confirment la dégradation des espèces diéthoxylées en espèces monoéthoxylées puis en AP. Les concentrations dans l'air intérieur en AP sont rarement rapportées dans la littérature et aucune étude Européenne n'existe à l'heure actuelle. Rudel *et al.* (2010) ont détecté du NP dans des habitats Californiens : dans 95 % des maisons en zone industrielle et dans 100 % des maisons en zone rurale, avec des concentrations médianes respectivement de 53 et 49 ng.m<sup>-3</sup>. Au Japon, le NP a été mesuré à une concentration médiane de 47,5 ng.m<sup>-3</sup> dans des maisons et à 58,8 ng.m<sup>-3</sup> dans des bureaux (Saito *et al.*, 2004). Ces concentrations sont légèrement plus élevées que les nôtres et confirment la prédominance du NP par rapport à l'OP. Seulement une étude présente les concentrations en APEO dans des maisons Américaines : le contaminant majoritaire retrouvé est le NP1EO (médiane à 17 ng.m<sup>-3</sup>), suivi par l'OP1EO (8,6 ng.m<sup>-3</sup> de médiane). Les espèces diéthoxylées ont été détectées uniquement dans quelques lieux avec des concentrations médianes inférieures à la LD (Rudel *et al.*, 2003).

#### 1.2.5 Les pesticides (cyperméthrine et lindane)

La cyperméthrine est un insecticide pyréthrinoïde utilisé comme termicide en intérieur comme en extérieur. Le lindane est un insecticide organochloré banni pour son utilisation, en 1988 dans l'agriculture et en 2008 dans le traitement des meubles en bois et comme antiparasitaire. Des deux pesticides étudiés, la cyperméthrine s'avère être 2 à 100 fois plus concentrée dans l'air intérieur que le lindane (12.37 contre 1.84 ng.m<sup>-3</sup> en moyenne – Figure 32). Cette différence peut être expliquée par l'interdiction progressive des utilisations du lindane. Sur les quatre lieux de vie, le plus contaminé par la cyperméthrine est la crèche (15,61 ng.m<sup>-3</sup>), suivi par l'appartement (12,30 ng.m<sup>-3</sup>), le bureau (11,90 ng.m<sup>-3</sup>) et la maison (9,66 ng.m<sup>-3</sup>). Alors que ces concentrations restent proches entre sites, celles en lindane sont nettement plus importantes dans l'appartement (6,79 ng.m<sup>-3</sup>) que dans les trois autres lieux (0,190 ng.m<sup>-3</sup> en moyenne). Les niveaux les plus élevés observés pour ces pesticides peuvent être reliés à l'utilisation de produits anti-cafards à base de cyperméthrine sur le campus universitaire où est présente la crèche, et à l'utilisation de lindane avant son interdiction Européenne dans des produits pour le traitement de meubles en bois dans l'appartement. Seuls Rudel et al. (2003) ont étudié la contamination de l'air intérieur (de maisons Américaines) par la cyperméthrine et le lindane, mais rapportant des concentrations médianes inférieures aux LQ, respectivement égales à 1 et 2 ng.m $^{-3}$ .

#### 1.2.6 Les conservateurs (parabènes et triclosan)

Les parabènes sont les conservateurs les plus utilisés dans les cosmétiques tels que les shampoings, le maquillage, les parfums... Ils peuvent également être utilisés comme conservateurs dans l'alimentation ou les médicaments ou comme agents antifongiques dans

les textiles (Elder, 1984). Le triclosan est un ingrédient ajouté à de nombreux produits de consommation pour réduire ou empêcher la contamination bactérienne. Il peut être retrouvé dans des produits comme les vêtements, les ustensiles de cuisine, les meubles et les jouets. Il peut également être ajouté dans les savons antibactériens, les gels douche, le dentifrice, et dans certains cosmétiques (*Food and Drug Administration*, 2010). Les concentrations en parabènes varient en fonction du type de lieux de vie et sont les plus élevées dans le bureau (11,4 ng.m<sup>-3</sup>) et la crèche (6,11 ng.m<sup>-3</sup>) par rapport à l'appartement (2,52 ng.m<sup>-3</sup>) et la maison (1,62 ng.m<sup>-3</sup>). Ces faibles teneurs en parabènes dans ces deux derniers lieux de vie peuvent être la conséquence des conditions de prélèvement. En effet, celui-ci a été réalisé dans des pièces éloignées de la salle de bain qui est une des sources de parabènes : le salon pour l'appartement et une chambre pour la maison. Ces niveaux de contamination en parabènes dans les logements sont en accord avec ceux retrouvés dans des maisons Américaines : 2,9 ng.m<sup>-3</sup> en médiane (Rudel *et al.*, 2003). Les concentrations élevées en parabènes dans les deux lieux publiques (crèche et bureau) peuvent, elles, être expliquées par le faible volume des pièces par rapport au nombre d'occupants.

Concernant le triclosan, sa concentration dans l'air intérieur est la plus élevée dans le bureau avec 0,834 ng.m<sup>-3</sup>, suivi de la maison (0,327 ng.m<sup>-3</sup>), l'appartement (0,305 ng.m<sup>-3</sup>) et la crèche (0,105 ng.m<sup>-3</sup>). Ces niveaux de contamination sont donc similaires dans les deux logements (maison et appartement), et plus variables dans les lieux publiques (crèche et bureau). Ils restent cependant trop faibles pour être reliés à l'utilisation de produits de consommation en fonction des lieux. Aucune autre étude sur la contamination de l'air intérieur par le triclosan n'a pu être trouvée, en raison certainement de ses propriétés physico-chimiques qui laissent penser qu'aucune volatilisation dans l'air est possible (Environnement Canada, 2012).

#### 1.2.7 Les diélectriques (PCB)

Les PCB étaient principalement utilisés comme fluides diélectriques dans les transformateurs jusqu'à ce que leur emploi soit interdit en 1986. La concentration totale moyenne retrouvée en PCB dans l'air intérieur est de 1,11 ng.m<sup>-3</sup> (Figure 32). La concentration des 7 PCB indicateurs (PCB 28, 52, 101, 118, 138, 153, 180), est presque 5 fois plus élevée dans le bureau (2,49 ng.m<sup>-3</sup>) que dans les trois autres locaux (0,53 ng.m<sup>-3</sup>). La contamination plus élevée du bureau peut être expliquée par l'émission de PCB à partir de matériel électronique (Wang *et al.*, 2011), moins présent et moins utilisé dans les logements et la crèche. Les concentrations en PCB de type *dioxin-like* ( $\Sigma$  DL-PCB : 77, 81, 105, 114, 118, 123, 126, 156, 157, 167, 169, 189) sont près de 20 fois inférieures à celles des PCB indicateurs (0,055 et

1,018 ng.m<sup>-3</sup>, respectivement) tous habitats confondus. Les niveaux de contamination en PCB ( $\Sigma$  7 PCB) sont cohérents avec ceux rapportés dans l'air intérieur de lieux publiques : 5,9 ng.m<sup>-3</sup> en médiane dans des bureaux Anglais (Hazrati et Harrad, 2006) et 8,5 ng.m<sup>-3</sup> en médiane dans 20 environnement intérieurs au Canada (Zhang *et al.*, 2011).

#### 1.2.8 Les émissions industrielles (HCB et PeCB)

L'HCB était utilisé comme fongicide dans l'agriculture. Cette utilisation a été interdite depuis 1978 dans l'Union Européenne mais il peut encore être retrouvé dans des produits agricoles dans les pays en voie de développement (Barber et al., 2005). En revanche, l'HCB est toujours utilisé dans l'industrie des colorants, le traitement d'anode au carbone, l'industrie des feux d'artifices ou comme agent peptisant dans le caoutchouc synthétique (Bailey, 2001). Le PeCB est un produit de dégradation de l'HCB dans l'environnement. De nos jours, le PeCB n'est utilisé dans aucun produit commercial, mais il a été employé par le passé dans les mélanges de chlorobenzène destiné à réduire la viscosité des produits contenant des PCB. Par ailleurs, une grande variété de procédés industriels impliquant du chlore et du carbone peuvent générer du PeCB en tant que sous-produit qui peut être émis dans l'environnement (Bailey et al., 2009). L'HCB et le PeCB ont été détectés à de faibles concentrations dans les quatre lieux de vie étudiés, avec respectivement 435 et 192 pg.m<sup>-3</sup> en moyenne (Figure 32). Le lieu le plus contaminé est l'appartement, avec 725 pg.m<sup>-3</sup> d'HCB et 315 pg.m<sup>-3</sup> de PeCB. La présence d'un conduit de rejet d'une cabine de peinture à proximité de l'appartement pourrait expliquer ces valeurs plus élevées que dans les trois autres lieux de vie. A ce jour, seules deux études ont été publiées sur les niveaux d'HCB et de PeCB dans l'air intérieur, lesquels sont plus bas que ceux observés dans notre étude : 54, 67 et 150 pg.m<sup>-3</sup> d'HCB, respectivement dans des maisons Mexicaines, Anglaises et Suédoises (Bohlin et al., 2008), et 4,07 pg.m<sup>-3</sup> de PeCB sur le campus d'une université Thèque (Bohlin et al., 2014).

#### 1.2.9 Les retardateurs de flamme (PBDE, TBBPA et HBCD)

Les PBDE sont utilisés comme retardateurs de flamme dans une grande variété de produits de consommation (Talsness, 2008) comme :

- les mousses de polyuréthane utilisées dans les meubles, les matelas et les sièges de voitures,
- les plastiques à base de styrène utilisés dans les appareils électriques, comme les ordinateurs ou les télévisions,
- dans les textiles.

Le TBBPA est lui principalement retrouvé dans les polymères, les résines, les colles, les textiles et les circuits imprimés (Covaci *et al.*, 2009).

Enfin, l'HBCD est retrouvé dans les mousses de polystyrène extrudé et à résistance élevé, lesquelles sont utilisées dans l'isolation thermique des bâtiments, les tissus d'ameublement et dans une moindre mesure dans les boitiers des équipements électriques (Alaee *et al.*, 2003).

Les PBDE, le TBBPA et l'HBCD sont retrouvés dans l'air intérieur avec des concentrations totales moyennes de 69, 26 et 3 pg.m<sup>-3</sup>, respectivement (Figure 32).

Les PBDE et le TBBPA sont retrouvés aux concentrations les plus élevées dans le bureau, avec respectivement 232 et 68 pg.m<sup>-3</sup>, pour des teneurs moyennes de 14 et 12 pg.m<sup>-3</sup> sur les trois autres lieux de vie. Comme pour les PCB, le matériel électronique, plus présent dans le bureau que dans les logements et la crèche, pourrait expliquer la majorité des émissions en retardateurs de flamme. Ces niveaux de contamination en PBDE sont en accord avec ceux retrouvés par Allen *et al.* (2007) dans des maisons Américaines (455 pg.m<sup>-3</sup>) et par Harrad *et al.* (2006) dans des lieux de vie Anglais (71 pg.m<sup>-3</sup> dans des bureaux et 24 pg.m<sup>-3</sup> dans des logements). Il en est de même pour le TBBPA, qui a été quantifié à environ 20 pg.m<sup>-3</sup> dans cinq maisons et de 11 pg.m<sup>-3</sup> dans cinq bureaux en Angleterre (Abdallah *et al.*, 2008).

En revanche, les concentrations très faibles (de 1,9 à 6 pg.m<sup>-3</sup>) mesurées pour l'HBCD ne permettent pas de réaliser une comparaison entre les différents lieux de vie. Elles sont d'ailleurs bien plus basses que celles déjà quantifiées en air intérieur en Angleterre : 180 pg.m<sup>-3</sup> dans des maisons, 170 pg.m<sup>-3</sup> dans des bureaux et 900 pg.m<sup>-3</sup> dans des lieux publiques (Abdallah *et al.*, 2008).

# **1.3** Répartition des contaminants entre la phase gazeuse et la phase particulaire de l'air intérieur

La répartition des COSV entre la phase gazeuse et la phase particulaire est présentée en Figure 33. Elle dépend de leur pression de vapeur saturante qui évolue avec la température ambiante et la concentration en aérosols. Avec des températures intérieures relativement stables (20,5 °C en été et 20,7 °C en hiver), les conditions environnementales dans les bâtiments ont été relativement favorables à une présence majoritaire de la plupart des COSV en phase gazeuse.

Par ailleurs, la présence exclusive ou quasi exclusive de certains composés en phase particulaire quelle que soit la saison (BPA, phtalates non-volatils) ou en hiver uniquement (cyperméthrine, HBCD) justifie également le choix méthodologique d'échantillonner l'air ambiant à une vitesse linéaire inférieure ou égale à 180 cm.s<sup>-1</sup>, vitesse retenue afin d'optimiser l'absorption des composés gazeux, tout en réduisant au maximum le risque de désorption de composés à partir du filtre QMA vers l'adsorbant de la phase gazeuse, ainsi qu'à partir de la résine XAD-2 elle-même.



Figure 33. Répartition des composés étudiés entre les phases gazeuse / particulaire de l'air intérieur, et selon les saisons pour la cyperméthrine et l'HBCD

Seuls la cyperméthrine et l'HBCD présentent une variation saisonnière de leur répartition entre la phase gazeuse et la phase particulaire de l'air intérieur. Ils se concentrent principalement dans la phase particulaire, surtout en période hivernale. Par exemple, la proportion de cyperméthrine en phase particulaire passe de 70 à 92 % d'été en hiver. Quelle que soit la saison, la majorité des autres composés sont présents dans la phase gazeuse, excepté le BPA qui prédomine dans la phase particulaire. Les phtalates non-volatils sont majoritairement présents en phase particulaire alors que les plus volatils sont en phase gazeuse quelle que soit la saison. Il en est de même avec les HAP : les moins volatils se concentrent en phase particulaire et les plus volatils sont majoritaires en phase gazeuses. A notre connaissance, très peu d'études se sont intéressées à la répartition entre les deux phases atmosphériques des contaminants de l'air intérieur. Des observations similaires ont été rapportées pour les muscs synthétiques (Sofuoglu et al., 2010 ; Blanchard et al., 2014), les PCB (Alcock et al., 1994) et le bisphénol A (Blanchard et al., 2014). De plus, la distribution des HAP est connue : les HAP de poids moléculaire élevé sont principalement présents en phase particulaire, alors que ceux avec deux ou trois cycles et qui possèdent un faible poids moléculaire sont prédominants en phase gazeuse (Castro et al., 2011). Shoeib et al. (2004) ont également montré que les PBDE les plus légers (PBDE 47) étaient majoritaires dans la phase gazeuse, alors que les plus lourds (PBDE 99 et 100) l'étaient dans la phase particulaire. Dans notre étude, le fait que le PBDE majoritaire soit le PBDE 47 (Annexes 24 et 25) explique donc la prédominance des PBDE en phase gazeuse. La répartition des phtalates entre phases atmosphériques est également en accord avec les données de Blanchard et al. (2014), qui montrent eux-aussi une répartition des phtalates fonction de leur volatilité : les plus volatils (DMP, DEP, DnBP et DiBP) étant majoritaires dans la phase gazeuse et les moins volatils (DEHP, DiNP et BBP) dans la phase particulaire. A notre connaissance, aucune autre équipe n'a encore étudié la répartition entre les phases atmosphériques de la cyperméthrine, l'HBCD, les alkylphénols, les APEO, les parabènes, le lindane, l'HCB, le PeCB et le triclosan.

## Evaluation de l'exposition humaine aux PE dans les différents lieux de vie

Le Tableau 18 présente l'estimation de l'exposition humaine journalière par inhalation aux 67 composés étudiés classés par famille. Elle est basée sur la contamination de l'air intérieur des quatre lieux de vie étudiés, et ne prend donc pas en compte l'exposition à la contamination en dehors de ces lieux dans le budget espace-temps considéré pour l'étude. Les concentrations en composés dans les phases gazeuse et particulaire ont été additionnées. Les populations cibles considérées sont l'adulte (à partir de 18 ans) et le jeune enfant (de 3 mois à 3 ans). L'apport quotidien a été calculé en considérant un taux d'absorption de 100 % aussi bien pour la phase particulaire que pour la phase gazeuse. L'exposition a donc été évaluée en se basant sur un scénario pire cas, en considérant des conditions d'apport majorantes. Les volumes d'air inhalés par jour ont été estimés à 7 et 16 m<sup>3</sup> respectivement pour l'enfant et l'adulte (EPA, 2011). Par ailleurs, il est estimé qu'un adulte passe 66 % de son temps dans un logement contre 28 % au travail, alors que le jeune enfant reste 72 % de son temps dans son habitat contre 20 % dans une crèche (EPA, 2011). Afin d'obtenir l'exposition quotidienne en ng.kg<sup>-</sup>

<sup>1</sup>.jour<sup>-1</sup>, il a été choisi un poids moyen de 80 kg pour un adulte et de 10 kg pour un jeune enfant (EPA, 2011). Pour considérer l'exposition dans les habitats privés, les concentrations en composés dans la maison et l'appartement ont été moyennées. Le détail des calculs d'exposition figure en Annexe 27. L'exposition à l'ensemble des contaminants recherchés s'élève à 692,6 ng.kg<sup>-1</sup>.jour<sup>-1</sup> pour le jeune enfant et à 193,4 ng.kg<sup>-1</sup>.jour<sup>-1</sup> pour l'adulte. Les enfants, une sous-population sensible aux effets des PE (Rogan et Ragan, 2007), sont donc plus exposés que les adultes à ces contaminants, notamment aux phtalates, aux muscs, aux alkylphénols et alkylphénols éthoxylates, aux parabènes, aux HAP et aux pesticides.

Familles de composé	Adulte	Enfant
$\sum$ Phtalates	168,5	600,0
$\sum$ Muscs	8,276	34,70
$\sum OP + NP$	3,575	13,44
∑ Ethoxylés	1,039	3,653
Bisphénol A	0,055	0,161
TBBPA	0,005	0,008
$\sum$ 4 Parabènes	0,916	1,897
$\sum 16$ PAH-EPA	7,478	27,41
Cyperméthrine	2,116	7,719
Lindane	0,470	1,758
HCB	0,091	0,346
PeCB	0,045	0,156
$\sum PCB$	0,242	0,405
$\sum 6 PBDE$	0,013	0,007
HBCD	0,0005	0,002
Triclosan	0,088	0,174

 Tableau 18. Apport quotidien en composés (ng.kg<sup>-1</sup>.jour<sup>-1</sup>) par inhalation estimé pour l'adulte et le jeune enfant (3-36 mois)

Les apports quotidiens en composés cibles par inhalation sont ensuite comparés aux apports par ingestion d'aliments non cuits et/ou cuisinés relevés dans la littérature (Tableau 19). Pour les phtalates, les résultats obtenus pour la voie pulmonaire ont été recalculés en ne prenant pas en compte le DMP, le DiNP et le DiDP, afin d'être dans les mêmes conditions que les données trouvées pour la voie orale. Pour les mêmes raisons, dans la famille des AP, seules les données d'exposition au NP ont été prises en compte chez l'adulte. L'ingestion représente une voie d'exposition aux contaminants PE plus importante (97 % en moyenne de l'exposition totale calculée pour l'inhalation et l'ingestion) que la voie pulmonaire (3 % en moyenne), et ce pour tous les composés étudiés. Cependant, l'exposition par ingestion à certaines molécules,

comme les muscs ou les alkylphénols éthoxylés, n'a pas été étudiée dans la littérature. En effet, leurs utilisations et leurs propriétés physico-chimiques laissent penser qu'ils ne peuvent pas être présents dans l'alimentation. Une hiérarchisation des voies d'exposition aux contaminants environnementaux sur la seule base des données brutes reste difficile à envisager sans la prise en compte de la bioaccessibilité et avant tout de la biodisponibilité des composés. Cependant, les taux d'absorption des composés PE par voie orale ou pulmonaire restent encore insuffisamment connus. En effet, ceux rapportés par l'INERIS dans ses "fiches de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques", disponibles uniquement pour quelques composés ou familles de PE cibles (certains HAP, l'HCB, le lindane et les PCB), montre que les connaissances dans le domaine sont encore parcellaires (INERIS, consulté en décembre 2015). Dans ce contexte, l'inhalation reste cependant une voie d'exposition non négligeable et spécifique à certains contaminants environnementaux.

Familles de	Adulte	<b>Enfant</b>	Adulte	Réf.	Enfant (ingostion)	Réf.
compose	(Innalation)	(initialation)	(ingestion)		(ingestion)	
$\sum$ Phtalates	158,2	560,1	6752	1	3520	1
$\sum$ Muscs	8,276	34,70	-	-	-	-
$\sum OP + NP$	3,352 (NP)	13,44	100,0 (NP)	2	3520	2
∑ Ethoxylés	1,039	3,653	-	-	-	-
Bisphénol A	0,055	0,161	33,70	3	68,00	4
TBBPA	0,005	0,008	0,040	5	-	-
$\sum$ 4 Parabènes	0,916	1,897	305,5	6	907,3	6
∑ 16 PAH-EPA	7,478	27,41	83,50	7	240,00	7
Cyperméthrine	2,116	7,719	-	-	-	-
Lindane	0,470	1,758	-	-	-	-
HCB	0,091	0,346	2,450	8	6,400	8
PeCB	0,045	0,156	-	-	-	-
$\sum PCB$	0,242	0,405	12,60	9	24,90	9
$\sum 6 PBDE$	0,013	0,007	2,900	5	-	-
HBCD	0,0005	0,002	2,900	5	-	-
Triclosan	0,088	0,174	_		-	-

Tableau 19. Comparaison des apports quotidiens (ng.kg<sup>-1</sup>.jour<sup>-1</sup>) en composés par inhalation et ingestion

1 : Sioen *et al.*, 2012 ; 2 : Raecker *et al.*, 2011 ; 3 : LaKind et Naiman, 2011 ; 4 : Von Goetz *et al.*, 2010 ; 5 : De Winter-Sorkina *et al.*, 2006 ; 6 : Liao *et al.*, 2013 ; 7 : Martorell *et al.*, 2010 ; 8 : Falcó *et al.*, 2004 ; 9 : Fromberg *et al.*, 2011

### 3. Caractérisation de la contamination par analyse biologique

En parallèle de son étude par analyse chimique, la contamination de l'air intérieur par des composés PE a également été caractérisée pour les quatre habitats étudiés par analyse biologique. Le potentiel PE des extraits de phases gazeuse et particulaire a été évalué comme décrit dans la Partie 2.2 du Chapitre 3. Le premier objectif est d'associer la contamination de l'air intérieur par les 69 COSV étudiés au potentiel PE de celui-ci. Le second objectif est de sélectionner un lieu de vie pour la plus forte activité PE de son air. Il s'agit du site qui fera l'objet d'une caractérisation plus fine de la contamination de son air par des PE en mettant en œuvre une démarche EDA (*cf.* Chapitre 3 – Partie 2.3).

#### 3.1 Potentiel œstrogénique des extraits d'air

La Figure 34 présente les activités œstrogéniques des extraits de phases gazeuse et particulaire pour chaque site étudié et en fonction de la saison. Elles sont toutes quantifiables en éq. E2 quel que soit l'extrait considéré.

Tous les extraits de phase gazeuse présentent un potentiel œstrogénique significatif (p < 0,01), aussi bien en été qu'en hiver. Quelle que soit la saison ou le site considéré, il reste toujours plus important que celui de la phase particulaire, avec des moyennes sur les deux saisons de 2,19 et 0,26 pg.m<sup>-3</sup> éq. E2, respectivement pour la phase gazeuse et la phase particulaire. En été, les équivalents hormone quantifiés dans la phase gazeuse sont plus élevés dans l'appartement, le bureau et la crèche que dans la maison, avec respectivement 2,29 ; 2,03 ; 2,07 et 1,59 pg.m<sup>-3</sup> éq. E2. En hiver, les variations d'activité entre les lieux sont plus importantes : la maison est le lieu qui présente la valeur HEQ la plus élevée (3,31 pg.m<sup>-3</sup> éq. E2), suivi de la crèche (3,07 pg.m<sup>-3</sup> éq. E2), du bureau (2,03 pg.m<sup>-3</sup> éq. E2) et de l'appartement (1,15 pg.m<sup>-3</sup> éq. E2).

Concernant la phase particulaire, son activité œstrogénique est significativement différente du blanc uniquement pour la crèche (moyenne :  $0,24 \text{ pg.m}^{-3}$  éq. E2 avec p < 0,01) et l'appartement (moyenne :  $0,13 \text{ pg.m}^{-3}$  éq. E2 avec p < 0,05) en été, mais l'est pour tous les sites en hiver (p < 0,01). Pour cette saison, la valeur HEQ la plus élevée est retrouvée pour la maison (0,90 pg.m<sup>-3</sup> éq. E2), alors que l'appartement, le bureau et la crèche montrent des activités très proches, avec une moyenne de 0,24 pg.m<sup>-3</sup> éq. E2. L'activité œstrogénique de la phase particulaire est donc globalement plus élevée en hiver qu'en été.



Figure 34. Potentiel œstrogénique (moyenne  $\pm$  écart-type en pg.m<sup>-3</sup> éq. E2) des phases gazeuse et particulaire de l'air intérieur. Significativité des activités RLU par comparaison aux blancs \* p < 0,05 et \*\* p < 0,01 avec le test de Mann-Whitney-Wilcoxon

De ces données, il ressort que, en air intérieur, la phase gazeuse présente un potentiel perturbateur œstrogénique plus important que celui de la phase particulaire. Alors que l'activité œstrogénique de la phase gazeuse ne présente aucune variation saisonnière, celle de la phase particulaire augmente d'été en hiver. Globalement, la maison et la crèche sont les habitats dont l'air présente le potentiel œstrogénique le plus élevé, avec une moyenne sur les deux saisons de respectivement 2,45 et 2,57 pg.m<sup>-3</sup> éq. E2 pour la phase gazeuse, et 0,48 et 0,26 pg.m<sup>-3</sup> éq. E2 pour la phase particulaire. Par comparaison, l'air de l'appartement et du bureau montre des valeurs d'éq. E2 plus faibles, étant respectivement de 1,72 et 2,03 pg.m<sup>-3</sup> pour la phase gazeuse et de 0,17 et 0,15 pg.m<sup>-3</sup> pour la phase particulaire.

#### **3.2** Potentiel perturbateur anti-androgénique des extraits d'air

La Figure 35 présente les activités anti-androgéniques des extraits de phases gazeuse et particulaire pour chaque site étudié et en fonction de la saison. Elles sont toutes quantifiables en éq. FLUT quel que soit l'extrait d'air considéré. En revanche, aucune activité agoniste sur cellules MDA-kb2 n'a jamais été observée (données non montrées).

En été, l'activité anti-androgénique de la phase gazeuse est significativement différente du blanc (p < 0,05) uniquement pour la maison et le bureau, avec respectivement  $8,67 \times 10^5$  et  $9,38 \times 10^5$  pg.m<sup>-3</sup> éq FLUT, alors que celle de la phase particulaire est significative quel que

soit le lieu considéré (p < 0,01 pour la crèche et p < 0,05 pour les autres sites), avec  $5x10^5$  pg.m<sup>-3</sup> éq. FLUT en moyenne pour la maison, le bureau et la crèche, et  $8.64x10^5$  pg.m<sup>-3</sup> éq FLUT pour l'appartement.

En hiver, aucun extrait de phase particulaire n'engendre d'activité anti-androgénique significativement différente du blanc, à l'inverse des extraits de phase gazeuse de la maison, du bureau et de la crèche qui montrent des HEQ significatives (p < 0,01) et respectivement de 4,59x10<sup>5</sup>, 5,94x10<sup>5</sup> et 5,68x10<sup>5</sup> pg.m<sup>-3</sup> éq. FLUT.

Contrairement à ses effets œstrogéniques, l'air intérieur présente un potentiel antiandrogénique certes plus élevé pour la phase gazeuse que pour la phase particulaire en hiver, mais pas en été. L'activité élevée du blanc en été peut expliquer la faible significativité de l'activité de la phase gazeuse en cette saison, soit, pour rappel, p < 0,05 contre p < 0,01 pour son activité en hiver. La significativité des activités de la phase gazeuse par rapport au blanc augmentent donc d'été en hiver. Mais leurs valeurs d'éq FLUT ne présentent aucune variation saisonnière, comme c'est le cas pour leurs valeurs d'éq. E2 (Figure 34).

A l'inverse de son œstrogénicité (Figure 34), l'anti-androgénicité de la phase particulaire est plus élevée en été qu'en hiver. Ces résultats sont surprenants, puisque la majorité des composés connus pour être des perturbateurs œstrogéniques peuvent également présenter un potentiel anti-androgénique (Sohoni et Sumpter, 1998 ; Paris *et al.*, 2002). Les éq. FLUT des blancs étant dans l'ensemble assez élevées par rapport à ceux des extraits, il reste toutefois difficile de comparer les niveaux HEQ entre conditions. Dans ce cas, il est donc impossible de conclure sur le site présentant les effets anti-androgéniques les plus élevés. Par ailleurs, la présence d'autres composés que ceux recherchés dans les extraits pourrait contribuer à ces différences observées entre effets œstrogéniques et anti-androgéniques.



Figure 35. Potentiel anti-androgénique (moyenne ± écart-type en pg.m<sup>-3</sup> éq. FLUT) des phases gazeuse et particulaire de l'air intérieur. Significativité des activités RLU par comparaison aux blancs \* p < 0,05 et \*\* p < 0,01 avec le test de Mann-Whitney-Wilcoxon

#### 3.3 Potentiel perturbateur thyroïdien des extraits d'air

La Figure 36 présente les activités thyroïdiennes des extraits de phases gazeuse et particulaire pour chaque site étudié et en fonction de la saison. Elles sont toutes quantifiables en éq. T3.

Quel que soit le site ou la saison considérés, la phase gazeuse présente un potentiel thyroïdien significatif (p < 0,01) et également plus important que celui de la phase particulaire avec respectivement des moyennes sur les deux saisons de 14,3 et 3,9 pg.m<sup>-3</sup> éq. T3. Elle montre par ailleurs des niveaux HEQ les plus élevées dans la maison, aussi bien en été qu'en hiver (respectivement 21 et 17 pg.m<sup>-3</sup> éq. T3). Les trois autres habitats, appartement, bureau, crèche montrent des valeurs d'éq. T3 similaires, que ce soit en été, avec respectivement 11, 10 et 14 pg.m<sup>-3</sup>, ou en hiver, avec respectivement 12, 13 et 16 pg.m<sup>-3</sup>.

Concernant la phase particulaire, son potentiel thyroïdien en hiver est significativement différent du blanc pour la maison (8 pg.m<sup>-3</sup> éq. T3 et p < 0,01), l'appartement (5 pg.m<sup>-3</sup> éq. T3 et p < 0,05), et le bureau (4 pg.m<sup>-3</sup> éq. T3 et p < 0,01), mais pas pour la crèche (3 pg.m<sup>-3</sup> éq. T3). En été, seule la phase particulaire de l'appartement présente une activité thyroïdienne significative de 3,39 pg.m<sup>-3</sup> éq. T3.



Figure 36. Potentiel thyroïdien (moyenne ± écart-type en pg.m<sup>-3</sup> éq. T3) des phases gazeuse et particulaire de l'air intérieur. Significativité des activités RLU par comparaison aux blancs \* p < 0,05 et \*\* p < 0,01 avec le test de Mann-Whitney-Wilcoxon

Les extraits de phases gazeuse et particulaire présentent un potentiel thyroïdien qui varie globalement dans le même sens que leur potentiel œstrogénique :

- Il est plus élevé pour la phase gazeuse que pour la phase particulaire ;
- Celui de la phase gazeuse ne présente pas de variations saisonnières ;
- Il augmente d'été en hiver dans la phase particulaire ;
- Il est plus élevé dans la maison et la crèche que dans l'appartement et le bureau pour la phase gazeuse.

D'autres études ont déjà rapporté des effets œstrogéniques de l'air ambiant, mais uniquement sur des extraits d'air extérieur. En effet, sur la base de bio-essais de transactivation cellulaires, un effet œstrogénique a été attribué à des extraits d'air (Klein *et al.*, 2006), à des PM10 (Clemons *et al.*, 1998) collectés au Canada, ainsi qu'à des particules collectées en Chine (Wang *et al.*, 2004) ou en Suisse (Wenger *et al.*, 2009). Des effets similaires ont également été attribués à des extraits de particules diesel (Noguchi *et al.*, 2007 ; Oh *et al.*, 2008). A l'inverse, des extraits gazeux et particulaires de l'air extérieur collectés en République Tchèque ont montré un potentiel perturbateur œstrogénique surtout de nature anti-œstrogénique (Novák *et al.*, 2009, 2013, 2014). En revanche, aucun effet anti-œstrogénique n'a été mis en évidence pour des extraits d'air collectés en Ile de France, que ce soit en air

intérieur ou en air extérieur (PNRPE, 2013). Ces différences d'effet pouvant résulter de la variation de la contamination de l'air ambiant.

Les différences d'activité œstrogénique entre phases ont déjà été rapportée par d'autres équipes, mais seulement pour des environnements extérieurs (Klein *et al.*, 2006 ; Novák *et al.*, 2009, 2014).

Le potentiel anti-androgénique mis en évidence pour l'air ambiant est en accord avec les données de la littérature. En effet, de tels effets ont déjà été montrés pour des extraits gazeux ou des matières particulaires (Novák *et al.*, 2009, 2013, 2014) ainsi que pour des mélanges de polluants de l'air tels que les particules diesel (Okamura *et al.*, 2004).

Des différences similaires d'activité anti-androgéniques entre phases atmosphériques ont été rapportées par une autre équipe, mais seulement pour l'air extérieur (Novák *et al.*, 2009, 2014).

A notre connaissance, aucune autre équipe n'a à ce jour étudié les effets PE de l'air intérieur, excepté l'étude menée dans le cadre du Programme National de Recherche sur les Perturbateurs Endocriniens (PNRPE, 2013). De même, aucune étude n'a présenté les effets perturbateurs thyroïdiens d'extraits d'air extérieur ou intérieur.

# 4. Comparaison de la qualité de l'air intérieur caractérisée par analyses chimique et biologique *in vitro*

Les analyses biologiques ont montré qu'en air intérieur, le potentiel PE de la phase gazeuse est plus élevé que celui de la phase particulaire. Ces résultats abondent dans le sens de ceux issus des analyses chimiques qui montrent des concentrations en COSV plus importantes dans la phase gazeuse. L'habitat le plus contaminé s'avère être la crèche. L'air de ce lieu de vie présente un potentiel PE élevé, mais finalement assez voisin de celui des autres sites étudiés. La contamination de l'air intérieur montre donc des différences entre sites plus importantes par analyse chimique que par analyse biologique de son potentiel PE global. Elles pourraient résulter soit d'effets « cocktail » entre composés, qui, pour rappel, pourraient être de type additif, synergique, ou de nature antagoniste. De plus, les contaminants responsables des effets observés pourraient être ceux recherchés dans l'étude, ou d'autres PE non recherchés.

Pour obtenir une première estimation de ces effets « cocktail » de la contamination de l'air, une solution contenant tous les composés étudiés, appelé « mélange à façon », a été réalisé avec des solutions commerciales en reproduisant les concentrations retrouvées dans la crèche. Quatre mélanges à façon ont ainsi été effectués pour être représentatif de la contamination des deux phases atmosphériques de l'air de la crèche, en été et en hiver. Ils ont été testés pour leurs effets œstrogéniques (Figure 37) et thyroïdiens (Figure 38), lesquels ont été comparés à ceux des extraits d'air correspondant. Les mélanges à façon n'ayant présenté aucune activité androgénique ou anti-androgénique, ces données ne sont pas présentées. Les concentrations utilisées pour réaliser ces mélanges sont présentées en Annexe 28. Elles sont données en ng.m<sup>-3</sup> en considérant le volume d'air moyen prélevé en été et en hiver dans la crèche afin de pouvoir directement les comparer aux concentrations retrouvées dans les extraits.

Aussi bien pour le potentiel perturbateur œstrogénique que thyroïdien, les activités observées des mélanges à façon pour les phases gazeuses sont supérieures à celles des phases particulaires.

Pour les phases gazeuses, alors qu'aucune variation saisonnière des activités n'est observée dans les extraits d'air, les effets perturbateurs œstrogéniques et thyroïdiens des mélanges à façon diminuent d'été en hiver. Les activités œstrogéniques des phases particulaires ne présentent aucune variation saisonnière aussi bien pour les extraits d'air que pour les mélanges à façon. En revanche, pour les effets perturbateurs thyroïdiens, les activités observées des extraits d'air et des mélanges à façon pour la phase particulaire augmentent d'été en hiver. Cependant, aucune activité n'a pu être mesurée pour la phase particulaire du mélange à façon en été.

En été, les activités œstrogéniques et thyroïdiennes de la phase gazeuse présentent des valeurs plus élevées dans les mélanges à façon que dans les extraits d'air. A l'inverse, pour la période hivernale, les mélanges à façon et les extraits d'air montrent des potentiels œstrogéniques et thyroïdiens équivalents. Quelle que soit la saison, les effets PE œstrogéniques et thyroïdiens de la phase particulaire sont plus faibles dans les mélanges à façon que dans les extraits d'air.

Les différences observées entre les mélanges à façon et les échantillons prélevés dans la crèche suggèrent la présence de contaminants non étudiés qui auraient un effet sur le potentiel PE de l'air intérieur, notamment pour la phase particulaire et la phase gazeuse en été uniquement. Cependant, les faibles quantités d'extraits d'air restant à disposition n'ont pas permis leur analyse biologique en même temps que celle des mélanges à façon. Leur analyse

en différé peut engendrer des biais dans les comparaisons d'effets. De plus, les mélanges à façon ont été réalisés à partir de solutions de composés disponibles dans le commerce. Or, certaines familles de composés, comme les PCB ou les HAP, sont disponibles uniquement en mélange de plusieurs contaminants. La composition des mélanges à façon réalisés est donc, dans la mesure du possible, similaire à la composition en composés PE cibles de l'air intérieur de la crèche, mais certains composés présents dans des mélanges commerciaux se retrouvent forcément à des concentrations éloignées de celles retrouvées dans les extraits. C'est par exemple le cas pour le DnOP qui est retrouvé à des concentrations inférieures aux LQ dans l'extrait de phase gazeuse, alors qu'il est présent à 162 ng.m<sup>-3</sup> dans le mélange à façon.



**Figure 37.** Potentiel œstrogénique des phases gazeuse et particulaire de la crèche selon les saisons : extraits comparés aux mélanges à façon correspondants (composés en mélange selon leur teneur dans chaque extrait)



**Figure 38.** Potentiel thyroïdien des phases gazeuse et particulaire de la crèche selon les saisons : extraits comparés aux mélanges à façon correspondants (composés en mélange selon leur teneur dans chaque extrait)

# 5. Choix du site pour caractériser la contamination de l'air intérieur par la méthode EDA

Rappelons que l'objectif de la deuxième partie de ce projet était de caractériser plus précisément la contamination de l'air intérieur par la démarche EDA. Cette dernière nécessite un fractionnement analytique des extraits qui peut engendrer une perte de leur activité biologique. De ce fait, il est important de travailler avec des extraits initialement concentrés en contaminants et surtout engendrant des réponses biologiques suffisamment élevées pour pouvoir être encore observées après fractionnement. L'objectif *in fine* de la première partie du projet était donc de sélectionner un site pour sa forte contamination ou pour la plus forte activité biologique de son air intérieur. Ce site a fait alors l'objet de prélèvements d'air spécifiques pour mettre en œuvre l'EDA.

Lors de l'analyse chimique des extraits, il a été montré que la maison et la crèche présentaient les plus fortes concentrations en composés cibles, notamment en muscs synthétiques et alkylphénols. Cependant la crèche est le site le plus contaminé, avec 1157 ng.m<sup>-3</sup> en composés cibles, suivi par les trois autres sites d'étude avec une contamination moyenne de 958 ng.m<sup>-3</sup> de contaminants en moyenne (écart-type de 14,5 ng.m<sup>-3</sup>). L'analyse biologique a montré que

les activités PE œstrogénique et thyroïdienne des extraits d'air intérieur les plus significatives, et globalement les plus élevées, étaient retrouvées pour la maison et la crèche.

Au final, il a été choisi d'effectuer les prélèvements d'air dédiés à la démarche EDA au sein de la crèche. En effet, ce lieu de vie a été préféré à la maison, en raison de sa fréquentation par une population considérée comme sensible à la contamination aérienne : les enfants en bas âge.

# Chapitre 4 Analyse dirigée par les bio-essais

### 1. Caractérisation des extraits d'air dédiés à l'analyse EDA

#### **1.1** Protocole de préparation des extraits d'air

Avant de mettre en œuvre l'analyse dirigée par les bio-essais ou EDA, il a fallu s'assurer de pouvoir travailler sur des extraits d'air dédiés aux analyses chimique et biologique, qui soient représentatifs de la contamination dans la crèche, et qui engendrent une activité biologique suffisamment importante et donc encore observable après fractionnement analytique.

Même si l'analyse chimique a montré une diminution hivernale des concentrations en contaminants en phase gazeuse, l'analyse biologique a mis en évidence une augmentation du potentiel PE de l'air intérieur (phase gazeuse et phase particulaire) d'été en hiver. De ce fait, les prélèvements ont plutôt été réalisés en saison froide, à la fin de l'hiver / début du printemps 2014.

Afin de s'assurer d'être représentatif de la contamination déjà mesurée dans la crèche, 6 prélèvements d'air (phases gazeuse et particulaire) intégrés sur 15 jours ont été réalisés de façon consécutive dans ce lieu de vie. Les conditions de prélèvement d'air sont présentées en Annexe 29. Les méthodologies d'échantillonnage des phases atmosphériques et de préparation des extraits sont les mêmes que celles déjà utilisées dans la première partie du projet (*cf.* Chapitre 2 – Parties 1 et 2). Pour rappel, les extraits d'air dédiés à l'analyse chimique et ceux dédiés à l'analyse biologique sont prélevés en parallèle et présentent donc, en théorie, une contamination chimique identique.

En premier lieu, la contamination chimique et le potentiel PE de chaque extrait d'air ont été évalués afin de vérifier l'homogénéité entre extraits pour une phase atmosphérique donnée. A cette étape de préparation des extraits dédiés à l'EDA, seul le bio-essai sur cellules MELN a été mis en œuvre. En effet, entre les trois bio-essais utilisés, il est le seul apte à fournir des activités RLU suffisamment élevées et significatives pour pouvoir aisément comparer les niveaux de réponse œstrogénique entre extraits. Par exemple, en hiver 2013, les RLU de la phase gazeuse de la crèche étaient de 18,4 ; 2,6 et 0,73, respectivement pour ses effets œstrogénique, thyroïdien et anti-androgénique. Après s'être assurés que l'ensemble des analyses donne des résultats similaires pour les 6 extraits, ces derniers ont été rassemblés par phase atmosphérique en un extrait unique, appelé « pool ». Celui-ci se retrouve alors dans un volume final de 600  $\mu$ L, lequel est considéré comme suffisant pour conduire le fractionnement analytique comme décrit dans le Chapitre 2 – Parties 2.3 et 2.4.

#### 1.2 Analyse chimique des extraits d'air issus des 6 prélèvements

Les résultats détaillés de l'analyse chimique des extraits d'air sont présentés par phase atmosphérique en Annexe 30 et synthétisés dans le Tableau 20. Pour tous les composés quantifiés, les concentrations moyennes obtenues sont dans l'ensemble proches de celles mesurées précédemment dans la crèche (Tableau 17). Par exemple, la concentration en phtalates ( $\Sigma$  7 phtatales) dans la phase gazeuse est en moyenne ici de 134,9 ng.m<sup>-3</sup> et de 235,2 ng.m<sup>-3</sup> pour les prélèvements précédents. Par ailleurs, les contaminants les plus présents dans l'air de la crèche demeurent les phtalates, les alkylphénols, les HAP et les parabènes.

	Prélèv	ement 1	Prélè	vement 2	Prélè	vement 3	Prélè	vement 4	Prélè	vement 5	Prélè	vement 6
Composés	Phase gazeuse	Phase particulaire	Phase gazeuse	Phase particulaire	Phase gazeuse	Phase particulaire	Phase gazeuse	Phase particulaire	Phase gazeuse	Phase particulaire	Phase gazeuse	Phase particulaire
	Phtalates											
DEHP	< LQ	350,3	< LQ	256,9	< LQ	272,30	0,633	241,1	< LQ	222,1	< LQ	217,9
$\sum$ 7 Phtalates	118,5	512,5	31,35	393,1	145,6	436,8	154,6	458,1	194,6	513,1	141,0	380,6
	Muscs											
Galaxolide	41,88	0,289	37,93	0,355	18,67	0,191	12,28	0,229	22,12	0,363	18,74	0,178
Tonalide	31,86	0,082	33,92	0,097	20,63	0,057	20,72	0,061	22,69	0,097	20,11	0,059
	Alkylphénol	ls										
Octylphénol	1,173	0,005	1,264	0,009	0,920	0,007	0,736	0,003	0,987	0,014	0,756	0,006
Nonylphénol	22,28	0,144	25,91	0,195	15,40	0,178	10,56	0,183	17,08	0,209	14,20	0,149
$\sum OP + NP$	23,46	0,150	27,18	0,203	16,32	0,186	11,29	0,186	18,07	0,224	14,95	0,155
OP1EO	< LQ	0,185	< LQ	0,162	0,004	0,136	< LQ	0,185	0,009	0,292	0,122	0,384
OP2EO	< LQ	0,012	< LQ	0,012	< LQ	0,010	< LQ	0,011	< LQ	0,014	< LQ	0,011
NP1EO	2,360	0,409	1,699	0,347	1,164	0,360	0,610	0,486	1,308	0,810	1,622	0,464
NP2EO	0,056	0,269	0,105	0,215	0,051	0,205	0,004	0,221	0,040	0,351	0,072	0,242
$\sum$ Ethoxylés	2,416	0,874	1,804	0,736	1,218	0,710	0,614	0,903	1,357	1,466	1,817	1,100
	Phénols											
Bisphénol A	0,007	0,139	0,020	0,164	0,072	0,430	0,041	0,114	0,031	0,137	0,002	0,038
TBBPA	-	0,003	-	0,004	-	0,009	-	0,007	-	0,006	-	< LQ
	Parabènes											
Méthyl-P	3,054	0,095	2,530	0,092	2,087	0,058	2,020	0,085	2,829	0,051	2,150	0,064
Ethyl-P	0,434	0,009	0,387	0,012	0,401	0,010	0,285	0,010	0,472	0,011	0,316	0,007
Propyl-P	0,849	0,019	0,673	0,018	0,662	0,024	0,621	0,020	0,911	0,029	0,661	0,014
Butyl-P	0,660	0,017	0,496	0,011	0,706	0,011	0,328	0,011	0,452	0,015	0,280	0,011
$\sum 4$ Parabènes	4,997	0,140	4,087	0,133	3,856	0,103	3,254	0,127	4,665	0,106	3,407	0,095
	HAP											
Fluorène	9,495	< LQ	8,783	< LQ	5,564	0,009	4,451	< LQ	6,656	< LQ	5,128	< LQ
Phénanthrène	10,77	0,032	9,786	0,040	8,941	0,105	7,902	0,044	10,68	0,059	7,161	0,016
Benzo(a)pyrène	0,033	0,034	0,021	0,050	0,032	0,119	0,010	0,042	0,058	0,024	0,010	0,009
∑ 8 HAP-NF	1,083	0,328	1,053	0,486	1,148	1,183	0,843	0,453	1,221	0,291	0,766	0,141
$\sum 15$ HAP-EPA	22,36	0,417	20,51	0,613	16,59	1,540	13,84	0,609	19,45	0,456	13,66	0,209

 Tableau 20. Concentrations moyennes en composés (ng.m<sup>-3</sup>) dans les extraits de phases gazeuse et particulaire issus des 6 prélèvements d'air de la crèche (moyenne ± écart-type, n=6)

	Prélèv	ement 1	Prélè	vement 2	Prélè	vement 3	Prélè	vement 4	Prélè	vement 5	Prélè	evement 6
Composés	Phase gazeuse	Phase particulaire	Phase gazeuse	Phase particulaire	Phase gazeuse	Phase particulaire						
	Pesticides											
Cyperméthrine	0,860	4,280	1,189	17,16	2,058	14,34	4,599	15,42	1,410	9,010	0,749	4,977
Lindane	0,058	< LQ	0,059	0,000	0,030	0,001	0,078	0,001	0,072	0,001	0,137	0,001
	PCB											
HCB	0,298	< LQ	0,287	< LQ	0,261	< LQ	0,264	< LQ	0,355	< LQ	0,258	< LQ
PeCB	0,003	< LQ	0,006	< LQ	0,007	< LQ	0,014	< LQ	0,016	< LQ	0,007	< LQ
$\sum 7 \text{ PCB}$	0,406	0,000	0,482	0,000	0,282	0,001	0,277	0,001	0,296	0,001	0,293	0,000
$\sum DL-PCB$	0,030	0,000	0,035	0,000	0,027	0,001	0,022	0,000	0,031	0,001	0,022	0,000
	PBDE											
PBDE 47	0,015	< LQ	0,016	0,002	0,013	0,002	0,013	0,002	0,019	0,003	0,016	0,002
$\sum 6 \text{ PBDE}$	0,015	0,000	0,016	0,006	0,013	0,002	0,013	0,002	0,019	0,005	0,016	0,002
	Autres											
HBCD	< LQ	0,002	0,000	0,002	0,000	0,002	< LQ	0,001	< LQ	0,002	< LQ	0,001
Triclosan	0,083	0,012	0,074	0,010	0,052	0,011	0,048	0,013	0,069	0,015	0,044	0,011

La variation de la contamination de l'air de la crèche en fonction des 6 prélèvements est présentée dans la Figure 39. Celle-ci montre que la somme des concentrations en composés cibles reste globalement constante sur les 6 x 15 jours de prélèvements, et ce quelle que soit la phase atmosphérique considérée. En accord avec les données précédentes (Figure 31), l'air de la crèche prélevé présente, en période hivernale, une contamination de la phase particulaire qui est plus élevée que celle de la phase gazeuse.



Figure 39. Variation de la contamination des extraits de phases gazeuse et particulaire entre les 6 prélèvements successifs de l'air de la crèche.

#### 1.3 Analyse biologique des extraits d'air issus des 6 prélèvements

Les résultats d'analyse biologique des extraits d'air prélevés dans la crèche en hiver 2013-2014 et en hiver/printemps 2014 sont comparés par phase atmosphérique dans la Figure 40. L'activité œstrogénique des extraits y est exprimée en RLU, comme décrit dans le Chapitre 2 – Partie 5.3, et est comparée à celle de leurs blancs correspondants. Pour les deux périodes de prélèvement, les activités RLU des phases gazeuse et particulaire sont significativement plus élevées que celles des blancs respectifs. Les niveaux RLU de la phase gazeuse sont significativement plus élevés pour le prélèvement de l'hiver 2013-2014 (18,4) que pour celui de l'hiver/printemps 2014 (9,7). Cette différence peut s'expliquer par une variation spatiotemporelle de la contamination de la crèche. En revanche, les activités observées pour la phase particulaire entre l'hiver 2013-2014 et l'hiver/printemps 2014 ne sont pas significativement différentes, avec respectivement des valeurs RLU moyennes de 4,34 et 3,27.



Figure 40. Comparaison du potentiel œstrogénique observé dans la crèche entre les prélèvements de l'hiver 2013-2014 et l'hiver/printemps 2014. Significativité des activités RLU par comparaison aux blancs \* p < 0,05 et \*\* p < 0,01 avec le test de Mann-Whitney-Wilcoxon unilatéral. Comparaison des échantillons entre eux avec le test de Mann-Whitney-Wilcoxon bilatéral (α = 0,05).</p>

Les résultats de l'analyse biologique des extraits d'air de la crèche sont présentés en RLU par phase atmosphérique et pour les 6 prélèvements dans la Figure 41.





Comme précédemment, la phase gazeuse présente une activité œstrogénique plus importante que celle de la phase particulaire, avec respectivement des valeurs RLU moyennes de 9,7 et 3,3. Les six prélèvements présentent des RLU proches, allant de 8,3 à 11,1 pour la phase gazeuse et de 2,3 à 4,6 pour la phase particulaire. Les analyses du potentiel perturbateur œstrogénique confirment donc l'homogénéité des six prélèvements.

L'ensemble des analyses chimique et biologique a montré que les extraits de phases gazeuse et particulaire sont homogènes entre prélèvements et peuvent donc être rassemblés afin d'obtenir un seul extrait (pool) par phase atmosphérique.

### 2. Analyse EDA des extraits d'air

Seul le fractionnement analytique de l'extrait de phase gazeuse a été effectué. En effet, le nombre total de fractions à analyser aurait été trop important (120 évaporations sous vide pour obtenir 60 échantillons) s'il avait fallu mettre en œuvre l'analyse EDA pour les deux phases atmosphériques. De plus, avant d'être rassemblés, les extraits de phase gazeuse ayant montré des niveaux d'activité œstrogénique au moins deux fois supérieurs à ceux des extraits de phase particulaire (Figure 41), l'extrait pool résultant devrait assurer l'obtention de (sous)-fractions encore biologiquement actives. Le fractionnement analytique a été réalisé en parallèle sur deux extraits de phase gazeuse identiques : un dédié à l'analyse chimique (dans 600  $\mu$ L de MeOH), et un dédié à l'analyse biologique (dans 600  $\mu$ L de DMSO).

Pour rappel (*cf.* Chapitre 2 – Partie 2.3), 3 fractions (F1, F2, F3) ont été récoltées après fractionnement du pool (fractionnement 1). Ensuite, chacune des fractions a été sous-fractionnée à nouveau en 3 fractions (fractionnement 2). Comme ses 3 fractions et ses 9 sous-fractions, le pool a été analysé, soit pour sa teneur en composés cibles, soit pour son potentiel PE.

#### 2.1 Analyse chimique de l'extrait pool et ses fractions

La caractérisation chimique des 6 extraits de phase gazeuse ayant déjà été réalisée avant leur rassemblement, les concentrations en composés dans l'extrait pool résultant sont celles présentées dans le Tableau 21.

Composés	Phase gazeuse					
	Phtalates					
DEHP	<	: LQ				
$\sum$ 7 Phtalates	134,9	±	17,6			
	Muscs					
Galaxolide	25,27	±	11,84			
Tonalide	24,99	±	6,22			
	Alkylphénols					
Octylphénol	0,973	±	0,215			
Nonylphénol	17,57	±	5,61			
$\sum OP + NP$	18,54	±	11,74			
OP1EO	0,023	±	0,049			
OP2EO	<	CLQ				
NP1EO	1,461	±	0,588			
NP2EO	0,055	±	0,034			
∑ Ethoxylés	1,538	±	0,821			
	Phénols					
Bisphénol A	0,029	±	0,025			
TBBPA	-					
	Parabènes					
Méthyl-P	2,445	±	0,429			
Ethyl-P	0,383	±	0,071			
Propyl-P	0,730	±	0,119			
Butyl-P	0,487	±	0,171			
$\sum$ 4 Parabènes	4,044	±	0,967			
	HAP					
Fluorène	6,679	±	2,048			
Phénanthrène	9,207	±	1,478			
Benzo(a)pyrène	0,027	±	0,018			
$\sum 8$ HAP-NF	1,020	±	0,284			
$\sum 15$ HAP-EPA	17,73	±	2,98			
	Pesticides					
Cyperméthrine	1,811	±	1,443			
Lindane	0,072	±	0,036			
	PCB					
HCB	0,287	±	0,037			
PeCB	0,009	±	0,005			
$\sum 7 \text{ PCB}$	0,339	±	0,062			
$\sum$ DL-PCB	0,028	±	0,006			
	PBDE					
PBDE 47	0,015	±	0,002			
$\sum 6 \text{ PBDE}$	0,015	±	0,002			
	Autres					
HBCD	0,000	±	0,000			
Triclosan	0,061	±	0,016			

**Tableau 21.** Concentrations moyennes en composés (ng.m<sup>-3</sup>) dans les extraits de phases gazeuse issus des 6prélèvements d'air de la crèche (moyenne ± écart-type, n=6)

#### 2.1.1 Evaluation des rendements obtenus après fractionnement et évaporation

Afin d'estimer la perte en composés due à la méthode de fractionnement, un extrait pool à façon a subi toutes les étapes du protocole, incluant le fractionnement 1 et le fractionnement 2, en passant par l'évaporation de ses (sous)-fractions.

L'extrait pool à façon correspond à une solution de composés cibles en mélange à des concentrations semblables à celles observées dans l'air intérieur d'après la littérature (Annexe 19). Les quantités en composés trouvées dans chaque sous-fraction ont été sommées afin de déterminer les quantités totales retrouvées après l'ensemble du processus de fractionnement. Celles-ci ont ensuite été comparées aux teneurs initiales en composés dans le pool à façon. La Figure 42 présente les résultats obtenus pour chaque contaminant. Les taux de recouvrement varient entre 0 et 128 % selon les composés. Ces pourcentages sont fonction des propriétés physico-chimiques des molécules et sont faibles (< 70 %) pour la majorité des contaminants. Ainsi, les contaminants les plus volatils (DMP, DEP, DiBP, octylphénol, nonylphénol, PBDE 28, fluorène, phénanthrène, anthracène, fluoranthène, pyrène, lindane, HCB, PeCB, PCB 28 et PCB 52) se sont probablement volatilisés au cours de l'étape d'évaporation et présentent des taux de recouvrement inférieurs à 10 %. En effet, en raison de la présence d'eau dans le solvant d'élution des fractions, celles-ci ont dû subir une longue évaporation sous vide qui a pu entrainer la perte en ces contaminants. En revanche, certains composés devraient présenter des taux de recouvrement plus élevés considérant leur pression de vapeur. lourds (indéno(c,d)pyrène, dibenzo(a,h)anthracène Ainsi, les HAP les plus et benzo(g,h,i)pérylène) ne devraient pas être volatilisés au cours de l'évaporation. Pourtant ils sont retrouvés seulement à hauteur de 2,8 % en moyenne, certainement en raison de leur perte au cours du fractionnement analytique. En effet, ces composés possèdent un log Kow élevé et sortent en fin de gradient de phase mobile composée alors de 100 % de MeOH. Il est donc possible que la polarité de la phase mobile ne soit pas suffisante pour éluer ces composés. Seuls quelques molécules présentent des taux de recouvrement supérieurs à 70 % : OP2EO, NP2EO, bisphénol A, TBBPA, chrysène, PBDE 99, PBDE 100 et les PCB les moins volatils (PCB 126, 156, 157, 167, 169, 180 et 189). Les pourcentages retrouvés pour les autres composés sont compris entre 10 et 70 %. Malgré la perte en composés observée, il a été choisi de conserver ce protocole de fractionnement. En effet, la majorité des contaminants sont perdus au cours de l'étape d'évaporation sous vide, laquelle ne peut pas être remplacée par une technique d'évaporation plus douce en raison de la présence d'eau dans nos fractions et des limites technologiques.



Figure 42. Taux de recouvrement des composés après fractionnement analytique d'un extrait pool à façon.

Le but de l'analyse EDA étant d'identifier les composés cibles responsables des réponses biologiques observées, il était important de ne pas compenser la perte des contaminants au cours des différents traitements de l'extrait pool (fractionnement et évaporation) par un étalonnage interne. C'est pourquoi, les analyses chimiques des fractions ont été réalisées sans l'utilisation d'étalons internes, alors qu'ils ont été employés pour l'étude des extrais issus des 6 prélèvements d'air individuels. Ainsi, il sera possible de déterminer quels contaminants sont présents dans les extraits après les étapes de fractionnement et d'évaporation.

#### 2.1.2 Analyse chimique des fractions

#### 2.1.2.1 Fractionnement 1

Les concentrations en composés cibles des trois fractions (F1, F2, F3) obtenues après le premier fractionnement sont présentées Figure 43. Les contaminants présents majoritairement en phase particulaire ou montrant des concentrations initialement faibles dans l'extrait pool (Tableau 21) ne sont retrouvés dans aucune des fractions. Il s'agit des molécules suivantes :

DnOP, DiNP, DiDP, OP2EO, BPA, HBCD, benzo(b)fluoranthène, NP2EO, dibenzo(a,h)anthracène, PBDE 100, PBDE 153, PBDE 154 et tous les PCB, sauf le PCB 101., Des concentrations allant de 0,002 à 274,1 ng.m<sup>-3</sup> ont pu être observées pour les autres composés étudiés. Les composés quantifiables sont majoritairement présents dans la F1. Le DEHP, qui était retrouvé à des concentrations inférieures à la LQ est ici observé dans la F3. Ce résultat surprenant peut être expliqué soit par une contamination accidentelle des échantillons au cours du traitement (fractionnement et évaporation) ou par une quantification approximative de ce composé sans étalonnage interne. Le PBDE 47, le benzo(k)fluoranthène et le PCB 101 sont présents uniquement dans la F2.


Figure 43. Concentrations en composés dans les trois fractions issues du fractionnement 1.

#### 2.1.2.2 Fractionnement 2

La Figure 44 présente les concentrations en composés retrouvées dans chaque fraction issue du deuxième fractionnement. La majorité des contaminants quantifiables se répartissent entre les sous-fractions F1-1, F1-2 et F1-3. Quatre molécules sont retrouvées dans des sousfractions qui ne correspondent pas à la fraction dans laquelle ils ont été observés après le premier fractionnement. Ainsi, le DEHP est quantifié dans la F1-3, alors qu'il était présent uniquement dans la F3. Ceci peut laisser penser à une contamination des échantillons au cours du fractionnement ou de l'évaporation. Il en est de même pour le benzo(k)fluoranthène, le PBDE 28, le PBDE 47 et le PCB 101 : ils étaient présents dans la F2, alors qu'ils ne sont que dans la F1-3 après le fractionnement 2. Enfin, le fluorène est retrouvé uniquement dans la F3-3, alors qu'il était en amont quantifié dans la F1. De plus, l'HBCD est également retrouvé dans les fractions F1-1, F1-2 et F1-3 alors qu'il n'était présent dans aucune fraction après le fractionnement 1. Ces observations peuvent être expliquées par le fait que les fractions analysées issues du fractionnement 1 ne sont pas celles dédiées au fractionnement 2. En effet, pour prévenir de l'utilisation pour le fractionnement 2 de fractions potentiellement contaminées au cours de leur analyse, plusieurs jeux de fractions en théorie identiques ont été préparés, dont un est dédié à l'analyse chimique et un autre au fractionnement 2. Ainsi, au cours de deux fractionnements 1 réalisés en théorie de façon identique, une contamination accidentelle peut survenir ou bien une erreur de manipulation lors du conditionnement des fractions dans les flacons d'injection. Ces hypothèses peuvent donc justifier le fait qu'un composé soit présent dans une sous-fraction qui ne corresponde pas à la fraction dans laquelle il était initialement quantifié. De plus, considérant que les composés concernés sont quantifiés à de très faibles concentrations, leur présence dans des fractions et sous-fractions non apparentées pourrait donc correspondre à un niveau bruit de fond. Le lindane est le seul composé non retrouvé dans les sous-fractions, alors qu'il était toujours présent après le fractionnement 1. En revanche, les composés qui montrent les concentrations les plus élevées sont observés dans les sous-fractions attendues d'après le premier fractionnement.





Ainsi, le Tableau 22 résume les résultats issus de l'analyse chimique des fractions et sousfractions. Certains contaminants sont présents dans plusieurs fractions. Cependant, les concentrations observées sont en général élevées que dans une seule de ces fractions. Il est donc probable que l'observation de certains contaminants dans plusieurs fractions soit liée au bruit de fond, notamment pour les contaminants présents en faibles concentrations comme les HAP. De plus, certains composés présentant des taux de recouvrement faibles après fractionnement et évaporation (Figure 42) ont quand même pu être quantifiés en raison de leurs abondances relativement élevées en air intérieur. C'est par exemple le cas du DMP ou du DEP dont les taux de recouvrement été faibles (inférieur à 2 %) mais dont les niveaux de présence élevées ont tout de même permis leur quantification dans les différentes fractions : de 0.233 à 0.450 et de 0.170 à 30.8 ng.m<sup>-3</sup>, pour le DMP et le DEP respectivement.

		Fractionnement 1					
		1		2		3	
		Composé	Concentration (ng.m <sup>-3</sup> )	Composé	Concentration (ng.m <sup>-3</sup> )	Composé	Concentration (ng.m <sup>-3</sup> )
		DEP	2,107	OP1EO	0,006	Cyperméthrine	0,004
	1	DiBP	68,79	BPA	0,002		
		DnBP	8,152	Cyperméthrine	0,001		
		BBP	6,528				
		Octylphénol	0,003				
		Méthyl-P	0,294				
	T	Ethyl-P	0,052				
		Propyl-P	0,086				
		Butyl-P	0,022				
		HBCD	0,020				
		Pyrène	0,005				
		Cyperméthrine	0,020				
	2	DMP	0,233	Octylphénol	0,005		
		DiBP	24,07				
		DnBP	15,66				
		BBP	9,659				
		Octylphénol	0,164				
		OP1EO	0,054				
		HBCD	0,056				
		Cyperméthrine	10,02				
7		PBDE 47	0,002				
ent		DiBP	1,085	Cyperméthrine	0,015	Galaxolide	0,064
Fractionnen		DnBP	1,492			Tonalide	0,095
		BBP	0,762			OPIEO	0,009
		DEHP	2,229			Fluorène	0,012
		Galaxolide	2,218			Phénanthréne	0,006
		Ionalide	3,296			Fluoranthene	0,005
		Octylphenol	0,064			Pyrene	0,011
		Nonyipnenoi	5,772				
		UPIEO NIDIEO	0,039				
			0,104				
		ПDCD Phánanthràna	0,003				
		Anthracòna	0,181				
	3	Fluoranthàna	0,009				
		Puràna	0,230				
		I yrchic Benzo(a)anthracàna	0,198				
		Chrysène	0.021				
		Benzo(b)fluoranthène	0,021				
		Benzo(k)fluoranthène	0,002				
		Indéno(c d)pyrène	0.036				
		Dibenzo(a h)anthracène	0.001				
		Benzo(g.h.i)pérvlène	0.021				
		Cyperméthrine	0.210				
		PBDE 28	0.011				
		PBDE 47	0.100				
		PCB 101	0,0003				

#### Tableau 22. Résumé de la composition en composés des fractions et sous-fractions.

#### 2.2 Analyse biologique de l'extrait pool et ses fractions

L'extrait pool et ses fractions ont été analysés pour leur potentiel agoniste sur cellules MELN et agoniste et anti-androgénique sur cellules MDA-kb2 selon le protocole décrit précédemment (*cf.* Chapitre 2 – Partie 5.2). En revanche, leur potentiel thyroïdien n'a pas pu être mesuré, en raison de problèmes rencontrés avec les cellules PC-DR-LUC encore non résolus à ce jour.

Pour rappel (*cf.* Chapitre 2 – Partie 2.3), afin de tenir compte de l'éventuelle perte ou enrichissement en contaminants au cours du processus de fractionnement qui pourrait modifier les activités biologiques, les deux fractionnements ont été répétés à l'identique afin d'obtenir :

- un extrait pool fractionné recomposé (pool FR) correspondant aux fractions rassemblées (F1 + F2 + F3);
- des fractions fractionnées recomposées (ex. F1 FR) correspondant aux sous-fractions rassemblées (ex. F1-1 + F1-2 + F1-3).

Par la suite, les activités biologiques sont exprimées en RLU et sont présentées pour chaque échantillon (fraction ou pool) et son blanc correspondant. Chaque valeur RLU correspond à la moyenne de 2 à 3 répétitions d'expérience à raison de 4 à 5 puits d'expérience par condition  $\pm$  écart-type.

#### 2.2.1 Potentiel œstrogénique du pool et des fractions

La Figure 45 présente le potentiel œstrogénique du pool, du pool FR et des fractions F1, F2 et F3 issues du fractionnement 1. Les activités supérieures à celle du contrôle (RLU = 1) ont également été sommées pour les 3 fractions afin de vérifier leur additivité d'effet (F1 + F2 + F3). En effet, si l'activité résultante n'est pas significativement différente de celle du pool FR, alors on peut conclure à une additivité d'effet entre les 3 fractions.

Les activités du pool, du pool FR, de la F1 et de la somme des 3 fractions (F1 + F2 + F3) sont significativement supérieures à celles de leurs blancs respectifs, avec des RLU respectivement de 8,19 ; 5,09 et 5,26. A l'inverse, les fractions F2 et F3 ne présentent aucune activité significative. Pour la fraction F2, l'activité du blanc est supérieure à celle de l'échantillon, en raison certainement d'une contamination accidentelle ou de la variabilité normale des réponses du bio-essai considérant les faibles niveaux d'activité observés.

La comparaison des échantillons entre eux montre que les activités œstrogéniques du pool FR, de la fraction F1 et de la somme des fractions sont équivalentes. En revanche, ces trois échantillons présentent des activités significativement différentes de celle du pool. Ainsi, la baisse d'activité observée entre le pool et le pool FR montre une perte de contaminants à effet œstrogénique au cours du processus de préparation du pool FR (fractionnement, recomposition et évaporation). Les activités similaires entre le pool FR et la F1 indiquent que seuls les contaminants présents dans la F1 pourraient être responsables de l'activité du pool. Par ailleurs, le fait que l'activité de l'échantillon F1+F2+F3 soit égale à celle du pool FR montre une additivité d'effet entre fractions.

La comparaison des blancs entre eux montre que seules les activités RLU des blancs du pool et de la F3 ne sont pas significativement différents. En revanche, même si elle est faible, une augmentation d'activité est observée entre les blancs du pool et du pool FR, ce qui suppose une perte de contaminants à effet anti-œstrogénique au cours de l'étape de fractionnement ou d'évaporation. La même hypothèse peut être avancée pour expliquer le niveau RLU des blancs des fractions F1 et F2 significativement plus élevé que celui du blanc du pool FR. L'activité résultante de la somme des blancs des 3 fractions est donc significativement supérieure à celle du blanc FR. L'ensemble de ces observations confirme l'intérêt de réaliser un blanc de fractionnement en parallèle du fractionnement de chaque échantillon.



Figure 45. Potentiel œstrogénique des échantillons du fractionnement 1 : pool, pool FR et fractions F1, F2, F3. Significativité des activités RLU par comparaison aux blancs \* p < 0.05 et \*\* p < 0.01 avec le test de Mann-Whitney-Wilcoxon unilatéral. Comparaison des échantillons ou des blancs entre eux avec le test de Mann-Whitney-Wilcoxon bilatéral ( $\alpha = 0.05$ ).

La Figure 46 présente le potentiel œstrogénique de la F1, de la F1 FR et des sous-fractions correspondantes (F1-1, F1-2, F1-3) issues du fractionnement 2. L'activité de l'échantillon F1-1 + F1-2 + F1-3 correspond à la somme des activités individuelles de ces 3 sous-fractions. Les activités RLU de la F1 (4,81), la F1 FR (3,07) ainsi que des trois sous-fractions F1-1 (1,83), F1-2 (1,58) et F1-3 (2,50) sont toutes significativement supérieures aux activités de leurs blancs respectifs, et toutes différentes entre elles.

Comme observé entre le pool et le pool FR, l'activité RLU diminue entre la F1 et la F1 FR, certainement là encore en raison d'une perte de composés œstrogéniques au cours des étapes de fractionnement, de recomposition et d'évaporation. Ces données sont également en accord avec la baisse significative d'activité observée entre le blanc de la F1 et celui de la F1 FR.

Le fait que les sous-fractions soient toutes biologiquement actives montre que les contaminants impliqués dans l'effet œstrogénique de la fraction F1 se répartissent entre ces 3 sous-fractions. Leurs activités RLU sont toutes plus faibles que celle de la F1 FR, mais une fois additionnées elles engendrent un niveau RLU (significatif par rapport au blanc) plus élevé que celui de la F1 FR. L'interaction entre certains composés dans la F1 FR pourrait

engendrer des effets inhibiteurs qui limiterait son niveau d'activité, alors que ces effets pourraient diminuer ou disparaître une fois ces composés répartis dans des fractions. L'hypothèse d'un effet mélange autre qu'additif entre composés des sous-fractions reste néanmoins délicat, puisque l'activité sommée entre sous-fractions n'est pas significativement différente de celle de la F1 ; de plus, il en est de même pour les blancs correspondants. L'activité du blanc de la F1-1 ou de la F1-2 n'est pas différente de celle du blanc de la F1 FR, et celle du blanc de la F1-3 est au niveau du contrôle. Dans l'ensemble, les niveaux d'activité des blancs sont donc très faibles.



Figure 46. Potentiel œstrogénique des échantillons du fractionnement 2 : F1, F1 FR et sous-fractions correspondantes. Significativité des activités RLU par comparaison aux blancs \* p < 0.05 et \*\* p < 0.01 avec le test de Mann-Whitney-Wilcoxon unilatéral. Comparaison des échantillons ou blancs entre eux avec le test de Mann-Whitney-Wilcoxon bilatéral ( $\alpha = 0.05$ ).

La Figure 47 présente le potentiel œstrogénique de la F2, de la F2 FR, de la F3, de la F3 FR et des sous-fractions correspondantes issues du fractionnement 2. Seules les activités RLU des fractions recombinées (F2 FR et F3 FR) sont significatives. Cependant, leur significativité est discutable, puisqu'elles ne montent qu'à 2,02 pour la F2 FR et à 2,58 pour la F3 FR qui présente également un écart-type élevé. De plus, aucune activité des sous-fractions de F2 et F3 n'a pu être mise en évidence. Si les fractions recombinées sont considérées comme

biologiquement actives, cela laisse supposer une perte de composés anti-œstrogéniques, et/ou une contamination par des composés œstrogéniques au cours de la préparation des fractions recomposés, composés dont l'effet ne serait plus visible une fois répartis dans des fractions. D'autres répétitions d'expérience seraient nécessaires pour étayer ces conclusions.



**Figure 47.** Potentiel œstrogénique des échantillons du fractionnement 2 : F2, F2 FR, F3, F3 FR et sous-fractions correspondantes. Significativité des activités RLU par comparaison aux blancs \* p < 0,05 et \*\* p < 0,01 avec le test de Mann-Whitney-Wilcoxon unilatéral.

#### 2.2.2 Potentiel androgénique du pool et des fractions

Le potentiel agoniste du pool et des fractions a été étudié sur cellules MDA-kb2. Dans cette partie il est appelé « potentiel androgénique », même si les activités observées peuvent résulter autant d'effets agonistes du récepteur AR que d'effets agonistes du récepteur GR aux glucocorticoïdes, comme discuté dans la partie 2.2.4 de ce chapitre. La Figure 48 présente le potentiel androgénique du pool, du pool FR et des fractions F1, F2, F3 issues du fractionnement 1. Seule la F1 présente une activité RLU (1,59) significativement supérieure au blanc. Lors de l'étude de la contamination des habitats, aucun effet agoniste sur cellules MDA-kb2 n'avait été observé pour la phase gazeuse (*cf.* Chapitre 3 – Partie 3.2). Ces résultats sont donc en accord avec le fait que, le pool et le pool FR n'engendrent aucun effet agoniste sur cellules MDA-kb2. L'activité observée pour la F1 pourrait résulter du

fractionnement : par exemple, la séparation des contaminants en 3 fractions a pu permettre d'isoler des composés qui inhibaient la réponse biologique globale dans le pool FR. Cependant, la valeur RLU moyenne de la F1 est faible, ce qui pose des questions quant à la réelle significativité de son activité. L'addition des activités des 3 fractions donne une valeur RLU supérieure à celle du pool et du pool FR, mais au même titre que les blancs correspondants. Il ressort donc que les variations d'activité entre échantillon et blancs sont semblables pour le pool FR, la F1 et la somme théorique des sous-fractions.



**Figure 48.** Potentiel androgénique des échantillons du fractionnement 1 : pool, pool FR et fractions F1, F2, F3. Significativité des activités RLU par comparaison aux blancs \* p < 0.05 et \*\* p < 0.01 avec le test de Mann-Whitney-Wilcoxon unilatéral. Comparaison des échantillons ou blancs entre eux avec le test de Mann-Whitney-Wilcoxon bilatéral ( $\alpha = 0.05$ ).

La Figure 49 présente le potentiel androgénique de la F1, de la F1 FR et des sous-fractions correspondantes (F1-1, F1-2, F1-3) issues du fractionnement 2. Le niveau d'activité de la F1 étant faible, sa significativité par rapport au blanc a été calculée en considérant les valeurs de RLU obtenues pour chaque répétition de puits d'expérience lors de son analyse avec les échantillons du fractionnement 1 (n = 14, Figure 48), et lors de son analyse avec des échantillons du fractionnement 2 (n = 12). Ainsi, la puissance statistique pour la comparaison par rapport au blanc a été améliorée (n = 26, Figure 49). Il ressort que la F1, la F1 FR, la F1-1 et la F1-3 engendrent des activités RLU significativement supérieures à celles de leurs blancs respectifs. Celles de la F1 et de la F1 FR ne sont pas significativement différentes, comme

c'est le cas également pour leurs blancs respectifs. Ces données reflètent l'absence de perte de contaminants responsables de l'activité biologique lors de la préparation de la fraction recomposée, c'est à dire au cours du fractionnement 2. Seul l'échantillon F1-2 n'est pas biologiquement actif. L'activité de la F1 semble donc provenir de composés qui se répartissent dans les sous-fractions F1-1 et F1-3. Par ailleurs, la somme des activités des sous-fractions de la F1 donne une valeur RLU qui est significativement plus élevée que celle de la F1 FR. Mais puisqu'il en est de même pour les blancs correspondants, l'écart de RLU entre échantillon et blanc reste donc constant, comme observé pour les données de la Figure 48 entre le pool FR et la F1 + F2 + F3. Ces observations montrent que certains composés présents dans les 3 fractions, ou sous-fractions, pourraient présenter une interaction d'effet de nature antagoniste lorsqu'ils se retrouvent en mélange avec d'autres composés.



Figure 49. Potentiel androgénique des échantillons du fractionnement 2 : F1, F1 FR et sous-fractions correspondantes. Significativité des activités RLU par comparaison aux blancs \* p < 0,05 et \*\* p < 0,01 avec le test de Mann-Whitney-Wilcoxon unilatéral. Comparaison des échantillons ou blancs entre eux avec le test de Mann-Whitney-Wilcoxon bilatéral ( $\alpha = 0,05$ ).

La Figure 50 présente le potentiel androgénique de la F2, de la F2 FR, de la F3, de la F3 FR et des sous-fractions correspondantes issues du fractionnement 2. Comme pour la F1 (Figure 49), la significativité des activités de la F2 et de la F3 ont été calculées en rassemblant chaque valeur RLU obtenue lors de leur analyse avec des échantillons du fractionnement 1 (n = 14, Figure 48), et lors de leur analyse avec les échantillons du fractionnement 2 (n = 12). Ainsi, la

puissance statistique pour la comparaison par rapport au blanc a été améliorée (n = 26, Figure 50). Seules les fractions F2-2, F3 FR et F3-3 présentent des activités significativement supérieures à leurs blancs. Cependant, les valeurs RLU moyennes observées sont très faibles et les écart-types associés élevés. L'utilisation de tests statistiques est ici discutable car les différences significatives entre les échantillons et leurs blancs sont difficiles à confirmer. Des répétitions d'expérience seraient donc nécessaires pour confirmer les activités agonistes de ces échantillons sur cellules MDA-kb2.



**Figure 50.** Potentiel androgénique d'échantillons du fractionnement 2 : F2, F2 FR, F3, F3 FR et sous-fractions correspondantes. Significativité des activités RLU par comparaison aux blancs \* p < 0,05 et \*\* p < 0,01 avec le test de Mann-Whitney-Wilcoxon unilatéral.

#### 2.2.3 Potentiel anti-androgénique du pool et des fractions

La Figure 51 présente le potentiel anti-androgénique du pool, du pool FR et des fractions F1, F2 et F3 issues du fractionnement 1. Seules les activités RLU du pool (0,35), du pool FR (0,56) et de la F1 (0,61) sont significativement plus basses que celles des blancs respectifs. L'activité anti-androgénique du pool est significativement inférieure à celle du pool FR, ce qui indique une perte possible de composés anti-androgènes au cours des étapes de fractionnement ou d'évaporation. Cependant, la mesure de viabilité cellulaire après exposition au pool suggère une possible toxicité de l'échantillon. En effet, le test a montré une toxicité du pool uniquement pour certaines répétitions d'expérience. En revanche, les activités du pool FR et de la F1 ne sont pas significativement différentes. Considérant en plus que les fractions F2 et F3 ne présentent pas d'activité anti-androgénique, ces données indiquent que les contaminants présents dans la fraction F1 doivent être responsables de l'activité du pool FR. La somme des activités inférieures à 1 de chaque fraction (c'est à dire uniquement F1) donne donc une valeur RLU significative par rapport au blanc correspondant, et non différente de celle du pool FR. L'hypothèse d'une interaction d'effet de type additif entre composés issus des 3 fractions peut être avancée. Les blancs des 3 fractions F1, F2 et F3 engendrent des activités non différentes entre elles, tout comme ceux du pool et du pool FR.



Figure 51. Potentiel anti-androgénique des échantillons du fractionnement 1 : pool, pool FR et fractions F1, F2, F3. Significativité des activités RLU par comparaison aux blancs \* p < 0.05 et \*\* p < 0.01 avec le test de Mann-Whitney-Wilcoxon unilatéral. Comparaison des échantillons ou blancs entre eux avec le test de Mann-Whitney-Wilcoxon bilatéral ( $\alpha = 0.05$ ).

La Figure 52 présente le potentiel anti-androgénique de la F1, de la F1 FR et des sousfractions correspondantes (F1-1, F1-2, F1-3) issues du fractionnement 2. Les activités de F1, F1 FR, F1-1 et F1-2 sont significativement inférieures à celles des blancs associés et montrent donc un potentiel anti-androgénique de ces fractions. Cependant, celui de la fraction recombinée F1 FR est plus faible que celui de la F1, reflet certainement d'une perte de contaminants à effet anti-androgénique au cours des étapes de fractionnement ou d'évaporation. La somme des activités inférieures à 1 des trois sous-fractions présente une valeur RLU significativement différente de celle de la F1 FR, mais pas de celle de la F1. Il est donc possible qu'un effet mélange se produise avant fractionnement. Tous les blancs présentent des activités qui ne sont pas significativement différentes les unes des autres avec une valeur RLU moyenne proche de 1. Ainsi, les variations d'activité anti-androgénique observées entre échantillons ne sont pas considérées comme dues à une contamination. Seul le blanc de la somme des trois fractions montre une activité légèrement différente des autres blancs avec une valeur RLU moyenne de 0,84. Il ressort de ces données que les composés responsables de l'activité anti-androgénique de la F1 se répartissent dans les sous-fractions F1-1 et F1-2.



Figure 52. Potentiel anti-androgénique d'échantillons du fractionnement 2 : F1, F1 FR et sous-fractions correspondantes. Significativité des activités RLU par comparaison aux blancs \* p < 0.05 et \*\* p < 0.01 avec le test de Mann-Whitney-Wilcoxon unilatéral. Comparaison des échantillons ou blancs entre eux avec le test de Mann-Whitney-Wilcoxon bilatéral ( $\alpha = 0.05$ ).

La Figure 53 présente le potentiel anti-androgénique de la F2, de la F2 FR, de la F3, de la F3 FR et des sous-fractions correspondantes issues du fractionnement 2. Aucune activité significativement différente du blanc n'a pu être observée. Le protocole de fractionnement de fractions non actives, F2 ou F3, ne permet pas de mettre en évidence d'activité anti-androgénique lorsque les contaminants qui les composent sont répartis en 3 sous-fractions.



**Figure 53.** Potentiel anti-androgénique d'échantillons du fractionnement 2 : F2, F2 FR, F3, F3 FR et sousfractions correspondantes.

#### 2.2.4 Recherche d'effets par la voie des glucocorticoïdes

Comme précisé précédemment (Chapitre 2 – Partie 5.1.2), dans le modèle cellulaire MDAkb2, l'élément de réponse contrôlant l'expression du gène rapporteur à la luciférase est commun au récepteur AR des androgènes et au récepteur GR des glucocorticoïdes. Comme la fraction F1 présente aussi bien des effets agonistes qu'anti-androgéniques sur cellules MDAkb2, il est important de déterminer quel récepteur est impliqué dans la réponse agoniste engendrée. Pour cela, ces cellules ont été exposées à l'extrait pool, au pool FR et à la fraction F1, en présence ou en absence de 100 nM de mifépristone (MIF), un antagoniste connu du récepteur GR qui porte également le nom de RU 486. Ainsi, toute activité RLU obtenue en présence de MIF peut être considérée comme une activité agoniste du récepteur AR puisque le récepteur GR est bloqué par la MIF. Les résultats sont présentés dans la Figure 54. Les réponses des blancs et des échantillons ont été comparées entre les deux conditions d'exposition (avec ou sans MIF).

Ces données sont en accord avec les activités du pool, du pool FR et de la F1 déjà observés Figure 48. Le pool n'engendre toujours aucune activité agoniste significative. En présence de MIF son activité est inférieure à celle du contrôle, reflet de la toxicité cellulaire observée pour le pool à la dilution testée. En revanche, l'activité du blanc n'étant pas modifiée par la présence de MIF, celle-ci pourrait correspondre à une activité purement de nature androgénique, même si elle reste très faible (significativement supérieure au témoin cellules avec p < 0,05).

L'activité RLU induite par le pool FR n'est toujours pas significative. En revanche, elle est significativement diminuée en présence de MIF, sans pour autant être différente de celle du blanc. L'activité du blanc n'étant pas modifiée par la MIF, il est difficile de conclure que l'activité du pool FR passe en partie par le récepteur GR, surtout considérant les faibles niveaux RLU mesurés.

L'activité agoniste significative de la F1 est retrouvée ici. Elle diminue significativement en présence de MIF. C'est également le cas pour l'activité du blanc correspondant. Même si l'activité induite par la F1 en présence de MIF n'est pas significativement différente de celle de son blanc, il ressort que des composés agonistes du récepteur GR doivent être présents dans la F1 et son blanc, et donc que la majorité des effets de la fraction F1 passerait par le récepteur GR.



Figure 54. Potentiel agoniste sur cellules MDA-kb2 d'échantillons du fractionnement 1 : pool, pool FR et F1, en présence ou en absence de 100 nM de mifépristone. Significativité des activités RLU par comparaison aux blancs \* p < 0,05 et \*\* p < 0,01 avec le test de Mann-Whitney-Wilcoxon unilatéral. Comparaison des échantillons avec ou sans mifépristone ou blancs correspondants entre eux avec le test de Mann-Whitney-Wilcoxon bilatéral (α = 0,05).</p>

Afin d'identifier quels composés cibles pourraient être responsables des effets agonistes du récepteur GR mis en évidence pour la F1, les cellules MDA-kb2 ont été exposées aux 3 sousfractions de la F1, en présence ou en absence de 100 nM de MIF (Figure 55). En accord avec les précédentes observations (Figure 49), les fractions F1 et F1 FR, ainsi que les sousfractions F1-1 et F1-3 présentent une activité agoniste significative. En présence de MIF, elle diminue significativement pour toutes ces fractions, même pour la F1-3 qui ne montre pourtant pas d'effet agoniste en absence de MIF. En revanche, en présence de MIF, les valeurs RLU des échantillons sont significativement différentes de celles des blancs uniquement pour la F1-1 et la F1-3.

De l'ensemble de ces données, il ressort que les effets agonistes sur cellules MDA-kb2 mis en évidence pour la fraction F1 passent en grande partie par le récepteur GR. Les activités de ses sous-fractions F1-1 et F1-3 n'étant pas complètement inhibées par la MIF, celles-ci pourraient passer à la fois par les récepteurs AR et GR. Mais le niveau d'activité de la F1 peut néanmoins être considéré comme trop faible pour conclure avec certitude quant aux récepteurs impliqués dans les réponses agonistes observées sur cellules MDA-kb2. Par ailleurs, aucune répétition de ces tests n'a pu être réalisée par manque de temps. Il serait donc nécessaire d'effectuer d'autres analyses afin de confirmer ces résultats.



Figure 55. Potentiel agoniste sur cellules MDA-kb2 d'échantillons du fractionnement 2 : F1, F1 FR et sousfractions correspondantes, en présence ou en absence de 100 nM de mifépristone. Significativité des activités RLU par comparaison aux blancs \* p < 0,05 et \*\* p < 0,01 avec le test de Mann-Whitney-Wilcoxon unilatéral. Comparaison des échantillons avec ou sans mifépristone ou blancs correspondants entre eux avec le test de Mann-Whitney-Wilcoxon bilatéral ( $\alpha = 0,05$ ).

En résumé (Tableau 23), l'ensemble de ces bio-essais mis en œuvre pour l'analyse EDA a montré que le potentiel PE de l'extrait pool phase gazeuse se retrouve exclusivement dans la fraction F1, et qu'il se répartit différemment dans ses sous-fractions en fonction des effets PE mesurés : dans les 3 sous-fractions pour le potentiel œstrogénique, dans la F1-1 et F1-2 pour le potentiel anti-androgénique, et dans la F1-1 et F1-3 pour le potentiel agoniste sur cellules MDA-kb2 qui passerait en partie par la voie du récepteur aux glucocorticoïdes et par celle du récepteur aux androgénes.



Tableau 23. Résumé des effets perturbateurs endocriniens observés dans les fractions et sous-fractions.

### 3. Identification des composés responsables des effets PE

L'objectif final de l'analyse EDA était d'identifier les contaminants responsables des effets perturbateurs endocriniens observés pour les fractions biologiquement actives mises en évidence. Ainsi, les cellules MELN (effets agonistes) et MDA-kb-2 (effets agonistes/antagonistes) ont été exposées à des gammes de concentrations en fractions actives, afin de déterminer pour chaque relation dose-réponse la concentration effectrice médiane (EC50) qui correspond à la concentration qui induit une réponse de 50 % de l'effet maximal observé (valeur TOP). L'EC50 d'une fraction active donnée doit ensuite être comparée avec les EC50 des composés cibles identifiés dans cette fraction. Si la somme des potentiels d'activité relatif des composés (par ex. EC50 E2/EC50 composé) présents dans une fraction, pondérés de leurs concentrations respectives, est égale au potentiel d'activité relatif de la fraction (par ex. EC50 E2/EC50 composé), on peut considérer que tous les contaminants actifs de la fraction ont été identifiés et que les effets suivent un modèle additif. A l'inverse, si le potentiel d'activité relatif de la fraction est différent de la somme des potentiels d'activité relatif des contaminants retrouvés pondérés de leurs concentrations, d'autres contaminants non étudiés peuvent contribuer à l'effet PE observé, au même titre que des interactions d'effet entre composés autres qu'additives, mais plutôt de type synergique ou antagoniste (INERIS, 2009). Les différentes fractions actives ont été analysées en gamme allant de 0,0001 à 2 fois la dilution habituelle. Les résultats sont présentés en activité RLU.

### 3.1 Relations dose-réponse sur cellules MELN des extraits et fractions actives

La Figure 56 présente les relations dose-réponse pour les effets œstrogéniques du pool et du pool FR. Les valeurs d'EC50 (exprimée en dilution x fois) et de TOP (en RLU) calculés par régression non linéaire (Logiciel GraphPad Prism 5) sont donnés qu'à titre indicatif, car la plage de concentrations testées ne permet pas d'observer la partie linéaire de la sigmoïde, et donc d'obtenir une valeur de pente qui soit fiable pour le calcul d'EC50. Les valeurs RLU maximales du pool et du pool FR sont proches : 7,88 pour le pool et 6,7 pour le pool FR (à la dilution 1x). La dilution 2x du pool FR n'engendre pas de toxicité cellulaire, alors que c'est le cas pour le pool à cette dilution (valeur RLU non représentée) : la perte de contaminants au cours des étapes de fractionnement et d'évaporation permet donc de diminuer la toxicité de l'extrait. La comparaison des EC50 permet de confirmer l'activité œstrogénique plus élevée du pool par rapport au pool FR (EC50 pool < EC50 pool FR). Les EC50 calculées sont données à titre indicatif et ne permettent pas de conclure de façon certaine. Les expériences seraient à répéter, en testant des dilutions plus faibles pour espérer obtenir des sigmoïdes complètes. Mais il est difficile de tester les extraits et fractions à la dilution 3x voire 4x, au risque d'observer une toxicité cellulaire et de consommer trop d'échantillon.



Figure 56. Relation dose-réponse du pool et du pool FR sur cellules MELN (effets agonistes)

La Figure 57 compare les relations dose-réponse pour les effets œstrogéniques du pool FR et de la F1. Les activités RLU maximales observées pour la dilution 2x sont équivalentes entre le pool FR et la F1, comme c'est le cas pour la dilution 1x déjà utilisée pour l'analyse biologique des fractions (Figure 45). En revanche, l'EC50 du pool FR est plus grande que celle de la F1, ce qui signifie que le potentiel œstrogénique de la F1 est en fait plus important que celui du pool FR. Le fait de fractionner le pool a certainement du contribuer à isoler des contaminants de type anti-œstrogénique dans les autres fractions (F2 et F3) ou à les perdre au cours des étapes de fractionnement et d'évaporation. Cependant, pour les mêmes raisons que précédemment évoquées, les EC50 calculées sont données à titre indicatif et ne permettent pas de conclure de façon certaine.



Figure 57. Relation dose-réponse du pool FR et de la F1 sur cellules MELN (effets agonistes)

La Figure 58 montre les relations dose-réponse pour les effets œstrogéniques de la F1 et de la F1 FR. Une perte d'activité importante semble être engendrée par les étapes de fractionnement ou d'évaporation. En effet, la F1 présente une activité RLU maximale deux fois plus élevée que celle de la F1 FR, et son EC50 est bien plus faible que celle de la F1 FR. Comme précédemment, les valeurs obtenues pour l'EC50 et le TOP sont données à titre indicatif.



Figure 58. Relation dose-réponse de la F1 et de la F1 FR sur cellules MELN (effets agonistes)

La Figure 59 présente les relations dose-réponse pour les effets œstrogéniques de la F1 FR et sous-fractions F1-1, F1-2 et F1-3. Le fractionnement de la fraction F1 a permis de simplifier le mélange de contaminant. Il a donc été possible d'obtenir des courbes sigmoïdales presque complètes qui permettent de déterminer avec précision les valeurs d'EC50 et de TOP. Les activités RLU maximales observées pour les sous-fractions (12,01 pour F1-1, 9,56 pour F1-2 et 5,54 pour F1-3) sont supérieures ou proches de la valeur RLU de la fraction F1 FR (6,06). Les 3 sous-fractions peuvent ainsi être classées en fonction de leur activité œstrogénique décroissante selon l'ordre suivant : F1-1 > F1-2 > F1-3. En revanche, un classement de leur activité selon les valeurs EC50 donne l'ordre décroissant suivant : F1-2 > F1-3 > F1-1, avec des EC50 respectivement de 0,60x ; 0,89x et 2,45x. Ces valeurs sont globalement du même ordre de grandeur, et auraient pu être différentes si les sigmoïdes obtenues pour ces fractions avaient été complètes. De ce fait, il est sûrement plus juste de considérer les valeurs TOP pour comparer le potentiel œstrogénique entre fractions. De plus, le TOP de la F1-1 est plus élevé que celui mesuré pour la gamme d'E2 réalisée en parallèle utilisée pour les analyses (RLU de 17), ce qui montre que les contaminants en mélange dans la F1-1 engendrent un effet œstrogénique de type agoniste complet, qui est même supérieur à celui d'E2 dans cette expérience. En revanche, les fractions F1-2 et F1-3 présentent des TOP inférieurs à celui de la gamme d'E2, ce qui suggère un effet agoniste partiel des contaminants en mélange dans ces fractions.



Figure 59. Relation dose-réponse de la F1 FR et des sous-fractions F1-1, F1-2 et F1-3 sur cellules MELN (effets agonistes)

Ces données n'ont pas pu être comparées aux valeurs d'EC50 des composés identifiés dans ces fractions, car il a été impossible de toutes les trouver dans la littérature. Par ailleurs, celles-ci n'ont pas pu être établies expérimentalement par manque de temps et considérant les difficultés pour disposer de standards de composé à l'état pur et en quantités suffisantes pour de l'analyse toxicologique. L'activité œstrogénique des sous-fractions actives a quand même pu être mise en parallèle avec les données de contamination chimique de ces fractions (Tableau 22 et Figure 44). Il ressort que les composés cibles pouvant contribuer majoritairement au potentiel œstrogénique de la F1 et donc du pool, sont les phtalates (présents dans la F1-1, F1-2 et F1-3), le méthyl-P (présent dans la F1-1), l'OP et la cyperméthrine (présents dans la F1-2), le NP et les muscs synthétiques (présents dans la F1-3). En effet, ces composés sont ceux retrouvées aux concentrations les plus élevées dans les sous-fractions de la F1. De plus, leur potentiel agoniste de type œstrogénique a déjà été rapporté dans la littérature (Tableau 5). Cependant, sans l'étape de comparaison des EC50

entre composés et échantillons, il reste impossible de confirmer la responsabilité de ces contaminants dans l'effet PE global observé pour l'extrait de phase gazeuse étudié.

## 3.2 Relations dose-réponse sur cellules MDA-kb2 des extraits et fractions actives

La Figure 60 présente les relations dose-réponse pour les effets agonistes ou antiandrogéniques de la fraction F1 et de la sous-fraction F1-1 sur cellules MDA-kb2. Les niveaux RLU observés pour les effets agonistes étant très faibles, seule la F1-1 engendre une relation dose-réponse permettant d'estimer une valeur d'EC50 (0,42x) ou de TOP (1,62). Dans ces expériences, la dilution 2x n'a pas pu être testée. La courbe d'activité obtenue pour les effets anti-androgéniques de la F1 ne permet pas de calculer les paramètres TOP et IC50.



**Figure 60.** Relation dose-réponse de la F1 et de la F1-1 sur cellules MDA-kb2 (effets agonistes et antagonistes) Pour les mêmes raisons que celles évoquées pour les effets œstrogéniques, ces résultats n'ont pas pu être comparés aux EC50 ou IC50 des composés identifiés dans la F1 et la F1-1. La comparaison de ces données avec celles issues de l'analyse chimique des sous-fractions (Tableau 22 et Figure 44) montre que les composés cibles pouvant majoritairement contribuer à l'activité de la F1 sont les phtalates et le méthyl-P. En effet, outre leur présence en plus grandes concentrations que d'autres dans la F1-1, ces composés présentent des effets perturbateurs androgéniques d'après la littérature (Tableau 5). Cependant, sans comparaison des valeurs EC50 entre échantillons et composés, il reste impossible de confirmer l'implication de ces contaminants dans le potentiel PE global observé pour l'extrait de phase gazeuse étudié.

Cette étude montre pour la première fois la faisabilité de la démarche EDA appliquée à une matrice atmosphérique, en l'occurrence la phase gazeuse de l'air intérieur. En effet l'analyse EDA a permis de mettre en évidence un potentiel PE de la phase gazeuse associé à sa contamination par des molécules cibles à log Kow les moins élevés, notamment celles de la famille des contaminants prédominants en air intérieur : les phtalates, les alkylphénols, les muscs synthétiques et les parabènes.

Cette démarche EDA a permis d'observer des effets « coktail » entre contaminants, même s'ils restent en majorité à l'état d'hypothèse et donc à confirmer au moins par des répétitions d'expérience. L'analyse EDA n'a pas pu être conduite jusqu'à l'identification précise des composés à l'origine des effets biologiques engendrés, qui implique d'établir des relations dose-réponse pour chaque composé retrouvé dans une fraction active à partir de standards purs. En effet, la mise en œuvre de l'EDA s'est avérée longue et très contraignante, et a nécessité une grande rigueur méthodologique. Même en prenant toutes les précautions indispensables à la conduite d'une EDA, les analyses chimique et biologique des différentes fractions obtenues ont montré une perte importante de contaminants lors de l'étape de fractionnement et surtout d'évaporation sous vide. Il est donc à ce stade difficile de statuer sur le rôle de certains composés cibles, ni sur celui de contaminants non étudiés, dans les activités PE observées pour des contaminants en mélange dans un extrait d'air intérieur.

## **Conclusions et perspectives**

L'objectif principal de cette étude était, pour rappel, de développer et mettre en œuvre une méthode bio-analytique permettant de caractériser le danger inhérent à la multi-contamination de l'air intérieur, en couplant l'analyse chimique de contaminants à des mesures biologiques d'effets perturbateurs endocriniens.

Au cours de la première phase du projet, des méthodes d'analyse multi-contaminants ont été développées afin d'étudier la contamination des phases atmosphériques de l'air intérieur en Ile-de-France par des composés à effet PE suspecté ou avéré. L'ensemble du protocole analytique développé, de la préparation d'extraits de phases gazeuse et particulaire jusqu'à leur analyse, a été validé pour 62 molécules sur les 69 initialement choisies. Dans l'ensemble du processus de validation ont été inclus une étude de biais analytique et le calcul de limites de détection et de quantification, ainsi qu'une analyse poussée des incertitudes à l'aide d'une analyse statistique par design hiérarchisé.

Le protocole analytique validé a été appliqué à la caractérisation chimique de la contamination de l'air prélevé dans quatre lieux de vie, et au cours de deux saisons contrastées. Les données ont mis en évidence que, parmi les familles de composés étudiées, celles qui prédominent dans l'air intérieur sont les phtalates, suivi des muscs synthétiques, des alkylphénols et des parabènes. Il a également été montré que la majorité des contaminants sont présents en phase gazeuse. Par ailleurs, les habitats étudiés ont présenté des disparités quant à la contamination de leur air ambiant, celle de la maison ou de la crèche étant plus importante que celle de l'appartement ou du bureau. La comparaison d'extraits d'air intérieur avec des extraits d'air extérieur prélevés au cours des mêmes périodes, a permis de confirmer que la contamination de l'air intérieur est plus élevée que celle de l'air extérieur, mais aussi de mettre en évidence l'origine interne de la majorité contaminants étudiés.

La validation du protocole analytique développé, ainsi que son application à la caractérisation de la contamination des quatre habitats étudiés en période estivale a fait l'objet d'un article scientifique accepté pour publication (Annexe 31).

L'approche bio-analytique de la première phase du projet a consisté à mettre en parallèle les caractérisations chimique et biologique *in vitro* des phases atmosphériques issues des quatre lieux de vie. Leur potentiel PE a pu être évalué sur bio-essais cellulaires de mesure de perturbation d'activité transcriptionnelle hormono-dépendante. Ainsi, un potentiel œstrogénique, thyroïdien et anti-androgénique de l'air intérieur a pu être mis en évidence. Dans l'ensemble, son potentiel PE se répartit majoritairement dans la phase gazeuse, et tend à

prédominer dans la maison et la crèche. Les profils de contamination chimique et d'activité biologique de l'air des habitats étudiés abondent donc dans le même sens, excepté concernant leurs variations saisonnières. En effet, alors que l'air intérieur présente un potentiel PE qui augmente d'été en hiver, sa contamination chimique tend plutôt à diminuer en période hivernale. Ces observations suggèrent la présence dans les habitats de composés à effet PE autres que ceux étudiés, et/ou des interactions d'effet entre contaminants pouvant moduler l'activité PE globale de l'air. Les résultats issus des analyses chimique et biologique de la contamination de l'air intérieur prélevé dans les quatre lieux de vie feront l'objet d'un article scientifique qui est en cours de préparation.

Par ailleurs, cette première partie du projet a permis de choisir les conditions de réalisation de l'approche bio-analytique EDA, ou analyse dirigée par les bio-essais, qui a été développée dans la seconde partie du projet dans le but d'identifier les composés à l'origine des effets PE de l'air. L'EDA a ainsi été effectuée sur un extrait de phase gazeuse prélevé dans la crèche en hiver, lequel était donc en théorie capable d'engendrer un niveau d'activité biologique suffisamment élevé pour que celui-ci reste observable après fractionnement analytique de l'extrait. Par ailleurs, la crèche représente un lieu de vie fréquenté par une population sensible, le jeune enfant.

Le protocole de fractionnement analytique développé a permis de réduire suffisamment la complexité de l'extrait d'air pour observer une répartition entre 3 à 9 fractions de son activité PE en fonction du log Kow des composés cibles qu'il contient. La mise en parallèle du potentiel PE des (sous)-fractions et de leur contamination chimique a montré que les familles de composés cibles à l'origine des effets engendrés pourraient être les phtalates, le méthyl-parabène, les alkylphénols, la cyperméthrine ou encore les muscs synthétiques.

Cette étude a permis de démontrer la faisabilité de la démarche EDA appliquée à une matrice atmosphérique. Néanmoins, quelle que soit la matrice étudiée, l'analyse EDA reste délicate à mettre en œuvre et à interpréter, et ce pour diverses raisons. Par exemple, le nombre de fractionnements et de fractions à réaliser repose sur un choix arbitraire. S'il est trop important, le risque est alors de ne plus observer l'activité biologique de départ ; s'il est trop faible, le risque est d'obtenir des fractions encore trop chargées en contaminants. Par ailleurs, le protocole de l'EDA impose de nombreuses contraintes, telles que l'évaporation sous vide des fractions ou la réalisation de nombreuses répétitions de fractionnement à l'identique pour obtenir diverses conditions témoins (blancs ou fractions recomposées). Même si cette étude a

mis en évidence la présence d'effets « cocktail » entre composés dans l'extrait d'air, ceux-ci restent hypothétiques et donc à confirmer.

Afin d'étayer les conclusions de l'analyse EDA, les relations dose-réponse pour chaque composé cible identifié dans les fractions biologiquement actives restent à établir, afin de les comparer avec celles des fractions actives. Ces expériences complémentaires pourraient permettre de mettre en évidence l'implication ou non de composés inconnus dans la réponse biologique globale de l'extrait d'air. L'identification de ces contaminants devrait alors être réalisée par des méthodes d'analyse chimique à très haute résolution, telles que la spectrométrie de masse à temps de vol.

Par ailleurs, si cette étude apporte des connaissances quant à la caractérisation du danger inhérent à la contamination atmosphérique, elle génère également des données d'exposition précieuses pour conduire une évaluation des risques sanitaires. En effet, les données de contamination chimique de l'air ont permis d'estimer l'exposition journalière de populations fréquentant ces lieux de vie. Ces données montrent que la voie par inhalation peut représenter un vecteur d'exposition à certains composés PE par inhalation non négligeable, surtout pour les populations sensibles, telles que les jeunes enfants.

Concernant ses perspectives, ce travail a mis en lumière de nombreuses questions concernant les sources internes des différents contaminants étudiés. Il serait donc intéressant d'effectuer une étude plus poussée sur les habitudes de consommations et de vie, ainsi que sur les matériaux de construction utilisés qui pourraient avoir une influence sur la qualité de l'air. Il faudrait pour cela mettre au point un questionnaire pour les habitants des différents lieux de vie à étudier. Par ailleurs, le nombre d'habitats à prendre en compte devrait être suffisamment important, afin d'extrapoler les résultats aux habitats Français. Des études ont déjà pu être réalisées par l'observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI), en collaboration avec le CSTB (Kirchner *et al.*, 2007 ; OQAI, 2015).

Une autre perspective du projet, que le temps imparti n'a finalement pas permis d'aborder, serait de caractériser la contamination de l'air ambiant par approche bio-analytique en intégrant également ses effets biologiques sur des cellules épithéliales pulmonaires. L'évaluation d'effets des extraits d'air sur ces cellules pourrait inclure des mesures de marqueurs de l'inflammation, tels que les cytokines II-6, II-8 ou GM-CSF, ou des marqueurs du stress oxydatif, tels que les espèces réactives à l'oxygène. Cette étude pourrait alors apporter de nouvelles connaissances sur les effets de composés à potentiel perturbateur de la

voie d'action des hormones endocriniennes. En effet, étant donné les divers rôles que peuvent jouer les récepteurs aux stéroïdes au niveau pulmonaire, et le fait que le poumon, et en particulier l'épithélium bronchique, représente un organe cible des contaminants atmosphériques, ces derniers pourraient donc entraîner à ce niveau des effets PE qui pourraient être mis en relation avec certaines pathologies pulmonaires. En effet, les récepteurs ER ou AR interviennent dans le développement et dans certaines pathologies du poumon (Carey *et al.*, 2007a, 2007b). Les récepteurs GR sont également présents dans les voies aériennes et sont eux impliqués dans la réaction inflammatoire de certaines pathologies respiratoires, telles que l'asthme (Pujols *et al.*, 2004).

# Références bibliographiques

- Abdallah, M.A.E., Harrad, S., Covaci, A., 2008. Hexabromocyclododecanes and tetrabromobisphenol-A in indoor air and dust in Birmingham, UK: implications for human exposure. Environ. Sci. Technol. 42, 6855–6861.
- Abe, T., Suzuki, T., Unno, M., Tokui, T., Ito, S., 2002. Thyroid hormone transporters: recent advances. Trends Endocrinol. Metab. 13, 215–220.
- Agüera, A., Fernández-Alba, A.R., Piedra, L., Mézcua, M., Gómez, M.J., 2003. Evaluation of triclosan and biphenylol in marine sediments and urban wastewaters by pressurized liquid extraction and solid phase extraction followed by gas chromatography mass spectrometry and liquid chromatography mass spectrometry. Anal. Chim. Acta 480, 193–205.
- Ahmed, O.M., El-Gareib, A.W., El-Bakry, A.M., Abd El-Tawab, S.M., Ahmed, R.G., 2008. Thyroid hormones states and brain development interactions. Int. J. Dev. Neurosci. 26, 147–209.
- Ahn, K.C., Zhao, B., Chen, J., Cherednichenko, G., Sanmarti, E., Denison, M.S., Lasley, B., Pessah, I.N., Kultz, D., Chang, D.P.Y., Gee, S.J., Hammock, B.D., 2008. In Vitro Biologic Activities of the Antimicrobials Triclocarban, Its Analogs, and Triclosan in Bioassay Screens: Receptor-Based Bioassay Screens. Environ. Health Perspect. 116, 1203–1210.
- Alaee, M., Arias, P., Sjödin, A., Bergman, A., 2003. An overview of commercially used brominated flame retardants, their applications, their use patterns in different countries/regions and possible modes of release. Environ. Int. 29, 683.
- Albinet, A., Leoz-Garziandia, E., Budzinski, H., Villenave, E., 2007. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), nitrated PAHs and oxygenated PAHs in ambient air of the Marseilles area (South of France): Concentrations and sources. Sci. Total Environ. 384, 280–292.
- Alcock, R.E., Halsall, C.J., Harris, C.A., Johnston, A.E., Lead, W.A., Sanders, G., Jones, K.C., 1994. Contamination of Environmental Samples Prepared for PCB Analysis. Environ. Sci. Technol. 28, 1838–1842.
- Allen, J.G., McClean, M.D., Stapleton, H.M., Nelson, J.W., Webster, T.F., 2007. Personal exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in residential indoor air. Environ. Sci. Technol. 41, 4574–4579.
- Alliot, F., Moreau-Guigon, E., Bourges, C., Desportes, A., Teil, M.-J., Blanchard, M., Chevreuil, M., 2014. A multi-residue method for characterization of endocrine disruptors in gaseous and particulate phases of ambient air. Atmos. Environ. 92, 1–8.
- Annesi-Maesano, I., Dab, W., 2006. Pollution atmosphérique et poumon: Approche épidémiologique. MS Rev.
- Arcaro, K.F., O'Keefe, P.W., Yang, Y.I., Clayton, W., Gierthy, J.F., 1999. Antiestrogenicity of environmental polycyclic aromatic hydrocarbons in human breast cancer cells. Toxicology 133, 115–127.
- Axmon, A., Rylander, L., Strömberg, U., Hagmar, L., 2004. Altered menstrual cycles in women with a high dietary intake of persistent organochlorine compounds. Chemosphere 56, 813–819.
- Baek, S.O., Field, R.A., Goldstone, M.E., Kirk, P.W., Lester, J.N., Perry, R., 1991. A review of atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons: sources, fate and behavior. Water. Air. Soil Pollut. 60, 279–300.
- Bailey, R.E., 2001. Global hexachlorobenzene emissions. Chemosphere 43, 167–182.
- Bailey, R.E., van Wijk, D., Thomas, P.C., 2009. Sources and prevalence of pentachlorobenzene in the environment. Chemosphere 75, 555–564.
- Baillie-Hamilton, P.F., 2002. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. J. Altern. Complement. Med. 8, 185–192.
- Baker, V., 2001. Endocrine disrupters testing strategies to assess human hazard. Toxicol. In Vitro 15, 413–419.
- Balaguer, P., François, F., Comunale, F., Fenet, H., Boussioux, A.-M., Pons, M., Nicolas, J.-C., Casellas, C., 1999. Reporter cell lines to study the estrogenic effects of xenoestrogens. Sci. Total Environ. 233, 47–56.
- Barber, J.L., Sweetman, A.J., van Wijk, D., Jones, K.C., 2005. Hexachlorobenzene in the global environment: Emissions, levels, distribution, trends and processes. Sci. Total Environ. 349, 1–44.
- Barceló, D., 2006. Effect-Directed Analysis of Key Toxicants in European River Basins. A Review (9 pp). Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 14, 30–38.
- Barotini, F., Cozzani, V., Petarca, L., 2001. Thermal stability and decomposition products of HBCD. Ind Eng Chem Res 40, 3270–3280.
- Barrek, S., Paisse, O., Grenier-Loustalot, M.-F., 2003. Determination of residual pesticides in olive oil by GC–MS and HPLC–MS after extraction by size-exclusion chromatography. Anal. Bioanal. Chem. 376, 355–359.
- Barro, R., Regueiro, J., Llompart, M., Garcia-Jares, C., 2009. Analysis of industrial contaminants in indoor air: Part 1. Volatile organic compounds, carbonyl compounds, polycyclic aromatic hydrocarbons and polychlorinated biphenyls. J. Chromatogr. A 1216, 540–566.
- Batterman, S.A., Chernyak, S., Jia, C., Godwin, C., Charles, S., 2009. Concentrations and emissions of polybrominated diphenyl ethers from US houses and garages. Environ. Sci. Technol. 43, 2693–2700.
- Beard, A.P., 1999. Endocrine and reproductive function in ewes exposed to the organochlorine pesticides lindane or pentachlorophenol. J. Toxicol. Environ. Health A 56, 23–46.
- Becker, H., 2008. The Rainbow Trout Glucocorticoid Receptors: A Mechanistic and Toxicological Study.
- Bellanger, M., Demeneix, B., Grandjean, P., Zoeller, R.T., Trasande, L., 2015. Neurobehavioral Deficits, Diseases, and Associated Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. J. Clin. Endocrinol. Metab. 100, 1256–1266.
- Beltran, J., Peruga, A., Pitarch, E., López, F.J., Hernández, F., 2003. Application of solid-phase microextraction for the determination of pyrethroid residues in vegetable samples by GC-MS. Anal. Bioanal. Chem. 376, 502–511.
- Bergh, C., Torgrip, R., Emenius, G., Östman, C., 2011. Organophosphate and phthalate esters in air and settled dust–a multi-location indoor study. Indoor Air 21, 67–76.
- Bester, K., 2009. Analysis of musk fragrances in environmental samples. J. Chromatogr. A 1216, 470–480.
- Biles, J.E., McNeal, T.P., Begley, T.H., Hollifield, H.C., 1998. Determination of Bisphenol-A in Reusable Polycarbonate Food-Contact Plastics and Migration to Food-Simulating Liquids. J. Agric. Food Chem. 46, 2894–2894.
- Biles, J.E., McNeal, T.P., Begley, T.H., Hollifield, H.C., 1997. Determination of bisphenol-A in reusable polycarbonate food-contact plastics and migration to food-simulating liquids. J. Agric. Food Chem. 45, 3541–3544.
- Bitsch, N., Dudas, C., Körner, W., Failing, K., Biselli, S., Rimkus, G., Brunn, H., 2002. Estrogenic activity of musk fragrances detected by the E-screen assay using human mcf-7 cells. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 43, 257–264.
- Bjorseth, A., Ramdahl, T., 1985. Polycyclic aromatic hydrocarbons.
- Blanchard, O., Glorennec, P., Mercier, F., Bonvallot, N., Chevrier, C., Ramalho, O., Mandin, C., Bot, B.L., 2014. Semivolatile Organic Compounds in Indoor Air and Settled Dust in 30 French Dwellings. Environ. Sci. Technol. 48, 3959–3969.

- Blanchoud, H., 2011. Les pesticides dans le bassin de la Seine : comprendre les origines et le transfert des pesticides pour en évaluer l'impact sur l'homme et l'environnement, Fascicule du programme Piren Seine. Agence de l'eau Seine-Normandie.
- Boehmer, W., Ruedel, H., Wenzel, A., Schroeter-Kermani, C., 2004. Retrospective monitoring of triclosan and methyl-triclosan in fish: results from the German environmental specimen bank. Organohalogen Compd 66, 1516–1521.
- Bohlin, P., Audy, O., Škrdlíková, L., Kukučka, P., Vojta, Š., Přibylová, P., Prokeš, R., Čupr, P., Klánová, J., 2014. Evaluation and guidelines for using polyurethane foam (PUF) passive air samplers in double-dome chambers to assess semi-volatile organic compounds (SVOCs) in non-industrial indoor environments. Environ. Sci. Process. Impacts 16, 2617–2626.
- Bohlin, P., Jones, K.C., Tovalin, H., Strandberg, B., 2008. Observations on persistent organic pollutants in indoor and outdoor air using passive polyurethane foam samplers. Atmos. Environ. 42, 7234–7241.
- Boisen, K.A., Chellakooty, M., Schmidt, I.M., Kai, C.M., Damgaard, I.N., Suomi, A.-M., Toppari, J., Skakkebaek, N.E., Main, K.M., 2005. Hypospadias in a Cohort of 1072 Danish Newborn Boys: Prevalence and Relationship to Placental Weight, Anthropometrical Measurements at Birth, and Reproductive Hormone Levels at Three Months of Age. J. Clin. Endocrinol. Metab. 90, 4041–4046.
- Boisen, K., Kaleva, M., Main, K., Virtanen, H., Haavisto, A.-M., Schmidt, I., Chellakooty, M., Damgaard, I., Mau, C., Reunanen, M., Skakkebaek, N., Toppari, J., 2004. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. The Lancet 363, 1264–1269.
- Bonefeld-Jørgensen, E.C., Andersen, H.R., Rasmussen, T.H., Vinggaard, A.M., 2001. Effect of highly bioaccumulated polychlorinated biphenyl congeners on estrogen and androgen receptor activity. Toxicology 158, 141–153.
- Bonefeld-Jorgensen, E.C., Long, M., Hofmeister, M.V., Vinggaard, A.M., 2007. Endocrine-disrupting potential of bisphenol A, bisphenol A dimethacrylate, 4-n-nonylphenol, and 4-n-octylphenol in vitro: new data and a brief review. Environ. Health Perspect. 115, 69.
- Bouvier, G., Blanchard, O., Momas, I., Seta, N., 2006. Pesticide exposure of non-occupationally exposed subjects compared to some occupational exposure: a French pilot study. Sci. Total Environ. 366, 74–91.
- Bovee, T.F.H., Helsdingen, R.J.R., Hamers, A.R.M., Brouwer, B.A., Nielen, M.W.F., 2011. Recombinant cell bioassays for the detection of (gluco)corticosteroids and endocrinedisrupting potencies of several environmental PCB contaminants. Anal. Bioanal. Chem. 401, 873–882.
- Bradley, D.J., Towle, H.C., Young, W.S., others, 1992. Spatial and temporal expression of alpha-and beta-thyroid hormone receptor mRNAs, including the beta 2-subtype, in the developing mammalian nervous system. J. Neurosci. 12, 2288–2302.
- Bressy, A., Gromaire, M.C., Lorgeoux, C., Chebbo, G., 2011. Alkylphenols in atmospheric depositions and urban runoff. Water Sci. Technol. J. Int. Assoc. Water Pollut. Res. 63, 671.
- Brown, S.K., Sim, M.R., Abramson, M.J., Gray, C.N., 1994. Concentrations of Volatile Organic Compounds in Indoor Air A Review. Indoor Air 4, 123–134.
- Brunekreef, B., Holgate, S.T., 2002. Air pollution and health. The Lancet 360, 1233–1242.
- Buck Louis, G., Lynch, C., Cooney, M., 2006. Environmental Influences on Female Fecundity and Fertility. Semin. Reprod. Med. 24, 147–155.
- Budakowski, W., Tomy, G., 2003. Congener-specific analysis of hexabromocyclododecane by highperformance liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometry. Rapid Commun. Mass Spectrom. 17, 1399–1404.

- Cailleaud, K., Forget-Leray, J., Souissi, S., Lardy, S., Augagneur, S., Budzinski, H., 2007. Seasonal variation of hydrophobic organic contaminant concentrations in the water-column of the Seine Estuary and their transfer to a planktonic species Eurytemora affinis (Calanoïd, copepod). Part 2: Alkylphenol-polyethoxylates. Chemosphere 70, 281–287.
- Canosa, P., Rodriguez, I., Rubi, E., Cela, R., 2007. Determination of parabens and triclosan in indoor dust using matrix solid-phase dispersion and gas chromatography with tandem mass spectrometry. Anal. Chem. 79, 1675–1681.
- Cantón, R.F., 2008. Brominated Flame Retardants and their metabolites: Novel insights into endocrine disruptive properties.
- Carey, M.A., Card, J.W., Voltz, J.W., Arbes Jr, S.J., Germolec, D.R., Korach, K.S., Zeldin, D.C., 2007a. It's all about sex: gender, lung development and lung disease. Trends Endocrinol. Metab. 18, 308–313.
- Carey, M.A., Card, J.W., Voltz, J.W., Germolec, D.R., Korach, K.S., Zeldin, D.C., 2007b. The impact of sex and sex hormones on lung physiology and disease: lessons from animal studies. Am. J. Physiol.-Lung Cell. Mol. Physiol. 293, L272–L278.
- Carlsen, E., Swan, S.H., Petersen, J.H., Skakkebæk, N.E., 2005. Longitudinal changes in semen parameters in young Danish men from the Copenhagen area. Hum. Reprod. 20, 942–949.
- Castillo, M., Alpendurada, M.F., Barceló, D., 1997. Characterization of organic pollutants in industrial effluents using liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization-mass spectrometry. J. Mass Spectrom. 32, 1100-1110.
- Castro, D., Slezakova, K., Delerue-Matos, C., Alvim-Ferraz, M. da C., Morais, S., Pereira, M. do C., 2011. Polycyclic aromatic hydrocarbons in gas and particulate phases of indoor environments influenced by tobacco smoke: Levels, phase distributions, and health risks. Atmos. Environ. 45, 1799–1808.
- Chang, S.-H., Cheng, B.-H., Lee, S.-L., Chuang, H.-Y., Yang, C.-Y., Sung, F.-C., Wu, T.-N., 2006. Low blood lead concentration in association with infertility in women. Environ. Res. 101, 380–386.
- Cheek, A.O., Kow, K., Chen, J., McLachlan, J.A., 1999. Potential mechanisms of thyroid disruption in humans: interaction of organochlorine compounds with thyroid receptor, transthyretin, and thyroid-binding globulin. Environ. Health Perspect. 107, 273–278.
- Chen, D., Zeng, X., Sheng, Y., Bi, X., Gui, H., Sheng, G., Fu, J., 2007. The concentrations and distribution of polycyclic musks in a typical cosmetic plant. Chemosphere 66, 252–258.
- Cheng, S.-Y., Leonard, J.L., Davis, P.J., 2010. Molecular Aspects of Thyroid Hormone Actions. Endocr. Rev. 31, 139–170.
- Chen, J., Ahn, K.C., Gee, N.A., Gee, S.J., Hammock, B.D., Lasley, B.L., 2007. Antiandrogenic properties of parabens and other phenolic containing small molecules in personal care products. Toxicol. Appl. Pharmacol. 221, 278–284.
- Chevreuil, M., Agence de l'eau Seine-Normandie, Programme interdisciplinaire de recherche sur l'environnement de la Seine, 2009. La micropollution organique dans le bassin de la Seine : maîtriser l'impact des molécules créées par l'homme. Agence de l'eau Seine-Normandie.
- Chevreuil, M., Moreau-Guigon, E., Alliot, F., Teil, M.J., Blanchard, M., Oziol, L., Levi, Y., Gasperi, J., Mandin, C., Moukhtar, S., 2012. First characterization of endocrine disruptors in outdoor and indoor air in France. Internation Conference Program PNRPE (Paris).
- Christen, V., Crettaz, P., Oberli-Schrämmli, A., Fent, K., 2010. Some flame retardants and the antimicrobials triclosan and triclocarban enhance the androgenic activity in vitro. Chemosphere 81, 1245–1252.

- Chuang, J.C., Hannan, S.W., Wilson, N.K., 1987. Field comparison of polyurethane foam and XAD-2 resin for air sampling for polynuclear aromatic hydrocarbons. Environ. Sci. Technol. 21, 798–804.
- Chuang, J.C., Mack, G.A., Kuhlman, M.R., Wilson, N.K., 1991. Polycyclic aromatic hydrocarbons and their derivatives in indoor and outdoor air in an eight-home study. Atmospheric Environ. Part B Urban Atmosphere 25, 369–380.
- Chu, S., Haffner, G.D., Letcher, R.J., 2005. Simultaneous determination of tetrabromobisphenol A, tetrachlorobisphenol A, bisphenol A and other halogenated analogues in sediment and sludge by high performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. J. Chromatogr. A 1097, 25–32.
- Chu, S., Metcalfe, C.D., 2007. Simultaneous determination of triclocarban and triclosan in municipal biosolids by liquid chromatography tandem mass spectrometry. J. Chromatogr. A 1164, 212– 218.
- Clemons, J.H., Allan, L.M., Marvin, C.H., Wu, Z., McCarry, B.E., Bryant, D.W., Zacharewski, T.R., 1998. Evidence of Estrogen- and TCDD-Like Activities in Crude and Fractionated Extracts of PM10 Air Particulate Material Using in Vitro Gene Expression Assays. Environ. Sci. Technol. 32, 1853–1860.
- Colborn, T., vom Saal, F.S., Soto, A.M., 1993. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. Environ. Health Perspect. 101, 378–384.
- Coogan, M.A., Edziyie, R.E., La Point, T.W., Venables, B.J., 2007. Algal bioaccumulation of triclocarban, triclosan, and methyl-triclosan in a North Texas wastewater treatment plant receiving stream. Chemosphere 67, 1911–1918.
- Cooke, P.S., Holsberger, D.R., Witorsch, R.J., Sylvester, P.W., Meredith, J.M., Treinen, K.A., Chapin, R.E., 2004. Thyroid hormone, glucocorticoids, and prolactin at the nexus of physiology, reproduction, and toxicology. Toxicol. Appl. Pharmacol. 194, 309–335.
- Cooper, R.L., Kavlock, R.J., 1997. Endocrine disruptors and reproductive development: a weight-ofevidence overview. J. Endocrinol. 152, 159–166.
- Costa, E.M.F., Spritzer, P.M., Hohl, A., Bachega, T.A.S.S., Costa, E.M.F., Spritzer, P.M., Hohl, A., Bachega, T.A.S.S., 2014. Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract. Arq. Bras. Endocrinol. Amp Metabol. 58, 153–161.
- Covaci, A., Voorspoels, S., Abdallah, M.A.-E., Geens, T., Harrad, S., Law, R.J., 2009. Analytical and environmental aspects of the flame retardant tetrabromobisphenol-A and its derivatives. J. Chromatogr. A, Tools for the REACH Programme - analytical methods for the evaluation of industrial contaminants 1216, 346–363.
- Creusot, N., 2011. Contribution de l'approche effect directed analysis à l'identification de perturbateurs endocriniens dans les milieux aquatiques.
- Currado, G.M., Harrad, S., 1998. Comparison of Polychlorinated Biphenyl Concentrations in Indoor and Outdoor Air and the Potential Significance of Inhalation as a Human Exposure Pathway. Environ. Sci. Technol. 32, 3043–3047.
- Dahlman-Wright, K., Cavailles, V., Fuqua, S.A., Jordan, V.C., Katzenellenbogen, J.A., Korach, K.S., Maggi, A., Muramatsu, M., Parker, M.G., Gustafsson, J.-Å., 2006. International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen Receptors. Pharmacol. Rev. 58, 773–781.
- Dang, Z., Ru, S., Wang, W., Rorije, E., Hakkert, B., Vermeire, T., 2011. Comparison of chemicalinduced transcriptional activation of fish and human estrogen receptors: Regulatory implications. Toxicol. Lett. 201, 152–175.
- Darnerud, P.O., 2008. Brominated flame retardants as possible endocrine disrupters. Int. J. Androl. 31, 152–160.

- Darras, V.M., 2008. Endocrine disrupting polyhalogenated organic pollutants interfere with thyroid hormone signalling in the developing brain. The Cerebellum 7, 26–37.
- Dehouck, P., Van Looy, E., Haghedooren, E., Deckers, K., Vander Heyden, Y., Adams, E., Roets, E., Hoogmartens, J., 2003. Analysis of erythromycin and benzoylperoxide in topical gels by liquid chromatography. J. Chromatogr. B 794, 293–302.
- Del Olmo, M., Gonzalez-Casado, A., Navas, N.A., Vilchez, J.L., 1997. Determination of bisphenol A (BPA) in water by gas chromatography-mass spectrometry. Anal. Chim. Acta 346, 87–92.
- De Winter-Sorkina, R., Bakker, M.I., Wolterink, G., Zeilmaker, M.J., 2006. Brominated Flame Retardants: Occurrence, Dietary Intake, and Risk Assessment. RIVM.
- Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.-P., Giudice, L.C., Hauser, R., Prins, G.S., Soto, A.M., Zoeller, R.T., Gore, A.C., 2009. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocr. Rev. 30, 293–342.
- Ding, W.H., Fann, J.C.H., 2000. Application of pressurized liquid extraction followed by gas chromatography-mass spectrometry to determine 4-nonylphenols in sediments. J. Chromatogr. A 866, 79–85.
- Dorosh, A., D\ved, L., Elzeinova, F., P\veknicová, J., 2010. Short Communication Assessing Oestrogenic Effects of Brominated Flame Retardants Hexabromocyclododecane and Tetrabromobisphenol A on MCF-7 Cells. Folia Biol. Praha 56, 35–39.
- ECHA, 2008. BIS (2-ETHYLHEXYL) PHTHALATE (DEHP) Summary Risk Assessment Report.
- Elder, R.L., 1984. Final Report on the Safety Assessment of Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, and Butylparaben. J. Am. Coll. Toxicol. 3, 147–209.
- Environnement Canada, 2012. Cadre de gestion des risques pour le triclosan.
- EPA, 2011. Exposure Factors Handbook.
- Escande, A., Pillon, A., Servant, N., Cravedi, J.-P., Larrea, F., Muhn, P., Nicolas, J.-C., Cavaillès, V., Balaguer, P., 2006. Evaluation of ligand selectivity using reporter cell lines stably expressing estrogen receptor alpha or beta. Biochem. Pharmacol. 71, 1459–1469.
- European Union, 2004. Risk Assessment Report: dibutyl phthalate. European Union.
- Falcó, G., Bocio, A., Llobet, J.M., Domingo, J.L., Casas, C., Teixidó, A., 2004. Dietary intake of hexachlorobenzene in Catalonia, Spain. Sci. Total Environ. 322, 63–70.
- Fang, H., Tong, W., Branham, W.S., Moland, C.L., Dial, S.L., Hong, H., Xie, Q., Perkins, R., Owens, W., Sheehan, D.M., 2003. Study of 202 natural, synthetic, and environmental chemicals for binding to the androgen receptor. Chem. Res. Toxicol. 16, 1338–1358.
- Farmer, S.A., Nelin, T.D., Falvo, M.J., Wold, L.E., 2014. Ambient and household air pollution: complex triggers of disease. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 307, H467–H476.
- Farr, S.L., Cooper, G.S., Cai, J., Savitz, D.A., Sandler, D.P., 2004. Pesticide Use and Menstrual Cycle Characteristics among Premenopausal Women in the Agricultural Health Study. Am. J. Epidemiol. 160, 1194–1204.
- Food and Drug Administration, 2010. Triclosan: What Consumers Should Know, FDA Consumer Health Information.
- Freitas, J., Cano, P., Craig-Veit, C., Goodson, M.L., David Furlow, J., Murk, A.J., 2011. Detection of thyroid hormone receptor disruptors by a novel stable in vitro reporter gene assay. Toxicol. In Vitro 25, 257–266.
- Fromberg, A., Granby, K., Højgård, A., Fagt, S., Larsen, J.C., 2011. Estimation of dietary intake of PCB and organochlorine pesticides for children and adults. Food Chem. 125, 1179–1187.

- Fromme, H., Lahrz, T., Piloty, M., Gebhart, H., Oddoy, A., Rüden, H., 2004. Occurrence of phthalates and musk fragrances in indoor air and dust from apartments and kindergartens in Berlin (Germany). Indoor Air 14, 188–195.
- Fry, D.M., Toone, C.K., Speich, S.M., Peard, R.J., 1987. Sex ratio skew and breeding patterns of gulls: demographic and toxicological considerations. Stud Avian Biol 10, 26–43.
- Gaido, K.W., Leonard, L.S., Lovell, S., Gould, J.C., Babaï D., Portier, C.J., McDonnell, D.P., 1997. Evaluation of Chemicals with Endocrine Modulating Activity in a Yeast-Based Steroid Hormone Receptor Gene Transcription Assay. Toxicol. Appl. Pharmacol. 143, 205– 212.
- Gao, W., Bohl, C.E., Dalton, J.T., 2005. Chemistry and Structural Biology of Androgen Receptor. Chem. Rev. 105, 3352–3370.
- Garcia-Jares, C., Regueiro, J., Barro, R., Dagnac, T., Llompart, M., 2009. Analysis of industrial contaminants in indoor air. Part 2. Emergent contaminants and pesticides. J. Chromatogr. A 1216, 567.
- Gatidou, G., Thomaidis, N.S., Stasinakis, A.S., Lekkas, T.D., 2007. Simultaneous determination of the endocrine disrupting compounds nonylphenol, nonylphenol ethoxylates, triclosan and bisphenol A in wastewater and sewage sludge by gas chromatography-mass spectrometry. J. Chromatogr. A 1138, 32–41.
- Geara-Matta, D., Lorgeoux, C., Rocher, V., ElSamrani, A., Chebbo, G., Moilleron, R., 2011. Occurrence of endocrine disruptors in wastewater from combined sewers in Paris and Beirut: what about parabens?
- Gee, R.H., Charles, A., Taylor, N., Darbre, P.D., 2008. Oestrogenic and androgenic activity of triclosan in breast cancer cells. J. Appl. Toxicol. 28, 78–91.
- Germain, P., Staels, B., Dacquet, C., Spedding, M., Laudet, V., 2006. Overview of Nomenclature of Nuclear Receptors. Pharmacol. Rev. 58, 685–704.
- Gibson, D.A., Saunders, P.T.K., 2014. Endocrine disruption of oestrogen action and female reproductive tract cancers. Endocr. Relat. Cancer 21, T13–T31.
- Gierthy, J.F., Arcaro, K.F., Floyd, M., 1997. Assessment of PCB estrogenicity in a human breast cancer cell line. Chemosphere 34, 1495–1505.
- Gómara, B., Lebrón-Aguilar, R., Quintanilla-López, J.E., González, M.J., 2007. Development of a new method for the enantiomer specific determination of HBCD using an ion trap mass spectrometer. Anal. Chim. Acta 605, 53–60.
- González-Mariño, I., Quintana, J.B., Rodríguez, I., Cela, R., 2009. Simultaneous determination of parabens, triclosan and triclocarban in water by liquid chromatography/electrospray ionisation tandem mass spectrometry. Rapid Commun. Mass Spectrom. 23, 1756–1766.
- Gore, A.C., Chappell, V.A., Fenton, S.E., Flaws, J.A., Nadal, A., Prins, G.S., Toppari, J., Zoeller, R.T., 2015. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. Endocr. Rev. 36, E1–E150.
- Gore, A.C., Patisaul, H.B., 2010. Neuroendocrine disruption: Historical roots, current progress, questions for the future. Front. Neuroendocrinol. 31, 395.
- Granier, L., Chevreuil, M., 1997. Behaviour and spatial and temporal variations of polychlorinated biphenyls and lindane in the urban atmosphere of the Paris area, France. Atmos. Environ. 31, 3787–3802.
- Grote, M., Brack, W., Altenburger, R., 2005. Identification of toxicants from marine sediment using effect-directed analysis. Environ. Toxicol. 20, 475–486.

- Grung, M., Lichtenthaler, R., Ahel, M., Tollefsen, K.-E., Langford, K., Thomas, K.V., 2007. Effectsdirected analysis of organic toxicants in wastewater effluent from Zagreb, Croatia. Chemosphere 67, 108–120.
- Guillette Jr, L.J., Gross, T.S., Masson, G.R., Matter, J.M., Percival, H.F., Woodward, A.R., 1994. Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. Environ. Health Perspect. 102, 680.
- Guo, J.H., Li, X.H., Cao, X.L., Li, Y., Wang, X.Z., Xu, X.B., 2009. Determination of triclosan, triclocarban and methyl-triclosan in aqueous samples by dispersive liquid–liquid microextraction combined with rapid liquid chromatography. J. Chromatogr. A 1216, 3038–3043.
- Gutendorf, B., Westendorf, J., 2001. Comparison of an array of in vitro assays for the assessment of the estrogenic potential of natural and synthetic estrogens, phytoestrogens and xenoestrogens. Toxicology 166, 79–89.
- Guzelian, P.S., 1982. Comparative toxicology of chlordecone (Kepone) in humans and experimental animals. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 22, 89–113.
- Haddow, J.E., Palomaki, G.E., Allan, W.C., Williams, J.R., Knight, G.J., Gagnon, J., O'Heir, C.E., Mitchell, M.L., Hermos, R.J., Waisbren, S.E., 1999. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N. Engl. J. Med. 341, 549–555.
- Hamers, T., Kamstra, J.H., Sonneveld, E., Murk, A.J., Kester, M.H.A., Andersson, P.L., Legler, J., Brouwer, A., 2006. In Vitro Profiling of the Endocrine-Disrupting Potency of Brominated Flame Retardants. Toxicol. Sci. 92, 157–173.
- Harrad, S., Hazrati, S., Ibarra, C., 2006. Concentrations of Polychlorinated Biphenyls in Indoor Air and Polybrominated Diphenyl Ethers in Indoor Air and Dust in Birmingham, United Kingdom: Implications for Human Exposure. Environ. Sci. Technol. 40, 4633–4638.
- Hatch, E.E., Nelson, J.W., Stahlhut, R.W., Webster, T.F., 2010. Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies. Int. J. Androl. 33, 324–332.
- Hayama, T., Yoshida, H., Onimaru, S., Yonekura, S., Kuroki, H., Todoroki, K., Nohta, H., Yamaguchi, M., 2004. Determination of tetrabromobisphenol A in human serum by liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry. J. Chromatogr. B 809, 131–136.
- Hazrati, S., Harrad, S., 2006. Causes of Variability in Concentrations of Polychlorinated Biphenyls and Polybrominated Diphenyl Ethers in Indoor air. Environ. Sci. Technol. 40, 7584–7589.
- Heeb, N.V., Schweizer, W.B., Kohler, M., Gerecke, A.C., 2005. Structure elucidation of hexabromocyclododecanes—a class of compounds with a complex stereochemistry. Chemosphere 61, 65–73.
- Heidler, J., Halden, R.U., 2007. Mass balance assessment of triclosan removal during conventional sewage treatment. Chemosphere 66, 362–369.
- Heindel, J.J., Newbold, R., Schug, T.T., 2015. Endocrine disruptors and obesity. Nat. Rev. Endocrinol. 11, 653–661.
- Henry, N.D., Fair, P.A., 2013. Comparison of in vitro cytotoxicity, estrogenicity and anti-estrogenicity of triclosan, perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoic acid. J. Appl. Toxicol. 33, 265–272.
- Herbst, A.L., Ulfelder, H., Poskanzer, D.C., 1971. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. N. Engl. J. Med. 284, 878–881.

- Heudorf, U., Mersch-Sundermann, V., Angerer, J., 2007. Phthalates: toxicology and exposure. Int. J. Hyg. Environ. Health 210, 623–634.
- Hofmann, P.J., Schomburg, L., Köhrle, J., 2009. Interference of Endocrine Disrupters with Thyroid Hormone Receptor–Dependent Transactivation. Toxicol. Sci. 110, 125–137.
- Hotchkiss, A.K., Rider, C.V., Blystone, C.R., Wilson, V.S., Hartig, P.C., Ankley, G.T., Foster, P.M., Gray, C.L., Gray, L.E., 2008. Fifteen Years after "Wingspread"—Environmental Endocrine Disrupters and Human and Wildlife Health: Where We are Today and Where We Need to Go. Toxicol. Sci. 105, 235–259.
- Howdeshell, K.L., 2002. A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system. Environ. Health Perspect. 110, 337.
- Hu, P., Chen, X., Whitener, R.J., Boder, E.T., Jones, J.O., Porollo, A., Chen, J., Zhao, L., 2013. Effects of Parabens on Adipocyte Differentiation. Toxicol. Sci. 131, 56–70.
- Idelman, S., Verdetti, J., 2000. Endocrinologie et communications cellulaires. EDP sciences.
- INERIS, 2011. Hexabromocyclododecane Données technico-économiques sur les substances chimiques en France.
- INERIS, 2009. Outils bioanalytiques in vitro: principe et apports pour la surveillance des contaminants organiques dans le milieu aquatique (No. DRC-\_08-\_95306-\_16732A).
- INERIS, 2005. Etude de l'analyse des alkylphénols.
- INERIS, n.d. Fiches de données toxicologiques et environnementales [WWW Document]. URL http://www.ineris.fr/substances/fr/page/21 (consulté le 15.12.15).
- Inoue, K., Yoshida, S., Kawaguchi, M., Ito, R., Nakayama, S., Nakazawa, H., 2003. Tetrabromobisphenol a and phenolic xeno-estrogens levels in indoor air. Organohalogen Compd. 61, 171–174.
- InVS, n.d. Programme national de surveillance des effets sur la santé de la pollution de l'air dans 9 villes françaises (PSAS 9) Aide-mémoire [WWW Document]. URL http://www.invs.sante.fr/surveillance/psas9/aide\_memoire.html (consulté le 15.09.15).
- IPCS/WHO, 2002. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors WHO/PCS/EDC/02.2.
- Jobling, S., Reynolds, T., White, R., Parker, M.G., Sumpter, J.P., 1995. A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. Environ. Health Perspect. 103, 582–587.
- Jørgensen, N., Carlsen, E., Nermoen, I., Punab, M., Suominen, J., Andersen, A.-G., Andersson, A.-M., Haugen, T.B., Horte, A., Jensen, T.K., Magnus, Ø., Petersen, J.H., Vierula, M., Toppari, J., Skakkebæk, N.E., 2002. East–West gradient in semen quality in the Nordic–Baltic area: a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland. Hum. Reprod. 17, 2199–2208.
- Jugan, M.L., Lévy-Bimbot, M., Pomérance, M., Tamisier-Karolak, S., Blondeau, J.P., Lévi, Y., 2007. A new bioluminescent cellular assay to measure the transcriptional effects of chemicals that modulate the alpha-1 thyroid hormone receptor. Toxicol. In Vitro 21, 1197–1205.
- Jugan, M.L., Oziol, L., Bimbot, M., Huteau, V., Tamisier-Karolak, S., Blondeau, J.P., Levi, Y., 2009. In vitro assessment of thyroid and estrogenic endocrine disruptors in wastewater treatment plants, rivers and drinking water supplies in the greater Paris area (France). Sci. Total Environ. 407, 3579–3587.
- Jung, J., Ishida, K., Nishihara, T., 2004. Anti-estrogenic activity of fifty chemicals evaluated by in vitro assays. Life Sci. 74, 3065–3074.

- Jung, K.H., Patel, M.M., Moors, K., Kinney, P.L., Chillrud, S.N., Whyatt, R., Hoepner, L., Garfinkel, R., Yan, B., Ross, J., Camann, D., Perera, F.P., Miller, R.L., 2010. Effects of Heating Season on Residential Indoor and Outdoor Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, Black Carbon, and Particulate Matter in an Urban Birth Cohort. Atmospheric Environ. Oxf. Engl. 1994 44, 4545– 4552.
- Kaisarevic, S., Varel, U.L., Orcic, D., Streck, G., Schulze, T., Pogrmic, K., Teodorovic, I., Brack, W., Kovacevic, R., 2009. Effect-directed analysis of contaminated sediment from the wastewater canal in Pancevo industrial area, Serbia. Chemosphere 77, 907–913.
- Kallenborn, R., Gatermann, R., Planting, S., Rimkus, G.G., Lund, M., Schlabach, M., Burkow, I.C., 1999. Gas chromatographic determination of synthetic musk compounds in Norwegian air samples. J. Chromatogr. A 846, 295–306.
- Karoutsou, E., Polymeris, A., 2012. Environmental endocrine disruptors and obesity. Endocr. Regul. 46, 37–46.
- Kaufmann, B., Christen, P., 2002. Recent extraction techniques for natural products: microwaveassisted extraction and pressurised solvent extraction. Phytochem. Anal. 13, 105–113.
- Kim, K.-H., Kabir, E., Kabir, S., 2015. A review on the human health impact of airborne particulate matter. Environ. Int. 74, 136–143.
- Kirchner, S., Arenes, J.-F., Cochet, C., Derbez, M., Duboudin, C., Elias, P., Gregoire, A., Jédor, B., Lucas, J.-P., Pasquier, N., Pigneret, M., Ramalho, O., 2007. État de la qualité de l'air dans les logements français. Environ. Risques Santé 6, 259–269.
- Kitamura, S., Jinno, N., Ohta, S., Kuroki, H., Fujimoto, N., 2002. Thyroid hormonal activity of the flame retardants tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A. Biochem. Biophys. Res. Commun. 293, 554–559.
- Kitamura, S., Suzuki, T., Sanoh, S., Kohta, R., Jinno, N., Sugihara, K., Yoshihara, S. 'ichi, Fujimoto, N., Watanabe, H., Ohta, S., 2005. Comparative Study of the Endocrine-Disrupting Activity of Bisphenol A and 19 Related Compounds. Toxicol. Sci. 84, 249–259.
- Klein, G.P., Hodge, E.M., Diamond, M.L., Yip, A., Dann, T., Stern, G., Denison, M.S., Harper, P.A., 2006. Gas-phase ambient air contaminants exhibit significant dioxin-like and estrogen-like activity in vitro. Environ. Health Perspect. 114, 697.
- Koibuchi, N., 2008. The role of thyroid hormone on cerebellar development. The Cerebellum 7, 530–533.
- Kojima, H., Katsura, E., Takeuchi, S., Niiyama, K., Kobayashi, K., 2004. Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using Chinese hamster ovary cells. Environ. Health Perspect. 112, 524–531.
- Kojima, H., Takeuchi, S., Uramaru, N., Sugihara, K., Yoshida, T., Kitamura, S., 2009. Nuclear Hormone Receptor Activity of Polybrominated Diphenyl Ethers and Their Hydroxylated and Methoxylated Metabolites in Transactivation Assays Using Chinese Hamster Ovary Cells. Environ. Health Perspect. 117, 1210–1218.
- Kreisselmeier, A., Durbeck, H.W., 1997. Determination of alkylphenols, alkylphenolethoxylates and linear alkylbenezenesulfonates in sediments by accelerated solvent extraction and supercritical fluid extraction1. J. Chromatogr. A 775, 187–196.
- Krishnan, A.V., Stathis, P., Permuth, S.F., Tokes, L., Feldman, D., 1993. Bisphenol-A: an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. Endocrinol.-Phila.- 132, 2279–2279.
- Krüger, T., Long, M., Bonefeld-Jørgensen, E.C., 2008. Plastic components affect the activation of the aryl hydrocarbon and the androgen receptor. Toxicology 246, 112–123.

- Künzli, N., Kaiser, R., Medina, S., Studnicka, M., Chanel, O., Filliger, P., Herry, M., Horak Jr, F., Puybonnieux-Texier, V., Quénel, P., Schneider, J., Seethaler, R., Vergnaud, J.-C., Sommer, H., 2000. Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. The Lancet 356, 795–801.
- LaKind, J.S., Naiman, D.Q., 2011. Daily intake of bisphenol A and potential sources of exposure: 2005–2006 National Health and Nutrition Examination Survey. J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol. 21, 272–279.
- Lamas, J.P., Sanchez-Prado, L., Lores, M., Garcia-Jares, C., Llompart, M., 2010. Sorbent trapping solid-phase microextraction of fragrance allergens in indoor air. J. Chromatogr. A 1217, 5307–5316.
- Laws, S.C., Carey, S.A., Ferrell, J.M., Bodman, G.J., Cooper, R.L., 2000. Estrogenic Activity of Octylphenol, Nonylphenol, Bisphenol A and Methoxychlor in Rats. Toxicol. Sci. 54, 154– 167.
- Lee, M.R., Lin, C.Y., Li, Z.G., Tsai, T.F., 2006. Simultaneous analysis of antioxidants and preservatives in cosmetics by supercritical fluid extraction combined with liquid chromatography-mass spectrometry. J. Chromatogr. A 1120, 244–251.
- Legler, J., Brouwer, A., 2003. Are brominated flame retardants endocrine disruptors? Environ. Int. 29, 879–885.
- Liao, C., Liu, F., Kannan, K., 2013. Occurrence of and dietary exposure to parabens in foodstuffs from the United States. Environ. Sci. Technol. 47, 3918–3925.
- Li, A., Schoonover, T.M., Zou, Q., Norlock, F., Conroy, L.M., Scheff, P.A., Wadden, R.A., 2005. Polycyclic aromatic hydrocarbons in residential air of ten Chicago area homes: Concentrations and influencing factors. Atmos. Environ. 39, 3491–3501.
- Li, C.S., Ro, Y.S., 2000. Indoor characteristics of polycyclic aromatic hydrocarbons in the urban atmosphere of Taipei. Atmos. Environ. 34, 611–620.
- Li, J., Ma, M., Wang, Z., 2010. In vitro profiling of endocrine disrupting effects of phenols. Toxicol. In Vitro 24, 201–207.
- Lindström, A., Buerge, I.J., Poiger, T., Bergqvist, P.A., Müller, M.D., Buser, H.R., 2002. Occurrence and environmental behavior of the bactericide triclosan and its methyl derivative in surface waters and in wastewater. Environ. Sci. Technol. 36, 2322–2329.
- Li, N., Wang, D., Zhou, Y., Ma, M., Li, J., Wang, Z., 2010. Dibutyl Phthalate Contributes to the Thyroid Receptor Antagonistic Activity in Drinking Water Processes. Environ. Sci. Technol. 44, 6863–6868.
- Liu, Y., Zhu, L., Shen, X., 2001. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in indoor and outdoor air of Hangzhou, China. Environ. Sci. Technol. 35, 840–844.
- Loyo-Rosales, J.E., Schmitz-Afonso, I., Rice, C.P., Torrents, A., 2003. Analysis of octyl-and nonylphenol and their ethoxylates in water and sediments by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. Anal. Chem. 75, 4811–4817.
- Main, K.M., Skakkebæk, N.E., Virtanen, H.E., Toppari, J., 2010. Genital anomalies in boys and the environment. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 24, 279–289.
- Mangelsdorf, D.J., Thummel, C., Beato, M., Herrlich, P., Schütz, G., Umesono, K., Blumberg, B., Kastner, P., Mark, M., Chambon, P., Evans, R.M., 1995. The nuclear receptor superfamily: The second decade. Cell 83, 835–839.
- Mannucci, P.M., Harari, S., Martinelli, I., Franchini, M., 2015. Effects on health of air pollution: a narrative review. Intern. Emerg. Med. 10, 657–662.
- Maroto, A., Boqué, R., Riu, J., Rius, F.X., 2001. Measurement uncertainty in analytical methods in which trueness is assessed from recovery assays. Anal. Chim. Acta 440, 171–184.

- Maroto, A., Boqué, R., Riu, J., Rius, F.X., 1999a. Evaluating uncertainty in routine analysis. TrAC Trends Anal. Chem. 18, 577–584.
- Maroto, A., Riu, J., Boqué, R., Xavier Rius, F., 1999b. Estimating uncertainties of analytical results using information from the validation process. Anal. Chim. Acta 391, 173–185.
- Martorell, I., Perelló, G., Martí-Cid, R., Castell, V., Llobet, J.M., Domingo, J.L., 2010. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) in foods and estimated PAH intake by the population of Catalonia, Spain: Temporal trend. Environ. Int. 36, 424–432.
- Marty, M.S., Carney, E.W., Rowlands, J.C., 2011. Endocrine Disruption: Historical Perspectives and Its Impact on the Future of Toxicology Testing. Toxicol. Sci. 120, S93–S108.
- Matt, G.E., Quintana, P.J.E., Hovell, M.F., Bernert, J.T., Song, S., Novianti, N., Juarez, T., Floro, J., Gehrman, C., Garcia, M., Larson, S., 2004. Households contaminated by environmental tobacco smoke: sources of infant exposures. Tob. Control 13, 29–37.
- McAllister, E.J., Dhurandhar, N.V., Keith, S.W., Aronne, L.J., Barger, J., Baskin, M., Benca, R.M., Biggio, J., Boggiano, M.M., Eisenmann, J.C., 2009. Ten putative contributors to the obesity epidemic. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 49, 868–913.
- McAuley, T.R., Hopke, P.K., Zhao, J., Babaian, S., 2012. Comparison of the effects of e-cigarette vapor and cigarette smoke on indoor air quality. Inhal. Toxicol. 24, 850–857.
- McAvoy, D.C., Schatowitz, B., Jacob, M., Hauk, A., Eckhoff, W.S., 2009. Measurement of triclosan in wastewater treatment systems. Environ. Toxicol. Chem. 21, 1323–1329.
- McKinney, J.D., Waller, C.L., 1998. Molecular determinants of hormone mimicry: halogenated aromatic hydrocarbon environmental agents. J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev. 1, 27–58.
- McKinney, J.D., Waller, C.L., 1994. Polychlorinated biphenyls as hormonally active structural analogues. Environ. Health Perspect. 102, 290.
- Meerts, I.A., Letcher, R.J., Hoving, S., Marsh, G., Bergman, A., Lemmen, J.G., van der Burg, B., Brouwer, A., 2001. In vitro estrogenicity of polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated PDBEs, and polybrominated bisphenol A compounds. Environ. Health Perspect. 109, 399.
- Mendola, P., Messer, L.C., Rappazzo, K., 2008. Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult female. Fertil. Steril. 89, e81–e94.
- Miller, T.R., Heidler, J., Chillrud, S.N., DeLaquil, A., Ritchie, J.C., Mihalic, J.N., Bopp, R., Halden, R.U., 2008. Fate of triclosan and evidence for reductive dechlorination of triclocarban in estuarine sediments. Environ. Sci. Technol. 42, 4570–4576.
- Molina-Molina, J.-M., Escande, A., Pillon, A., Gomez, E., Pakdel, F., Cavaillès, V., Olea, N., Aït-Aïssa, S., Balaguer, P., 2008. Profiling of benzophenone derivatives using fish and human estrogen receptor-specific in vitro bioassays. Toxicol. Appl. Pharmacol. 232, 384–395.
- Moreau-Guigon, E., Chevreuil, M., 2014. L'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens via l'air ambiant : un risque sanitaire méconnu. Arch. Mal. Prof. Environ. 75, 74–81.
- Moriyama, K., Tagami, T., Akamizu, T., Usui, T., Saijo, M., Kanamoto, N., Hataya, Y., Shimatsu, A., Kuzuya, H., Nakao, K., 2002. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. J. Clin. Endocrinol. Metab. 87, 5185–5190.
- Morohoshi, K., Yamamoto, H., Kamata, R., Shiraishi, F., Koda, T., Morita, M., 2005. Estrogenic activity of 37 components of commercial sunscreen lotions evaluated by in vitro assays. Toxicol. In Vitro 19, 457–469.
- Mosselman, S., Polman, J., Dijkema, R., 1996. ERβ: Identification and characterization of a novel human estrogen receptor. FEBS Lett. 392, 49–53.

- Naumova, Y.Y., Eisenreich, S.J., Turpin, B.J., Weisel, C.P., Morandi, M.T., Colome, S.D., Totten, L.A., Stock, T.H., Winer, A.M., Alimokhtari, S., Kwon, J., Shendell, D., Jones, J., Maberti, S., Wall, S.J., 2002. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the Indoor and Outdoor Air of Three Cities in the U.S. Environ. Sci. Technol. 36, 2552–2559.
- Navas, J.M., Segner, H., 1998. Antiestrogenic activity of anthropogenic and natural chemicals. Environ. Sci. Pollut. Res. 5, 75–82.
- Nesaretnam, K., Corcoran, D., Dils, R.R., Darbre, P., 1996. 3,4,3',4'-Tetrachlorobiphenyl acts as an estrogen in vitro and in vivo. Mol. Endocrinol. 10, 923–936.
- Ng, L., Hernandez, A., He, W., Ren, T., Srinivas, M., Ma, M., Galton, V.A., St. Germain, D.L., Forrest, D., 2009. A Protective Role for Type 3 Deiodinase, a Thyroid Hormone-Inactivating Enzyme, in Cochlear Development and Auditory Function. Endocrinology 150, 1952–1960.
- Ng, L., Hurley, J.B., Dierks, B., Srinivas, M., Saltó, C., Vennström, B., Reh, T.A., Forrest, D., 2001. A thyroid hormone receptor that is required for the development of green cone photoreceptors. Nat. Genet. 27, 94–98.
- Nishihara, T., Nishikawa, J., Kanayama, T., Dakeyama, F., Saito, K., Imagawa, M., Takatori, S., Kitagawa, Y., Hori, S., Utsumi, H., 2000. Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast twohybrid assay. J. Health Sci. 46, 282–298.
- Noguchi, K., Toriba, A., Chung, S.W., Kizu, R., Hayakawa, K., 2007. Identification of estrogenic/antiestrogenic compounds in diesel exhaust particulate extract. Biomed. Chromatogr. 21, 1135– 1142.
- Novák, J., Giesy, J.P., Klánová, J., Hilscherová, K., 2013. In vitro effects of pollutants from particulate and volatile fractions of air samples—day and night variability. Environ. Sci. Pollut. Res. 20, 6620–6627.
- Novák, J., Hilscherová, K., Landlová, L., Čupr, P., Kohút, L., Giesy, J.P., Klánová, J., 2014. Composition and effects of inhalable size fractions of atmospheric aerosols in the polluted atmosphere. Part II. In vitro biological potencies. Environ. Int. 63, 64–70.
- Novák, J., Jálová, V., Giesy, J.P., Hilscherová, K., 2009. Pollutants in particulate and gaseous fractions of ambient air interfere with multiple signaling pathways in vitro. Environ. Int. 35, 43–49.
- Núñez, L., Tadeo, J.L., García-Valcárcel, A.I., Turiel, E., 2008. Determination of parabens in environmental solid samples by ultrasonic-assisted extraction and liquid chromatography with triple quadrupole mass spectrometry. J. Chromatogr. 1214, 178–182.
- Odermatt, A., Gumy, C., Atanasov, A.G., Dzyakanchuk, A.A., 2006. Disruption of glucocorticoid action by environmental chemicals: Potential mechanisms and relevance. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 102, 222–231.
- Oh, S.M., Ryu, B.T., Chung, K.H., 2008. Identification of estrogenic and antiestrogenic activities of respirable diesel exhaust particles by bioassay-directed fractionation. Arch. Pharm. Res. 31, 75–82.
- Okamura, K., Kizu, R., Hayakawa, K., Toriba, A., Mizokami, A., Burnstein, K.L., Klinge, C.M., Kato, S., 2004. Variation in the antiandrogenic activity of diesel exhaust particulates emitted under different engine loads. Polycycl. Aromat. Compd. 24, 743–757.
- Okubo, T., Suzuki, T., Yokoyama, Y., Kano, K., Kano, I., 2003. Estimation of Estrogenic and Antiestrogenic Activities of Some Phthalate Diesters and Monoesters by MCF-7 Cell Proliferation Assay in Vitro. Biol. Pharm. Bull. 26, 1219–1224.
- Okubo, T., Yokoyama, Y., Kano, K., Kano, I., 2001. ER-dependent estrogenic activity of parabens assessed by proliferation of human breast cancer MCF-7 cells and expression of ERalpha and PR. Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc. 39, 1225.

- Okubo, T., Yokoyama, Y., Kano, K., Soya, Y., Kano, I., 2004. Estimation of estrogenic and antiestrogenic activities of selected pesticides by MCF-7 cell proliferation assay. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 46, 445–453.
- OQAI, 2015. Premier état de la contamination des logements français en composés organiques semivolatils : pesticides, phtalates, retardateurs de flamme, etc. (No. 9), Bulletin de l'OQAI.
- Otake, T., Yoshinaga, J., Yanagisawa, Y., 2004. Exposure to phthalate esters from indoor environment. J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol. 14, 524–528.
- Paasch, U., Salzbrunn, A., Glander, H.J., Plambeck, K., Salzbrunn, H., Grunewald, S., Stucke, J., Skakkebæk, N.E., Jørgensen, N., 2008. Semen quality in sub-fertile range for a significant proportion of young men from the general German population: a co-ordinated, controlled study of 791 men from Hamburg and Leipzig. Int. J. Androl. 31, 93–102.
- Page, D.S., Boehm, P.D., Douglas, G.S., Bence, A.E., Burns, W.A., Mankiewicz, P.J., 1999. Pyrogenic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Sediments Record Past Human Activity: A Case Study in Prince William Sound, Alaska. Mar. Pollut. Bull. 38, 247–260.
- Paris, F., Balaguer, P., Térouanne, B., Servant, N., Lacoste, C., Cravedi, J.-P., Nicolas, J.-C., Sultan, C., 2002. Phenylphenols, biphenols, biphenol-A and 4-tert-octylphenol exhibit  $\alpha$  and  $\beta$  estrogen activities and antiandrogen activity in reporter cell lines. Mol. Cell. Endocrinol. 193, 43–49.
- Partsch, C.-J., Sippell, W. g., 2001. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. APMIS 109, S144–S155.
- Peck, A.M., Hornbuckle, K.C., 2006. Synthetic musk fragrances in urban and rural air of Iowa and the Great Lakes. Atmos. Environ. 40, 6101–6111.
- Pedersen, S.N., Lindholst, C., 1999. Quantification of the xenoestrogens 4-tert-octylphenol and bisphenol A in water and in fish tissue based on microwave assisted extraction, solid-phase extraction and liquid chromatography-mass spectrometry. J. Chromatogr. A 864, 17–24.
- Pedrouzo, M., Borrull, F., Marcé, R.M., Pocurull, E., 2009. Ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for determining the presence of eleven personal care products in surface and wastewaters. J. Chromatogr. A 1216, 6994–7000.
- Petrovic, M., Barceló, D., 2000. Determination of anionic and nonionic surfactants, their degradation products, and endocrine-disrupting compounds in sewage sludge by liquid chromatography/mass spectrometry. Anal. Chem. 72, 4560–4567.
- Pharoah, P.O.D., Connolly, K.J., Ekins, R.P., Harding, A.G., 1984. Maternal Thyroid Hormone Levels in Pregnancy and the Subsequent Cognitive and Motor Performance of the Children. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 21, 265–270.
- PNRPE, 2013. Contamination de l'air ambiant par les perturbateurs endocriniens en Ile-De-France et caractérisation d'effets toxiques associés ("Endocrinair").
- Pollack, S.J., Ottinger, M.A., Sullivan, C.V., Woods, L.C., 2003. The Effects of the Soy Isoflavone Genistein on the Reproductive Development of Striped Bass. North Am. J. Aquac. 65, 226– 234.
- Pope, C.A., Turner, M.C., Burnett, R.T., Jerrett, M., Gapstur, S.M., Diver, W.R., Krewski, D., Brook, R.D., 2015. Relationships Between Fine Particulate Air Pollution, Cardiometabolic Disorders, and Cardiovascular Mortality. Circ. Res. 116, 108–115.
- Pop, V.J., Brouwers, E.P., Vader, H.L., Vulsma, T., Van Baar, A.L., De Vijlder, J.J., 2003. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 59, 282–288.
- Portail des professions paramédicales, n.d. L'appareil respiratoire [WWW Document]. URL http://paramedicale-dz.blogspot.fr/2014/06/lappareil-respiratoire.html (consulté le 15.09.15).

- Portigal, C.L., Cowell, S.P., Fedoruk, M.N., Butler, C.M., Rennie, P.S., Nelson, C.C., 2002. Polychlorinated Biphenyls Interfere with Androgen-Induced Transcriptional Activation and Hormone Binding. Toxicol. Appl. Pharmacol. 179, 185–194.
- Prasanth, G.K., Divya, L.M., Sadasivan, C., 2010. Bisphenol-A can bind to human glucocorticoid receptor as an agonist: an in silico study. J. Appl. Toxicol. 30, 769–774.
- Pujols, L., Mullol, J., Torrego, A., Picado, C., 2004. Glucocorticoid receptors in human airways. Allergy 59, 1042–1052.
- Rabouan, S., Dupuis, A., Cariot, A., Albouy-Llaty, M., LEGUBE, B., MIGEOT, V., 2012. Analytical chemistry and metrological issues related to nonylphenols in environmental health. TrAC Trends Anal. Chem. 37, 112–123.
- Raecker, T., Thiele, B., Boehme, R.M., Guenther, K., 2011. Endocrine disrupting nonyl-and octylphenol in infant food in Germany: considerable daily intake of nonylphenol for babies. Chemosphere 82, 1533–1540.
- Rakkestad, K.E., Dye, C.J., Yttri, K.E., Holme, J.A., Hongslo, J.K., Schwarze, P.E., Becher, R., 2007. Phthalate levels in Norwegian indoor air related to particle size fraction. J. Environ. Monit. 9, 1419–1425.
- Regueiro, J., Garcia-Jares, C., Llompart, M., Lamas, J.P., Cela, R., 2009. Development of a method based on sorbent trapping followed by solid-phase microextraction for the determination of synthetic musks in indoor air. J. Chromatogr. A 1216, 2805–2815.
- Reiner, J.L., Kannan, K., 2006. A survey of polycyclic musks in selected household commodities from the United States. Chemosphere 62, 867–873.
- Remberger, M., Sternbeck, J., Palm, A., Kaj, L., Strömberg, K., Brorström-Lundén, E., 2004. The environmental occurrence of hexabromocyclododecane in Sweden. Chemosphere 54, 9–21.
- Richter, B.E., Jones, B.A., Ezzell, J.L., Porter, N.L., Avdalovic, N., Pohl, C., 1996. Accelerated Solvent Extraction: A Technique for Sample Preparation. Anal. Chem. 68, 1033–1039.
- Rimkus, G.G., 1999. Polycyclic musk fragrances in the aquatic environment. Toxicol. Lett. 111, 37–56.
- Rogan, W.J., Ragan, N.B., 2007. Some evidence of effects of environmental chemicals on the endocrine system in children. Int. J. Hyg. Environ. Health 210, 659–667.
- Rousset, B., 1981. Antithyroid effect of a food or drug preservative: 4-hydroxybenzoic acid methyl ester. Experientia 37, 177–178.
- Routledge, E.J., Parker, J., Odum, J., Ashby, J., Sumpter, J.P., 1998. Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. Toxicol. Appl. Pharmacol. 153, 12–19.
- Roy, P., Salminen, H., Koskimies, P., Simola, J., Smeds, A., Saukko, P., Huhtaniemi, I.T., 2004. Screening of some anti-androgenic endocrine disruptors using a recombinant cell-based in vitro bioassay. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 88, 157–166.
- Rudel, R.A., Camann, D.E., Spengler, J.D., Korn, L.R., Brody, J.G., 2003. Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. Environ. Sci. Technol. 37, 4543–4553.
- Rudel, R.A., Dodson, R.E., Perovich, L.J., Morello-Frosch, R., Camann, D.E., Zuniga, M.M., Yau, A.Y., Just, A.C., Brody, J.G., 2010. Semivolatile endocrine-disrupting compounds in paired indoor and outdoor air in two northern California communities. Environ. Sci. Technol. 44, 6583–6590.
- Rudel, R.A., Perovich, L.J., 2009. Endocrine disrupting chemicals in indoor and outdoor air. Atmos. Environ. 43, 170–181.

- Safe, S.H., 2000. Endocrine disruptors and human health-is there a problem? An update. Environ. Health Perspect. 108, 487.
- Saito, I., Onuki, A., Seto, H., 2004. Indoor air pollution by alkylphenols in Tokyo. Indoor Air 14, 325–332.
- Santodonato, J., 1997. Review of the estrogenic and antiestrogenic activity of polycyclic aromatic hydrocarbons: Relationship to carcinogenicity. Chemosphere 34, 835–848.
- Sargis, R.M., Johnson, D.N., Choudhury, R.A., Brady, M.J., 2010. Environmental Endocrine Disruptors Promote Adipogenesis in the 3T3-L1 Cell Line through Glucocorticoid Receptor Activation. Obesity 18, 1283–1288.
- Satoh, K., Nonaka, R., Ohyama, K., Nagai, F., 2005. Androgenic and antiandrogenic effects of alkylphenols and parabens assessed using the reporter gene assay with stably transfected CHO-K1 cells (AR-EcoScreen System). J. Health Sci. - Tokyo- 51, 557.
- Schettler, T., 2006. Human exposure to phthalates via consumer products. Int. J. Androl. 29, 134–139.
- Schmitz-Afonso, I., Loyo-Rosales, J.E., de la Paz Avilés, M., Rattner, B.A., Rice, C.P., 2003. Determination of alkylphenol and alkylphenolethoxylates in biota by liquid chromatography with detection by tandem mass spectrometry and fluorescence spectroscopy. J. Chromatogr. A 1010, 25–35.
- Schmutzler, C., Gotthardt, I., Hofmann, P.J., Radovic, B., Kovacs, G., Stemmler, L., Nobis, I., Bacinski, A., Mentrup, B., Ambrugger, P., Gruters, A., Malendowicz, L.K., Christoffel, J., Jarry, H., Seidlova-Wuttke, D., Wuttke, W., Kohrle, J., 2007. Endocrine Disruptors and the Thyroid Gland--A Combined in Vitro and in Vivo Analysis of Potential New Biomarkers. Environ. Health Perspect. 115, 77–83.
- Schrader, T.J., Cooke, G.M., 2003. Effects of Aroclors and individual PCB congeners on activation of the human androgen receptor in vitro. Reprod. Toxicol. 17, 15–23.
- Schreurs, R.H.M.M., Legler, J., Artola-Garicano, E., Sinnige, T.L., Lanser, P.H., Seinen, W., Van der Burg, B., 2004. In vitro and in vivo antiestrogenic effects of polycyclic musks in zebrafish. Environ. Sci. Technol. 38, 997–1002.
- Schreurs, R.H.M.M., Quaedackers, M.E., Seinen, W., van der Burg, B., 2002. Transcriptional Activation of Estrogen Receptor ERα and ERβ by Polycyclic Musks Is Cell Type Dependent. Toxicol. Appl. Pharmacol. 183, 1–9.
- Schreurs, R.H.M.M., Sonneveld, E., Jansen, J.H.J., Seinen, W., van der Burg, B., 2005. Interaction of polycyclic musks and UV filters with the estrogen receptor (ER), androgen receptor (AR), and progesterone receptor (PR) in reporter gene bioassays. Toxicol. Sci. 83, 264–272.
- Schug, T.T., Blawas, A.M., Gray, K., Heindel, J.J., Lawler, C.P., 2015. Elucidating the Links Between Endocrine Disruptors and Neurodevelopment. Endocrinology 156, 1941–1951.
- Schug, T.T., Janesick, A., Blumberg, B., Heindel, J.J., 2011. Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. J. Steroid Biochem. Mol. Biol., Special Issue on Steroid Metabolism in Marine Organisms 127, 204–215.
- Schussler, G.C., 2000. The Thyroxine-Binding Proteins. Thyroid 10, 141–149.
- Seaton, A., Godden, D., MacNee, W., Donaldson, K., 1995. Particulate air pollution and acute health effects. The Lancet 345, 176–178.
- Seinen, W., Lemmen, J.G., Pieters, R.H.H., Verbruggen, E.M.J., van der Burg, B., 1999. AHTN and HHCB show weak estrogenic—but no uterotrophic activity. Toxicol. Lett. 111, 161–168.
- Sever, R., Glass, C.K., 2013. Signaling by Nuclear Receptors. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 5, a016709.

- Shanmugam, G., Ramaswamy, B.R., Radhakrishnan, V., Tao, H., 2010. GC–MS method for the determination of paraben preservatives in the human breast cancerous tissue. Microchem. J. 96, 391–396.
- Sharpe, R.M., 2006. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinisation. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., Endocrine Disrupters 20, 91–110.
- Shen, O., Du, G., Sun, H., Wu, W., Jiang, Y., Song, L., Wang, X., 2009. Comparison of in vitro hormone activities of selected phthalates using reporter gene assays. Toxicol. Lett. 191, 9–14.
- Shoeib, M., Harner, T., Ikonomou, M., Kannan, K., 2004. Indoor and Outdoor Air Concentrations and Phase Partitioning of Perfluoroalkyl Sulfonamides and Polybrominated Diphenyl Ethers. Environ. Sci. Technol. 38, 1313–1320.
- Siddiqi, M.A., Laessig, R.H., Reed, K.D., 2003. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs): new pollutants–old diseases. Clin. Med. Res. 1, 281–290.
- Siebers, J., Mattusch, P., 1996. Determination of airborne residues in greenhouses after application of pesticides. Chemosphere 33, 1597–1607.
- Silva, E., Rajapakse, N., Kortenkamp, A., 2002. Something from "nothing"-eight weak estrogenic chemicals combined at concentrations below NOECs produce significant mixture effects. Environ. Sci. Technol. 36, 1751–1756.
- Simmons, D.B.D., Marlatt, V.L., Trudeau, V.L., Sherry, J.P., Metcalfe, C.D., 2010. Interaction of Galaxolide® with the human and trout estrogen receptor-alpha. Sci. Total Environ. 408, 6158–6164.
- Singer, H., Müller, S., Tixier, C., Pillonel, L., 2002. Triclosan: occurrence and fate of a widely used biocide in the aquatic environment: field measurements in wastewater treatment plants, surface waters, and lake sediments. Environ. Sci. Technol. 36, 4998–5004.
- Singer, P.L., 1949. Occupational oligospermia. JAMA 140, 1249.
- Sioen, I., Fierens, T., Van Holderbeke, M., Geerts, L., Bellemans, M., De Maeyer, M., Servaes, K., Vanermen, G., Boon, P.E., De Henauw, S., 2012. Phthalates dietary exposure and food sources for Belgian preschool children and adults. Environ. Int. 48, 102–108.
- Sjödin, A., H° akan Carlsson, Thuresson, K., Sjölin, S., Bergman, \AA, Östman, C., 2001. Flame retardants in indoor air at an electronics recycling plant and at other work environments. Environ. Sci. Technol. 35, 448–454.
- Smirnov, A.N., 2002. Nuclear Receptors: Nomenclature, Ligands, Mechanisms of Their Effects on Gene Expression. Biochem. Mosc. 67, 957–977.
- Sofuoglu, A., Kiymet, N., Kavcar, P., Sofuoglu, S.C., 2010. Polycyclic and nitro musks in indoor air: a primary school classroom and a women's sport center. Indoor Air 20, 515–522.
- Sohoni, P., Sumpter, J.P., 1998. Several environmental oestrogens are also anti-androgens. J. Endocrinol. 158, 327–339.
- Soto, A.M., Justicia, H., Wray, J.W., Sonnenschein, C., 1991. p-Nonyl-phenol: an estrogenic xenobiotic released from" modified" polystyrene. Environ. Health Perspect. 92, 167.
- Soto, A.M., Sonnenschein, C., Chung, K.L., Fernandez, M.F., Olea, N., Serrano, F.O., 1995. The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. Environ. Health Perspect. 103, 113–122.
- Staples, C.A., Dome, P.B., Klecka, G.M., Oblock, S.T., Harris, L.R., 1998. A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. Chemosphere 36, 2149–2173.
- Sugiyama, S., Shimada, N., Miyoshi, H., Yamauchi, K., 2005. Detection of Thyroid System– Disrupting Chemicals Using in Vitro and in Vivo Screening Assays in Xenopus laevis. Toxicol. Sci. 88, 367–374.

- Svobodova, K., Pla\vcková, M., Novotna, V., Cajthaml, T., 2009. Estrogenic and androgenic activity of PCBs, their chlorinated metabolites and other endocrine disruptors estimated with two in vitro yeast assays. Sci. Total Environ. 407, 5921–5925.
- Swedenborg, E., Rüegg, J., Mäkelä, S., Pongratz, I., 2009. Endocrine disruptive chemicals: mechanisms of action and involvement in metabolic disorders. J. Mol. Endocrinol. 43, 1–10.
- Takeuchi, S., Iida, M., Kobayashi, S., Jin, K., Matsuda, T., Kojima, H., 2005. Differential effects of phthalate esters on transcriptional activities via human estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$ , and androgen receptor. Toxicology 210, 223–233.
- Talsness, C.E., 2008. Overview of toxicological aspects of polybrominated diphenyl ethers: A flameretardant additive in several consumer products. Environ. Res., The Plastic World 108, 158– 167.
- Tamura, H., Ishimoto, Y., Fujikawa, T., Aoyama, H., Yoshikawa, H., Akamatsu, M., 2006. Structural basis for androgen receptor agonists and antagonists: Interaction of SPEED 98-listed chemicals and related compounds with the androgen receptor based on an in vitro reporter gene assay and 3D-QSAR. Bioorg. Med. Chem. 14, 7160–7174.
- Ten Dam, G., Pardo, O., Traag, W., van der Lee, M., Peters, R., 2012. Simultaneous extraction and determination of HBCD isomers and TBBPA by ASE and LC–MSMS in fish. J. Chromatogr. B 898, 101–110.
- Tollbäck, J., Crescenzi, C., Dyremark, E., 2006. Determination of the flame retardant tetrabromobisphenol A in air samples by liquid chromatography-mass spectrometry. J. Chromatogr. A 1104, 106–112.
- Tomy, G.T., Halldorson, T., Danell, R., Law, K., Arsenault, G., Alaee, M., MacInnis, G., Marvin, C.H., 2005. Refinements to the diastereoisomer-specific method for the analysis of hexabromocyclododecane. Rapid Commun. Mass Spectrom. 19, 2819–2826.
- Tran, D.Q., Ide, C.F., Mclachlan, J.A., Arnold, S.F., 1996. The anti-estrogenic activity of selected polynuclear aromatic hydrocarbons in yeast expressing human estrogen receptor. Biochem. Biophys. Res. Commun. 229, 102–108.
- Vandenberg, L.N., 2014. Non-Monotonic Dose Responses in Studies of Endocrine Disrupting Chemicals: Bisphenol a as a Case Study. Dose-Response 12, dose-response.13– 020.Vandenberg.
- Vandenberg, L.N., Colborn, T., Hayes, T.B., Heindel, J.J., Jacobs, D.R., Lee, D.-H., Shioda, T., Soto, A.M., vom Saal, F.S., Welshons, W.V., Zoeller, R.T., Myers, J.P., 2012. Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses. Endocr. Rev. 33, 378–455.
- Viegi, G., Simoni, M., Scognamiglio, A., Baldacci, S., Pistelli, F., Carrozzi, L., Annesi-Maesano, I., 2004. Indoor air pollution and airway disease [State of the Art]. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 8, 1401–1415.
- Vineis, P., Forastiere, F., Hoek, G., Lipsett, M., 2004. Outdoor air pollution and lung cancer: Recent epidemiologic evidence. Int. J. Cancer 111, 647–652.
- Vinggaard, A.M., Hnida, C., Larsen, J.C., 2000. Environmental polycyclic aromatic hydrocarbons affect androgen receptor activation in vitro. Toxicology 145, 173–183.
- Visser, W.E., Friesema, E.C.H., Jansen, J., Visser, T.J., 2008. Thyroid hormone transport in and out of cells. Trends Endocrinol. Metab. 19, 50–56.
- Von Goetz, N., Wormuth, M., Scheringer, M., Hungerbühler, K., 2010. Bisphenol A: How the Most Relevant Exposure Sources Contribute to Total Consumer Exposure. Risk Anal. 30, 473–487.
- Walkowiak, J., Wiener, J.-A., Fastabend, A., Heinzow, B., Kramer, U., Schmidt, E., Steingruber, H.-J., Wundram, S., Winneke, G., 2001. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls

and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. Lancet 358, 1602–1607.

- Wallace, J.C., Basu, I., Hites, R.A., 1996. Sampling and Analysis Artifacts Caused by Elevated Indoor Air Polychlorinated Biphenyl Concentrations. Environ. Sci. Technol. 30, 2730–2734.
- Wallace, L.A., Pellizzari, E.D., D.Hartwell, T., Sparacino, C.M., Sheldon, L.S., Zelon, H., 1985. Personal exposures, indoor-outdoor relationships, and breath levels of toxic air pollutants measured for 355 persons in New Jersey. Atmospheric Environ. 1967 19, 1651–1661.
- Wang, J., Xie, P., Xu, Y., Kettrup, A., Schramm, K.-W., 2004. Differing estrogen activities in the organic phase of air particulate matter collected during sunny and foggy weather in a Chinese city detected by a recombinant yeast bioassay. Atmos. Environ. 38, 6157–6166.
- Wang, X., Tian, J., 2004. Health Risks Related to Residential Exposure to Cadmium in Zhenhe County, China. Arch. Environ. Health Int. J. 59, 324–330.
- Wang, Y., Jiang, G., Lam, P.K.S., Li, A., 2007. Polybrominated diphenyl ether in the East Asian environment: a critical review. Environ. Int. 33, 963–973.
- Wang, Y., Luo, C.-L., Li, J., Yin, H., Li, X.-D., Zhang, G., 2011. Characterization and risk assessment of polychlorinated biphenyls in soils and vegetations near an electronic waste recycling site, South China. Chemosphere 85, 344–350.
- Watson, C.S., Alyea, R.A., Cunningham, K.A., Jeng, Y.-J., 2010. Estrogens of multiple classes and their role in mental health disease mechanisms. Int. J. Womens Health 2, 153.
- Wenger, D., Gerecke, A.C., Heeb, N.V., Schmid, P., Hueglin, C., Naegeli, H., Zenobi, R., others, 2009. In vitro estrogenicity of ambient particulate matter: contribution of hydroxylated polycyclic aromatic hydrocarbons. J Appl Toxicol 29, 223–232.
- Weschler, C.J., 2009. Changes in indoor pollutants since the 1950s. Atmos. Environ., Atmospheric Environment Fifty Years of Endeavour 43, 153–169.
- White, R., Jobling, S., Hoare, S.A., Sumpter, J.P., Parker, M.G., 1994. Environmentally persistent alkylphenolic compounds are estrogenic. Endocrinology 135, 175–182.
- WHO, 2010. WHO guidelines for indoor air quality.
- Wilson, V.S., Bobseine, K., Lambright, C.R., Gray, L.E., 2002. A novel cell line, MDA-kb2, that stably expresses an androgen-and glucocorticoid-responsive reporter for the detection of hormone receptor agonists and antagonists. Toxicol. Sci. 66, 69–81.
- Wilson, V.S., Cardon, M.C., Gray, L.E., Hartig, P.C., 2007. Competitive binding comparison of endocrine-disrupting compounds to recombinant androgen receptor from fathead minnow, rainbow trout, and human. Environ. Toxicol. Chem. 26, 1793–1802.
- Woodruff, T.J., Carlson, A., Schwartz, J.M., Giudice, L.C., 2008. Proceedings of the Summit on Environmental Challenges to Reproductive Health and Fertility: executive summary. Fertil. Steril. 89, e1–e20.
- Xie, Z., Ebinghaus, R., Lohmann, R., Heemken, O., Caba, A., Püttmann, W., 2007. Trace determination of the flame retardant tetrabromobisphenol A in the atmosphere by gas chromatography-mass spectrometry. Anal. Chim. Acta 584, 333–342.
- Xu, L.-C., Liu, L., Ren, X.-M., Zhang, M.-R., Cong, N., Xu, A.-Q., Shao, J.-H., 2008. Evaluation of androgen receptor transcriptional activities of some pesticides in vitro. Toxicology 243, 59– 65.
- Yao, Y., Tuduri, L., Harner, T., Blanchard, P., Waite, D., Poissant, L., Murphy, C., Belzer, W., Aulagnier, F., Li, Y.F., 2006. Spatial and temporal distribution of pesticide air concentrations in Canadian agricultural regions. Atmos. Environ. 40, 4339–4351.

- Ye, X., Tao, L.J., Needham, L.L., Calafat, A.M., 2008. Automated on-line column-switching HPLC– MS/MS method for measuring environmental phenols and parabens in serum. Talanta 76, 865–871.
- Ying, G.G., Williams, B., Kookana, R., 2002. Environmental fate of alkylphenols and alkylphenol ethoxylates—a review. Environ. Int. 28, 215–226.
- Zacharewski, T.R., Meek, M.D., Clemons, J.H., Wu, Z.F., Fielden, M.R., Matthews, J.B., 1998. Examination of the in Vitro and in Vivo Estrogenic Activities of Eight Commercial Phthalate Esters. Toxicol. Sci. 46, 282–293.
- Zhang, X., Diamond, M.L., Robson, M., Harrad, S., 2011. Sources, emissions, and fate of polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls indoors in Toronto, Canada. Environ. Sci. Technol. 45, 3268–3274.
- Zotou, A., Sakla, I., Tzanavaras, P.D., 2010. LC-determination of five paraben preservatives in saliva and toothpaste samples using UV detection and a short monolithic column. J. Pharm. Biomed. Anal. 53, 785–789.
- Zsarnovszky, A., Le, H.H., Wang, H.-S., Belcher, S.M., 2005. Ontogeny of Rapid Estrogen-Mediated Extracellular Signal-Regulated Kinase Signaling in the Rat Cerebellar Cortex: Potent Nongenomic Agonist and Endocrine Disrupting Activity of the Xenoestrogen Bisphenol A. Endocrinology 146, 5388–5396.

# Annexes

## Table des matières

Annexe 1. Propriétés physico-chimiques des contaminants étudiés
Annexe 2. Protocole de purification de la résine XAD-2
Annexe 3. Paramètres d'extraction ASE des composés étudiés à partir des matrices adsorbantes 191
Annexe 4. Quantité des étalons internes et seringues utilisés pour les analyses chromatographiques en spectrométrie de masse
Annexe 5. Schéma détaillé de la démarche EDA choisie
Annexe 6. Chromatogrammes de composés étudiés pour la mise au point du fractionnement 1 de
l'EDA en HPLC semi-préparative équipée d'un détecteur spectrométrie de masse avec une source APCI
Annexe 7. Chromatogrammes de composés étudiés pour la mise au point du fractionnement 2 de l'EDA en HPLC semi-préparative équipée d'un détecteur spectrométrie de masse avec une source APCI
Annexe 8. Conditions analytiques communes d'analyse en LC/MS/MS 207
Annexe 9. Paramètres de spectrométrie de masse pour l'analyse en LC/MS/MS des parabènes, du TBBPA, du triclosan et de l'HBCD
Annexe 10. Paramètres de spectrométrie de masse pour l'analyse en LC/MS/MS du BPA et des alkylphénols
Annexe 11. Paramètres de spectrométrie de masse pour l'analyse en LC/MS/MS des alkylphénols éthoxylés
Annexe 12. Paramètres chromatographiques et de spectrométrie de masse pour l'analyse en GC/MS des muscs synthétiques
Annexe 13. Paramètres analytiques et de spectrométrie de masse pour l'analyse en GC/MS des phtalates et de la cyperméthrine
Annexe 14. Paramètres analytiques et de spectrométrie de masse pour l'analyse en GC/MS des hydrocarbures aromatiques polycycliques
Annexe 15. Paramètres analytiques et de spectrométrie de masse pour l'analyse en GC/MS/MS des PCB et du lindane
Annexe 16. Paramètres analytiques et de spectrométrie de masse pour l'analyse en GC/MS/MS des PBDE

Annexe 17. Concentrations (en ng.m <sup>-3</sup> ) en composés étudiés dans le bureau en fonction de la vitesse de prélèvement
Annexe 18. Distribution (en %) des composés prélevés dans le bureau entre le filtre QMA et les deux
cartouches en série A1 et A2 de résine XAD-2
Annexe 19. Conditions de dopage des matrices d'adsorption par les composés étudiés pour
l'évaluation des performances et des incertitudes de l'analyse
Annexe 20. Limites de détection et de quantification (en pg.m <sup>-3</sup> ) des composés étudiés pour chaque
phase atmosphérique
Annexe 21. Taux de recouvrement (en %) des composés étudiés par matrice adsorbante 229
Annexe 22. Incertitude d'analyse pour chaque composé étudié suivant un plan d'expérience emboité
complet
Annexe 23. Conditions de prélèvement de l'air (intérieur et extérieur) pour les périodes estivale et
hivernale
Annexe 24. Concentrations des composés étudiés dans les phases gazeuse et particulaire collectées en
intérieur et extérieur en été 2013
Annexe 25. Concentrations des composés étudiés dans les phases gazeuse et particulaire collectées en
intérieur et extérieur en hiver 2013-2014
Annexe 26. Exemples de chromatogrammes obtenus lors de l'analyse des extraits d'air
Annexe 27. Calcul des apports quotidiens en contaminants par inhalation
Annexe 28. Concentrations en composés étudiés dans les quatre mélanges à façon préparés selon la
composition de l'air de la crèche en été et en hiver (ng.m <sup>-3</sup> )
Annexe 29. Conditions de prélèvement de l'air de la crèche pour l'EDA 253
Annexe 30. Concentrations (ng.m <sup>-3</sup> ) des contaminants étudiés dans la crèche pour les six prélèvements
successifs
Annexe 31. Publication des résultats obtenus pour le développement et la validation des méthodes
d'analyses chimiques (Talanta)
Annexe 32. Valorisation scientifique de la recherche

Composés	Masse molaire (g.mol <sup>-1</sup> ) [Réf.]	Solubilité dans l'eau (mg.L <sup>-1</sup> ) [Réf.]	Log Kow	Pression de vapeur à 25°C (Pa) [Réf.]
DMP	194.2 [1]	4200 [1]	1.60 [1]	2.67.10 <sup>-1</sup> [8]
DEP	222.2 [1]	1100 [1]	2.47 [1]	$1.33.10^{-1}$ [8]
DiBP	278.4 [1]	6.2 [1]	4.11 [1]	7.73.10 <sup>-2</sup> [8]
DnBP	278.4 [1]	11.2 [1]	4.50 [1]	3.60.10 <sup>-3</sup> [8]
BBP	312.4 [1]	2.7 [1]	4.73 [1]	$6.67.10^{-4}$ [8]
DEHP	390.6 [1]	0.003 [1]	7.60 [1]	$1.33.10^{-5}$ [8]
DnOP	390.6 [1]	5.10 <sup>-4</sup> [1]	8.10 [1]	$1.33.10^{-5}$ [8]
DiNP	418.6 [1]	0.2 [1]	9.37 [1]	$6.67.10^{-5}$ [8]
DiDP	446.7 [1]	0.28 [1]	10.36 [1]	7.04.10 <sup>-5</sup> [9]
Galaxolide	258.4 [1]	1.25 [1]	5.90 [1]	7.27.10 <sup>-2</sup> [1]
Tonalide	258.4 [1]	1.75 [1]	5.70 [1]	6.83.10 <sup>-2</sup> [1]
Octylphénol	206.3 [1]	12.6 [1]	4.12 [6]	$1.87.10^{-1}$ [10]
Nonvlphénol	220.4 [1]	5.43 [1]	5.71 [1]	$1.09.10^{-1}$ [1]
OP1EO	250.0 [2]	80 [2]	4 10 [2]	1,0,110 [1]
OP2EO	294,0 [2]	13.2 [2]	4 00 [2]	1, 13.10 [11] $1, 22, 10^{-3}$ [12]
NP1EO	264.0 [2]	3 02 [2]	4 17 [2]	$3,20,10^{-3}$ [13]
NP2EO	308.0 [2]	3 38 [2]	4 21 [2]	$2.97 \ 10^{-6} \ [14]$
BPA	228 3 [1]	120-300 [1]	3 32 [1]	5 33 10 <sup>-6</sup> [1]
TBBPA	543.8 [1]	1 26 [1]	5 90 [1]	$2,35,10^{-9}$ [15]
Méthyl-P	152,1 [1]	2500 [1]	1 96 [1]	$3 16 10^{-2}$ [1]
Ethyl-P	166 1 [1]	885 [1]	2.47 [1]	$1.24 \ 10^{-2} \ [1]$
Propyl-P	180,1 [1]	500 [1]	3 04 [1]	$7,40,10^{-2}$ [1]
Butyl-P	194 1 [1]	207 [1]	3 57 [1]	$2.48 \ 10^{-2} \ [1]$
Acénaphtylène	152.2 [1]	3 93 [3]	4 07 [1]	$8 20 10^{-1}$ [16]
Acénaphtène	154.2 [1]	6 14 [3]	3.92 [1]	$2,80,10^{-1}$ [17]
Fluorène	166 2 [1]	1 90 [3]	4 21 [1]	2,00.10 <sup>-2</sup> [18]
Phénanthrène	178.2 [1]	1,50 [3]	4 46 [1]	$1.61 \ 10^{-2} \ [1]$
Anthracène	178,2 [1]	0.075 [3]	4 45 [1]	8 75 10 <sup>-4</sup> [1]
Fluoranthène	202.3 [1]	0.265 [3]	5 16 [1]	$1,23,10^{-3}$ [1]
Pyrène	202,3 [1]	0.175 [3]	4.88 [1]	$6.00.10^{-4}$ [1]
Benzo(a)anthracène	228.3 [1]	0.010 [3]	5.79 [1]	$2.80.10^{-5}$ [17]
Chrysène	228,3 [1]	0.006 [3]	5.73 [1]	8.31.10 <sup>-7</sup> [1]
Benzo(b)fluoranthène	252.3 [1]	$1.5.10^{-3}$ [3]	6.60 [1]	1.07.10 <sup>-5</sup> [19]
Benzo(k)fluoranthène	252.3 [1]	8.10 <sup>-4</sup> [3]	6.84 [1]	5.20.10 <sup>-8</sup> [16]
Benzo(a)pyrène	252.3 [1]	0.0043 [3]	6.13 [1]	$7.00.10^{-7}$ [16]
Indéno(c.d)pyrène	276.3 [1]	1.9.10 <sup>-4</sup> [3]	6.65 [1]	1.73.10 <sup>-8</sup> [1]
Dibenzo(a.h)anthracène	278.3 [1]	6.10 <sup>-4</sup> [3]	6.75 [1]	3.71.10 <sup>-10</sup> [16]
Benzo(g,h,i)pérylène	276,3 [1]	2,6.10 <sup>-4</sup> [3]	6,63 [1]	1.33.10 <sup>-8</sup> [1]
Cyperméthrine	416,3 [1]	0,004 [1]	6,60 [1]	3.33.10 <sup>-7</sup> [20]
Lindane	290.8 [1]	7.3 [1]	3.72 [1]	5.60.10 <sup>-3</sup> [1]
HCB	284,8 [1]	4,7.10 <sup>-3</sup> [1]	5,73 [1]	2,29.10 <sup>-3</sup> [1]
PeCB	250,3 [1]	0,831 [1]	5,18 [1]	$2,67.10^{-1}$ [1]
PCB 28	257,4 [3]	0,085 [3]	5,67 [7]	$2,60.10^{-2}$ [1]
PCB 52	291,8 [3]	0,046 [3]	5,84 [7]	1,13.10 <sup>-3</sup> [1]
PCB 77	292,0 [3]	0,175 [3]	6,36 [7]	2,19.10 <sup>-3</sup> [1]
PCB 81	292,0 [3]	3,1.10 <sup>-3</sup> [3]	6,36 [7]	1,65.10 <sup>-3</sup> [21]
PCB 101	326,4 [3]	0,031 [3]	6,38 [7]	3,36.10 <sup>-3</sup> [1]
PCB 105	326,4 [3]	2,06.10 <sup>-3</sup> [3]	6,65 [7]	8,71.10 <sup>-4</sup> [1]
PCB 110	326,4 [3]	0,0288 [3]	6,48 [7]	2,28.10 <sup>-3</sup> [22]
PCB 114	326,4 [3]	2,63.10 <sup>-3</sup> [3]	6,65 [7]	7,29.10 <sup>-4</sup> [1]

# Annexe 1. Propriétés physico-chimiques des contaminants étudiés

Germania	Masse molaire	Solubilité dans l'eau	Log Kow	Pression de vapeur
Composes	(g.mol <sup>-1</sup> ) [Réf.]	(mg.L <sup>-1</sup> ) [Réf.]	[Réf.]	à 25°C (Pa) [Réf.]
PCB 118	326,4 [3]	0,0153 [3]	6,74 [7]	1,20.10 <sup>-3</sup> [1]
PCB 123	326,4 [3]	9.10 <sup>-4</sup> [3]	6,74 [7]	9,01.10 <sup>-4</sup> [22]
PCB 126	326,4 [3]	1,03.10 <sup>-3</sup> [3]	6,89 [7]	4,94.10 <sup>-4</sup> [22]
PCB 138	360,9 [3]	7,29.10 <sup>-3</sup> [3]	6,83 [7]	5,11.10 <sup>-4</sup> [22]
PCB 153	360,9 [3]	8,8.10 <sup>-3</sup> [3]	6,92 [7]	4,57.10 <sup>-4</sup> [1]
PCB 156	360,9 [3]	5,33.10 <sup>-3</sup> [3]	7,18 [7]	7,33.10 <sup>-4</sup> [21]
PCB 157	360,9 [3]	3,6.10 <sup>-4</sup> [3]	7,18 [7]	1,39.10 <sup>-4</sup> [21]
PCB 167	360,9 [3]	1,07.10 <sup>-3</sup> [3]	7,27 [7]	1,88.10 <sup>-4</sup> [21]
PCB 169	360,9 [3]	1,3.10 <sup>-4</sup> [3]	7,42 [7]	5,36.10 <sup>-5</sup> [21]
PCB 180	395,3 [3]	3,85.10 <sup>-3</sup> [3]	7,36 [7]	1,30.10 <sup>-4</sup> [22]
PCB 189	395,3 [3]	6,3.10 <sup>-5</sup> [3]	7,71 [7]	1,44.10 <sup>-4</sup> [3]
PBDE 28	406,9 [4]	0,07 [5]	5,94 [5]	2,19.10 <sup>-3</sup> [23]
PBDE 47	485,8 [4]	0,001 [5]	6,81 [5]	2,51.10 <sup>-4</sup> [24]
PBDE 99	564,7 [4]	0,009 [5]	7,32 [5]	4,67.10 <sup>-5</sup> [25]
<b>PBDE</b> 100	564,7 [4]	0,04 [5]	7,24 [5]	2,87.10 <sup>-5</sup> [23]
<b>PBDE 153</b>	643,6 [4]	0,001 [5]	7,90 [5]	2,09.10 <sup>-6</sup> [23]
PBDE 154	643,6 [4]	0,001 [5]	7,82 [5]	3,80.10 <sup>-6</sup> [23]
HBCD	641,7 [1]	3,4.10 <sup>-3</sup> [1]	5,63 [1]	6,29.10 <sup>-4</sup> [1]
Triclosan	289,5 [1]	10 [1]	4,76 [1]	6,13.10 <sup>-4</sup> [1]

[1] TOXNET database http://toxnet.nlm.nih.gov/ (consulté le 30.10.15).

- [2] G.G. Ying, B. Williams, R. Kookana, Environmental fate of alkylphenols and alkylphenol ethoxylates—a review, Environ. Int. 28 (2002) 215–226.
- [3] D. Mackay, W.-Y. Shiu, K.-C. Ma, S.C. Lee, Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals, Second Edition, CRC Press, 2006.
- [5] EPA, An Exposure Assessment of Polybrominated Diphenyl Ethers, National Center for Environmental Assessment, Washington, DC, 2010.
- [4] http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov
- [6] Environment Agency, Environmental Risk Evaluation Report: 4-tert-Octylphenol, 2005.
- [7] D.W. Hawker, D.W. Connell, Octanol-water partition coefficients of polychlorinated biphenyl congeners, Environ. Sci. Technol. 22 (1988) 382–387.
- [8] C.A. Stales, D.R. Peterson, T.F. Parkerton, W.J. Adams, The environmental fate of phthalate esters: A literature review, Chemosphere. 35 (1997) 667–749.
- [9] Diisodecyl Phthalate; MSDS [Online]; Megaloid Laboratories Limited; Oakville, ON, Apr, 2013. http://megaloid.ca/MSDS/Diisodecyl%20Phthalate.pdf (consulté le 30.10.15).
- [10] Ministry of the Environment (Government of Japan). Profiles of the Initial Environmental Risk Assessment of Chemicals. https://www.env.go.jp/en/chemi/chemicals/profile\_erac/profile7/pf2-02.pdf (consulté le 30.10.15).
- [11] The good Scents Company Information System. http://www.thegoodscentscompany.com/episys/ep1301681.html (consulté le 30.10.15).
- [12] European Chemicals Agency. Support document for identification of 4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol, ethoxylates.
- [13] Hansen, A.; Lassen, P. Screening of phenolic substances in the Nordic environments.; National Environmental Research Institute, Aarhus University, Denmark., 2008; p. 27.
- [14] Guidechem. Polyethylene glycol mono-4-nonylphenyl ether. http://www.guidechem.com/reference/dic-436090.html (consulté le 30.10.15).

- [15] EPA. Data summary and test plan for phenol, 4,4'-isopropylidenbis[2,6-dibromo-(tetrabromobisphenol A, TBBPA).; 2001; p. 2.
- [16] Finlayson-Pitts, B. J.; Pitts Jr., J. N. In Chemistry of the Upper and Lower Atmosphere; Pitts, B. J. F.-P. N., Ed.; Academic Press: San Diego, 2000; pp. 436–546.
- [17] International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human : Volume 92; 2010; pp. 774–814.
- [18] ChemSpider. Fluorene http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.6592.html (consulté le 30.10.15).
- [19] GSI Chemical Database. Benzo-b-fluoranthene http://www.gsi-net.com/en/publications/gsichemical-database/single/50.html (consulté le 30.10.15).
- [20] Laskowski, D. A. In Reviews of Environmental Contamination and Toxicology; Ware, D. G. W., Ed.; Reviews of Environmental Contamination and Toxicology; Springer New York, 2002; pp. 49–170.
- [21] Burkhard, L. P.; Armstrong, D. E.; Andren, A. W. Environ. Sci. Technol. 19 (1985) 590–596.
- [22] Nordic Institue of Sustainable Products and Environmental Chemistry and Toxicology. Health risks of PCB in the indoor climate in Denmark background for setting recommended action levels.; 2013; p. 22.
- [23] Tittlemier, S. A.; Halldorson, T.; Stern, G. A.; Tomy, G. T. Environ. Toxicol. Chem. 21 (2002) 1804–1810.
- [24] EPA. Toxicological review of 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (BDE-47); 2008; p. 4.
- [25] PubChem database. Pentabromodiphenyl ether http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov//compound/36159?from=summary#x27 (consulté le 30.10.15).

## Annexe 2. Protocole de purification de la résine XAD-2

La purification de la résine XAD-2 est réalisée par ASE. La résine est déposée dans des cellules en acier inoxydable de 100 mL avec un filtre en cellulose. Trois séquences de lavage sont effectuées successivement avec les paramètres suivants :

- <u>Lavage 1</u> :

Solvant	MeOH
Température four	100 °C
Durée cycle statique	5 min
Nombre de cycles statiques	5
Volume de rinçage	100 %
Temps de purge	120 s

- <u>Lavage 2</u>:

Solvant	Acétone
Température four	100 °C
Durée cycle statique	5 min
Nombre de cycles statiques	5
Volume de rinçage	100 %
Temps de purge	120 s

#### - Lavage 3 :

Solvant	Hexane/DCM 50/50 (v/v)
Température four	100 °C
Durée cycle statique	5 min
Nombre de cycles statiques	3
Volume de rinçage	100 %
Temps de purge	120 s

# Annexe 3. Paramètres d'extraction ASE des composés étudiés à partir des matrices adsorbantes

Les composés sont extraits de la résine XAD-2 et du filtre QMA respectivement dans des cellules de 34 mL et de 5 mL. Le bas de la cellule contient un filtre en fibre de verre, car des tests de blancs ont montré une contamination en nonylphénol lors de l'utilisation d'un filtre en cellulose.

Les paramètres de l'extraction par l'ASE 350 (Thermo-Ficher, Villebon-sur-Yvette) sont les suivants :

Solvant	DCM/MeOH 2/1 (v/v)
Température four	100 °C
Durée cycle statique	5 min
Nombre de cycles statiques	3
Volume de rinçage	100 %
Temps de purge	120 s

Entre chaque étape d'extraction, une étape de rinçage a été ajoutée : trois cycles de 5 mL de DCM/MeOH 2/1 (v/v).

# Annexe 4. Quantité des étalons internes et seringues utilisés pour les analyses chromatographiques en spectrométrie de masse

Etalons internes	Quantités dopantes (ng)
DEP d4	2000
DEHP d4	2000
Musc xylène d15	100
13C Octylphénol	50
13C Diméthyl heptyl phénol	50
13C Octylphénol monoéthoxylé	50
13C Diméthyl heptyl phénol monoéthoxylé	50
Bisphénol A d16	1150
TBBPA 13C	50
13C Méthyl-P	25
13C Ethyl-P	25
13C Propyl-P	25
Phénanthrène d10	33,3
Pyrène d10	33,3
Benzo(a)anthracène d12	33,3
13C Cyperméthrine	100
Lindane d6	10
PCB 30	10
PCB 107	10
13C PBDE 47	4,94
13C PBDE 153	4,94
PBDE 181	4,94
13C PBDE 209	18,52
13C HBCD	25
13C Triclosan	25

Etalons seringues	Quantités dopantes (ng)
DMP d4	1000
DnOP d4 pour analyse cyperméthrine	100
DnOP d4 pour analyse phtalates	1000
Benzofluoranthène d12	50
Octylphénol d2	50
Octylphénol monoéthoxylé d2	50
Octylphénol diéthoxylé d2	50
Bisphénol A d8 pour analyse TBBPA	50
Bisphénol A d8 pour analyse Bisphénol A	500
13C Butyl Parabène	20
Fluorène d10	20
Fluoranthène d10	20
Dibenzo(a,h)anthracène d14	20
13C PCB 194	15
CB 209	5,4
BB 209	5,4
α-HBCD d18	20

.



# Annexe 5. Schéma détaillé de la démarche EDA choisie

Annexe 6. Chromatogrammes de composés étudiés pour la mise au point du fractionnement 1 de l'EDA en HPLC semi-préparative équipée d'un détecteur spectrométrie de masse avec une source APCI











198


# Annexe 7. Chromatogrammes de composés étudiés pour la mise au point du fractionnement 2 de l'EDA en HPLC semi-préparative équipée d'un détecteur spectrométrie de masse avec une source APCI



#### Fraction 1 issue du fractionnement 1





#### Fraction 2 issue du fractionnement 1







Fraction 3 issue du fractionnement 1





## Annexe 8. Conditions analytiques communes d'analyse en LC/MS/MS

Les paramètres suivants sont communs à toutes les analyses en LC/MS/MS :

Type d'analyse	Appareillage	Injecteur	Colonne	Débit phase mobile
LC/MS/MS ESI	Agilent LC Serie (SL serie 1200) triple quad (G6410 BA)	Standard : 10 µL	Zorbax Eclipse XDB-C18 (4,6 X 50 mm ; 1,8 μm ; Agilent, Massy, France). Chauffée à 50°C.	0,5 mL.min <sup>-1</sup>

Pour chaque analyse, le gradient de phase mobile est identique. Il est présenté dans le tableau suivant. Cependant, pour l'analyse du BPA, des Alkylphénols et des APEO, 5 mMol de NH<sub>4</sub>OH ont été ajoutés à chaque solvant composant la phase mobile.

Temps (min)	MeOH (%)	Eau (%)
0	40	60
10	100	0
14	40	60
17	40	60

### Annexe 9. Paramètres de spectrométrie de masse pour l'analyse en LC/MS/MS des parabènes, du TBBPA, du triclosan et de l'HBCD

Les paramètres choisis pour la source sont les suivants :

Polarité	Négative
Gaz nébuliseur	Azote
Température gaz nébuliseur	350 °C
Débit gaz nébuliseur	660 L.h <sup>-1</sup>
Voltage capillaire	4000 V
Gaz de collision	Azote

Les paramètres de spectrométrie de masse sont les suivants :

Composés	Etalon interne	Etalon seringue	Fragmenteur	Transition qua	ntification	Transition qu	alification	Ratio des ions	Tr (min)
				m/z	Ecol (eV)	m/z	Ecol (eV)	qualification, qualitation	(
Méthyl-P	13C Méthyl-P	-	80	151,1 -> 92,0	18	151,1 -> 136,0	6	40	2,80
Ethyl-P	13C Ethyl-P	-	110	165,1 -> 92,0	18	165,1 -> 137,0	10	56	3,90
Propyl-P	13C Propyl-P	-	110	179,2 -> 92,0	18	179,2 -> 136,0	10	50	4,40
Butyl-P	13C Propyl-P	-	110	193,2 -> 92,0	18	193,2 -> 136,0	10	52	6,30
Triclosan	13C Triclosan	-	80	288,5 -> 34,9	6	288,5 -> 37,1	6	49	9,00
TBBPA	13C TBBPA	-	110	542,9 -> 78,9	62	542,9 -> 81,0	62	104	9,10
HBCD	13C HBCD	-	80	640,7 -> 78,5	14	640,7 -> 81,1	34	112	11,10
13C Méthyl-P	-	13C Butyl-P	80	157,1 -> 98,0	18	157,1 -> 142,0	10	34	2,80
13C Ethyl-P	-	13C Butyl-P	110	171,1 -> 98,0	18	171,1 -> 143,0	6	50	3,90
13C Propyl-P	-	13C Butyl-P	110	185,2 -> 98,0	18	185,2 -> 142,0	6	37	5,08
13C Triclosan	-	13C Butyl-P	80	300,4 -> 35,0	6	300,4 -> 37,0	6	45	9,00
13C TBBPA	-	BPA d8	110	554,9 -> 78,8	54	554,9 -> 81,0	65	131	9,10
13C HBCD	-	α-HBCD d18	80	652,6 -> 78,9	10	652,6 -> 80,9	10	95	11,10
13C Butyl-P	-	-	110	199,2 -> 98	22	199,2 -> 142	10	37	6,56
BPA d8	-	-	110	235,3 -> 220,1	14	235,3 -> 137,1	22	52	5,70
a-HBCD d18	-	-	80	658,8 -> 81	14	658,8 -> 79	18	94	10,84

Ecol : Énergie de collision ; Tr : Temps de rétention

### Annexe 10. Paramètres de spectrométrie de masse pour l'analyse en LC/MS/MS du BPA et des alkylphénols

Les paramètres choisis pour la source sont les suivants :

Polarité	Négative
Gaz nébuliseur	Azote
Température gaz nébuliseur	350 °C
Débit gaz nébuliseur	660 L.h <sup>-1</sup>
Voltage capillaire	4000 V
Gaz de collision	Azote

Les paramètres de spectrométrie de masse sont les suivants :

Composés	Etalon intorna	Etalon Etalon Transition Transition		Transition qua	ification	Ratio des ions	Tr	
Composes	Etaion interne	seringue	m/z	Ecol (eV)	m/z	Ecol (eV)	quantication/quantificatio n	(min)
4-t-Octylphénol	13C Octylphénol	-	205,3 -> 133,0	22	205,3 -> 117,1	65	10	9,700
Nonylphénol	13C Diméthyl heptyl phénol	-	219,3 -> 133,0	30	219,3 -> 117,2	62	13	10,279
Bisphénol A	Bisphénol A d16	-	227,3 -> 212,0	14	227,3 -> 133,0	22	48	5,500
13C Octylphénol	-	Octylphénol d2	211,3 -> 139,1	22	211,3 -> 122,9	65	10	9,700
13C Diméthyl heptyl phénol	-	Octylphénol d2	225,3 -> 139,0	30	225,3 -> 123,0	58	11	10,500
Bisphénol A d16	-	Bisphénol A d8	241,3 -> 223,1	14	241,3 -> 142,1	22	49	5,500
Bisphénol A d8	-	-	235,3 -> 220,1	14	235,3 -> 137,1	22	49	5,700
Octylphénol d2	-	-	207,3 -> 135,0	22	207,3 -> 118,9	62	9	9,600

Ecol : Énergie de collision ; Tr : Temps de rétention

### Annexe 11. Paramètres de spectrométrie de masse pour l'analyse en LC/MS/MS des alkylphénols éthoxylés

Les paramètres choisis pour la source sont les suivants :

Polarité	Positive
Gaz nébuliseur	Azote
Température gaz nébuliseur	350 °C
Débit gaz nébuliseur	660 L.h <sup>-1</sup>
Voltage capillaire	4000 V
Gaz de collision	Azote

Les paramètres de spectrométrie de masse pour l'analyse sont présentés dans le tableau suivant :

	Composés	Etalon intonno		Transition qua	ntification	Transition qua	alification	Ratio des ions	Tr
,	Composes	Etaion interne	Etaion seringue	m/z	Ecol (eV)	m/z	Ecol (eV)	qualification/quantification	(min)
	NP1EO	13C Diméthyl heptyl phénol monoéthoxylé	-	282,4 -> 127,1	2	282,4 -> 71,0	6	62	10,500
	NP2EO	13C Diméthyl heptyl phénol monoéthoxylé	-	326,5 -> 183,0	6	326,5 -> 121,0	18	24	10,500
	OP1EO	13 C OP1EO	-	268,4 -> 57,1	10	268,4 -> 113,1	6	54	9,850
	OP2EO	13 C OP1EO	-	312,5 -> 183,0	6	312,5 -> 57,1	26	47	10,000
	13C Diméthyl heptyl phénol monoéthoxylé	-	OP2EO d2	288,4 -> 127,1	2	288,4 -> 71,0	10	65	10,454
	13 C OP1EO	-	OP2EO d2	274,4 -> 57,0	6	274,4 -> 113,0	6	62	9,876
	OP2EO d2	-	-	270,4 -> 113,0	2	270,4 -> 57,0	2	37	9,900
	OP1EO d2	-	-	314,5 -> 185,0	6	314,5 -> 57,0	26	85	9,950

Ecol : Énergie de collision ; Tr : Temps de rétention

### Annexe 12. Paramètres chromatographiques et de spectrométrie de masse pour l'analyse en GC/MS des muscs synthétiques

Type d'analyse	GC/MS EI
Appareillage	Agilent GC (7890)-MS (5975)
Injecteur	Splitless
Température injecteur	290°C
Volume injecté	1 μL
C-Laure	ZB-5MS (30 m, 250-µm ID, 0.25-µm épaisseur de film (Phenomenex, France)
Colonne	Avec une pré-colonne de silice désactivée (1 m ; 0,25 mm ID de Restek, France)
Gaz vecteur	Hélium
Débit gaz vecteur	1 mL.min <sup>-1</sup>

Les caractéristiques chromatographiques sont les suivantes :

Le programme de température du four est le suivant :

Température (°C)	Gradient de température (°C/min)	Temps de maintien de la température (min)
90	-	2
180	10	5
300	30	7

Les paramètres de spectrométrie de masse sont les suivants :

Composés	Etalon interne	Etalon seringue	Ion précurseur (m/z)	Ion fils (m/z)	Ratio des ions fils/précurseur	Tr (min)
Galaxolide	Musc xylène d15	-	243,0	258,0 / 213,0	21	16,950
Tonalide	Musc xylène d15	-	243,0	201,0 / 258,0	15	17,050
Musc xylène d15	-	Benzofluoranthène d12	294,0	312,0	9	16,720
Benzofluoranthène d12	-	-	264,0	132,0	19	23,000

### Annexe 13. Paramètres analytiques et de spectrométrie de masse pour l'analyse en GC/MS des phtalates et de la cyperméthrine

Type d'analyse	GC/MS EI
Appareillage	Agilent GC (7890)-MS (5975)
Injecteur	Splitless
Température injecteur	290°C
Volume injecté	1 µL
Colonno	ZB-5MS (30 m, 250-µm ID, 0.25-µm épaisseur de film (Phenomenex, France)
Colonne	Avec une pré-colonne de silice désactivée (1 m ; 0,25 mm ID de Restek, France)
Gaz vecteur	Hélium
Débit gaz vecteur	1 mL.min <sup>-1</sup>
Température source	230 °C
Température interface	200 °C
Température quadripôles	150 °C

Les caractéristiques chromatographiques et de masse sont les suivants :

Le programme de température du four est le suivant :

Température (°C)	Gradient de température (°C/min)	Temps de maintien de la température (min)
50	-	1
280	30	0
310	15	4

Les paramètres de spectrométrie de masse pour l'analyse des phtalates sont les suivants :

Composés	<b>Etalon</b> interne	Etalon seringue	Ion précurseur (m/z)	Ion fils (m/z)	Ratio des ions fils/précurseur	Tr (min)
DMP	DEP d4	-	163,0	194,0	8	6,656
DEP	DEP d4	-	149,0	177,0	25	7,242
DiBP	DEP d4	-	149,0	104,0	9	8,258
DnBP	DEP d4	-	149,0	223,0	5	8,600
BBP	DEHP d4	-	149,0	104,0	16	9,924
DEHP	DEHP d4	-	149,0	279,0	10	10,489
DnOP	DEHP d4	-	149,0	279,0	8	11,224
DiNP	DEHP d4	-	293,0	149,0	1400	11,741
DiDP	DEHP d4	-	307,0	-	-	12,121
DEHP d4	-	DnOP d4	153,0	171,0	17	10,550
DEP d4	-	DMP d4	153,0	181,0	24	7,300
DMP d4	-	-	167,1	198,1	7	6,62
DnOP d4	-	-	153,1	283,2	4	11,08

Les paramètres de spectrométrie de masse pour l'analyse de la cyperméthrine sont les suivants :

Composés	Etalon interne	Etalon seringue	Ion précurseur (m/z)	Ion fils (m/z)	Ratio des ions fils/précurseu r	Tr (min)
Cyperméthrine	13C Cyperméthrine	-	181,0	163,0	117	11,519
13C Cyperméthrine	-	DnOP d4	189,0	163,0	24	11,050
DnOP d4	-	-	153,1	283,2	4	11,180

### Annexe 14. Paramètres analytiques et de spectrométrie de masse pour l'analyse en GC/MS des hydrocarbures aromatiques polycycliques

Type d'analyse	GC/MS EI				
Appareillage	Agilent GC (7890)-MS (5975)				
Injecteur	Pulsed Splitless				
Température injecteur	280°C				
Volume injecté	1 μL				
Calanna	ZB-5MS (30 m, 250-µm ID, 0.25-µm épaisseur de film (Phenomenex, France)				
Colonne	Avec une pré-colonne de silice désactivée (1 m ; 0,25 mm ID de Restek, France)				
Gaz vecteur	Hélium				
Débit gaz vecteur	1 mL.min <sup>-1</sup>				
Température source	230 °C				
Température interface	250 °C				
Température quadripôles	150 °C				

Les caractéristiques chromatographiques et de masse sont les suivants :

Le programme de température du four est le suivant :

Température (°C)	Gradient de température (°C/min)	Temps de maintien de la température (min)
90	-	1
160	10	0
240	5	10
300	4	2

Composés	Etalon interne	Etalon seringue	Ion précurse ur (m/z)	Ion fils (m/z)	Ratio des ions fils/précurse ur	Tr (min)
Acénaphtylène	Phénanthrène d10	-	152,0	151,0	19	9,400
Acénaphtène	Phénanthrène d10	-	153,0	154,0	97	9,800
Fluorène	Phénanthrène d10	-	166,0	165,0	90	11,50 0
Phénanthrène	Phénanthrène d10	-	178,0	179,0	15	14,60 0
Anthracène	Phénanthrène d10	-	178,0	179,0	15	15,00 0
Fluoranthène	Pyrène d10	-	202,0	200,0	20	19,70 0
Pyrène	Pyrène d10	-	202,0	200,0	20	20,00 0
Benzo(a)anthracène	Benzo(a)anthracène d12	-	228,0	226,0	25	26,35 0
Chrysène	Benzo(a)anthracène d12	-	228,0	226,0	27	26,60 0
Benzo(b)fluoranthène	Benzo(a)anthracène d12	-	252,0	253,0	22	35,11 0
Benzo(k)fluoranthène	Benzo(a)anthracène d12	-	252,0	253,0	22	35,50 0
Benzo(a)pyrène	Benzo(a)anthracène d12	-	252,0	253,0	23	37,80 0
Indéno(c,d)pyrène	Benzo(a)anthracène d12	-	276,0	274,0	18	45,40 0
Dibenzo(a,h)anthracène	Benzo(a)anthracène d12	-	278,0	276,0	30	45,70 0
Benzo(g,h,i)pérylène	Benzo(a)anthracène d12	-	276,0	274,0	20	46,60 0
Phénanthrène d10	-	Fluorène d10	188,0	189,0	15	14,65 0
Pyrène d10	-	Fluoranthène d10	212,0	213,0	17	20,51 0
Benzo(a)anthracène d12	-	Dibenzo(a,h)anthracène d14	240,0	236,0	21	26,30 0
Fluorène d10	-	-	176,0	146,1	9	11,35
Fluoranthène d10	-	-	212,0	106,1	12	20,00
Dibenzo(a,h)anthracène d14	-	-	292,0	146,1	17	46,50

Les paramètres de spectrométrie de masse sont les suivants :

## Annexe 15. Paramètres analytiques et de spectrométrie de masse pour l'analyse en GC/MS/MS des PCB et du lindane

Type d'analyse	GC/MS/MS EI				
Appareillage	GC (7890) triple Quad (7000A)				
Injecteur	Pulsed Splitless				
Température injecteur	280°C				
Volume injecté	1 μL				
Calarma	HT8 (50 m, 250-µm ID, 0,25 µm épaisseur de film; SGE)				
Cololline	Avec une pré-colonne de silice désactivée (1 m ; 0,25 mm ID de Restek, France)				
Gaz vecteur	Hélium				
Pression gaz vecteur	40 psi				
Pression gaz vecteur Température source	40 psi 300 °C				
Pression gaz vecteur Température source Température interface	40 psi 300 °C 250 °C				

Les caractéristiques chromatographiques et de masse sont les suivantes :

Le programme de température du four est le suivant :

Température (°C)	Gradient de température (°C/min)	Temps de maintien de la température (min)
80	-	2
170	30	0
300	3	3

Composés	Etalon intorna	Etalon coringuo	Transition quantification		Transition qualification		Dwell time	Ratio des ions	Tr (min)
Composes	Etaion interne	Etaion seringue	m/z	Ecol (eV)	m/z	Ecol (eV)	(ms)	qualification/quantification	11 (11111)
PeCB	PCB 30	-	250,0 -> 215,0	25	250,0 -> 142,0	40	50	72	14,00
HCB	PCB 30	-	249,0 -> 214,0	13	284,0 -> 249,0	18	50	165	19,10
Lindane	Lindane d6	-	216,8 -> 180,8	10	180,8 -> 145,0	20	30	130	20,70
PCB 28	PCB 30	-	256,0 -> 186,0	25	256,0 -> 151,0	25	50	2	23,50
PCB 52	PCB 30	-	292,0 -> 222,0	27	292,0 -> 220,0	27	25	93	25,20
PCB 101	PCB 30	-	326,0 -> 256,0	27	326,0 -> 254,0	27	25	72	31,00
PCB 110	PCB 30	-	326,0 -> 256,0	27	326,0 -> 254,0	27	25	73	33,70
PCB 77	PCB 30	-	292,0 -> 222,0	27	292,0 -> 220,0	27	25	96	33,80
PCB 81	PCB 30	-	292,0 -> 222,0	27	292,0 -> 220,0	27	25	96	34,70
PCB 123	PCB 107	-	326,0 -> 256,0	27	326,0 -> 254,0	27	25	73	35,70
PCB 118	PCB 107	-	326,0 -> 256,0	27	326,0 -> 254,0	27	25	73	35,90
PCB 114	PCB 107	-	326,0 -> 256,0	27	326,0 -> 254,0	27	25	72	36,60
PCB 153	PCB 107	-	360,0 -> 290,0	27	360,0 -> 325,0	12	25	38	36,90
PCB 105	PCB 107	-	326,0 -> 256,0	27	326,0 -> 254,0	27	25	73	38,00
PCB 138	PCB 107	-	360,0 -> 290,0	27	360,0 -> 325,0	12	25	56	39,00
PCB 126	PCB 107	-	326,0 -> 256,0	27	326,0 -> 254,0	27	25	73	40,40
PCB 167	PCB 107	-	360,0 -> 290,0	27	360,0 -> 325,0	12	25	7	41,30
PCB 156	PCB 107	-	360,0 -> 290,0	27	360,0 -> 325,0	12	25	6	42,80
PCB 157	PCB 107	-	360,0 -> 290,0	27	360,0 -> 325,0	12	25	23	43,30
PCB 180	PCB 107	-	394,0 -> 324,0	20	394,0 -> 359,0	20	60	54	43,40
PCB 169	PCB 107	-	360,0 -> 290,0	27	360,0 -> 325,0	12	25	3	45,70
PCB 189	PCB 107	-	394,0 -> 324,0	20	394,0 -> 359,0	20	60	10	48,00
PCB 30	-	13C PCB 194	256,0 -> 186,0	25	256,0 -> 151,0	25	50	2	19,20
Lindane d6	-	13C PCB 194	224,0 -> 187,0	10	224,0 -> 150,0	20	30	64	20,60
PCB 107	-	13C PCB 194	326,0 -> 256,0	27	326,0 -> 254,0	27	25	72	35,51
13C PCB 194	-	-	440,0 -> 370,0	40	442,0 -> 370,0	40	60	63	50,00

Les paramètres de spectrométrie de masse sont les suivants :

Ecol : Energie de collision ; Tr : Temps de rétention

### Annexe 16. Paramètres analytiques et de spectrométrie de masse pour l'analyse en GC/MS/MS des PBDE

Type d'analyse	GC/MS/MS EI						
Appareillage	GC (7890) triple Quad (7000A)						
Injecteur	Pulsed Splitless						
Température injecteur	285°C						
Volume injecté	1 µL						
Galarra	J&W HP-5MS analytical column (15 m, 250 m ID×0.25 m épaisseur de film)						
Coloime	Avec une pré-colonne de silice désactivée (1 m ; 0,25 mm ID de Restek, France)						
Gaz vecteur	Hélium						
Débit gaz vecteur	1,8 mL.min <sup>-1</sup>						
Température source	275 °C						
Température interface	250 °C						
Température quadripôles	150 °C						

Les caractéristiques chromatographiques et de masse sont les suivants :

Le programme de température du four est le suivant :

Température (°C)	Gradient de température (°C/min)	Temps de maintien de la température (min)
102	-	0,8
185	25	0
270	15	0
285	5	0
315	30	3,1

Composés	Etalon intorna	Etalon coringua	Transition quantification		Transition qualification		Dwell time	Ratio des ions	Tu (min)
Composes	Etaion interne	Etaion seringue	m/z	Ecol (eV)	m/z	Ecol (eV)	(ms)	qualification/quantification	1 <b>r</b> (mm)
PBDE 28	13C PBDE 47	-	407,8 -> 247,9	20	247,9 -> 139,0	30	90	312	5,592
PBDE 47	13C PBDE 47	-	485,7 -> 325,9	25	325,9 -> 138,0	55	80	128	6,800
<b>PBDE</b> 100	13C PBDE 47	-	403,7 -> 137,0	55	565,7 -> 405,9	25	75	107	7,780
PBDE 99	13C PBDE 47	-	403,7 -> 137,0	55	565,7 -> 405,9	25	75	93	8,000
PBDE 154	13C PBDE 153	-	643,6 -> 493,9	25	483,9 -> 376,8	40	75	52	8,750
<b>PBDE 153</b>	13C PBDE 153	-	643,6 -> 483,9	25	483,9 -> 376,8	40	75	46	9,150
PBDE 183	PBDE 181	-	561,6 -> 454,6	40	721,6 -> 561,6	30	75	-	10,134
<b>PBDE 209</b>	13C PBDE 209	-	799,7 -> 640,0	55	797,7 -> 637,7	55	75	-	15,250
13C PBDE 47	-	CB 209	497,7 -> 337,9	25	337,9 -> 148,9	55	80	128	6,800
13C PBDE 153	-	CB 209	655,7 -> 495,8	25	495,7 -> 335,8	40	75	99	9,100
PBDE 181	-	CB 209	561,6 -> 454,6	40	721,6 -> 561,6	30	75	-	10,950
13C PBDE 209	-	BB 209	811,4 -> 651,4	55	809,4 -> 649,5	55	75	-	15,200
CB 209	-	-	499,7 -> 427,9	30	427,9 -> 357,8	45	75	45	8,400

Les paramètres de spectrométrie de masse sont les suivants :

Ecol : Energie de collision ; Tr : Temps de rétention

Composés	Vitesse line Débit	éaire : 67 cm·s <sup>-1</sup> : 319 L·h <sup>-1</sup>	Vitesse linéaire : 144 cm·s <sup>-1</sup> Débit : 686 L·h <sup>-1</sup>		
composes	Phase gazeuse	Phase particulaire	Phase gazeuse	Phase particulaire	
	(ng.m <sup>-3</sup> )	$(ng.m^{-3})$	(ng.m <sup>-3</sup> )	(ng.m <sup>-3</sup> )	
	Phtalates				
DMP	2,872	0,060	1,938	0.065	
DEP	29.01	12,54	17.05	13,93	
DiBP	178.2	67.73	148.9	45.65	
DnBP	44.88	40,74	41,80	23,89	
BBP	1.526	17.66	1.163	23,52	
DEHP	8.239	92.27	4.839	84.15	
DnOP	0.779	0.313	0.860	0.190	
DiNP	0.793	15.77	0.597	20.74	
DiDP	0.000	3.096	0.000	4.268	
$\Sigma$ 7 Phtalates	265.5	231.3	216.6	191.4	
	Muscs	,_	,		
Galaxolide	6.566	0.387	21.71	0.322	
Tonalide	3.046	0.069	4,701	0.053	
	Alkylphénols	.,	.,	•,•••	
Octvlphénol	2.856	0.139	3,933	0.102	
Nonvlphénol	12.85	0.368	24.99	0.301	
$\Sigma OP + NP$	15 70	0,507	28.92	0.403	
OP1EO	0 596	0,037	0 975	0.041	
OP2EO	0,002	0.017	0,003	0.015	
NP1EO	2,799	0.928	4 402	1 001	
NP2EO	0.274	0.289	0.095	0 503	
$\Sigma$ Ethoxylés	3 672	1 270	5 475	1 561	
	Phénols	1,270	5,175	1,001	
<b>Bisphénol</b> A	0.068	0 390	0.023	0.521	
TBBPA	-	0,020	-	0.028	
	Parabènes	0,020		0,020	
Méthyl-P	1.874	0.116	2.406	0.140	
Ethvl-P	0.091	0.003	0.125	0.005	
Propyl-P	0.524	0.023	0.969	0.027	
Butyl-P	0.030	0.005	0.054	0.005	
$\Sigma$ 4 Parabènes	2.519	0.147	3.555	0.176	
	HAP	0,117	0,000	0,170	
Acénaphtylène	< L0	< L0	< L0	< L0	
Acénaphtène	< LO	<lo< td=""><td>&lt; LÕ</td><td>&lt; LÕ</td></lo<>	< LÕ	< LÕ	
Fluorène	66.43	0.011	92.15	0.016	
Phénanthrène	90.17	0.125	90.08	0.152	
Anthracène	12.87	0.025	19.30	0.024	
Fluoranthène	11.24	0.224	10.26	0.258	
Pvrène	7.575	0.216	7,174	0.246	
Benzo(a)anthracène	0.185	0.150	0.262	0.158	
Chrysène	0.258	0.223	0.351	0.241	
Benzo(b)fluoranthène	0.006	0.510	0.009	0.699	
Benzo(k)fluoranthène	0.021	0.130	0.031	0.185	
Benzo(a)pvrène	0.067	0.217	0.057	0.309	
Indéno(c.d)pvrène	0.058	0.277	0.066	0.387	
Dibenzo(a.h)anthracène	0.091	0.038	0.109	0.053	
Benzo(g,h,i)pérvlène	0.019	0.285	0.025	0.403	
$\sum 8$ HAP-NF	11,69	1,832	10,82	2,452	

# Annexe 17. Concentrations (en ng.m<sup>-3</sup>) en composés étudiés dans le bureau en fonction de la vitesse de prélèvement

Composés	Vitesse line Débit	éaire : 67 cm·s <sup>-1</sup> : 319 L·h <sup>-1</sup>	Vitesse linéaire : 144 cm·s <sup>-1</sup> Débit : 686 L·h <sup>-1</sup>			
r	Phase gazeuse	Phase particulaire	Phase gazeuse	Phase particulaire		
	(ng.m <sup>-3</sup> )	(ng.m <sup>-3</sup> )	(ng.m <sup>-3</sup> )	(ng.m <sup>-3</sup> )		
	Pesticides	-		-		
Cyperméthrine	2,146	27,189	2,403	5,479		
Lindane	0,88	0,012	0,62	0,010		
	РСВ					
HCB	1,246	0,001	1,151	0,001		
PeCB	1,410	0,001	1,223	0,001		
<b>PCB 28</b>	0,225	0,000	0,289	0,000		
PCB 52	2,067	0,004	2,675	0,004		
<b>PCB 77</b>	0,012	0,000	0,009	0,000		
PCB 81	0,006	0,000	0,007	0,000		
PCB 101	0,404	0,003	0,562	0,003		
PCB 105	0,017	0,001	0,024	0,001		
PCB 110	0,136	0,002	0,189	0,002		
PCB 114	0,001	0,000	0,002	0,000		
PCB 118	0,086	0,002	0,108	0,002		
PCB 123	0,000	0,000	0,000	0,000		
PCB 126	0,001	0,000	0,000	0,000		
PCB 138	0,028	0,020	0,035	0,017		
PCB 153	0,042	0,023	0,055	0,021		
PCB 156	0,001	0,000	0,001	0,000		
PCB 157	0,000	0,000	0,000	0,000		
PCB 167	0,001	0,000	0,001	0,000		
PCB 169	0,000	0,000	0,001	0,000		
PCB 180	0,006	0,001	0,009	0,001		
PCB 189	0,000	0,000	0,000	0,000		
$\sum 7 \text{ PCB}$	2,858	0,053	3,733	0,049		
$\sum$ DL-PCB	0,125	0,004	0,154	0,003		
	PBDE					
PBDE 28	0,002	0,000	0,002	0,000		
PBDE 47	0,057	0,010	0,089	0,012		
PBDE 99	0,005	0,019	0,012	0,023		
<b>PBDE</b> 100	0,003	0,004	0,005	0,005		
PBDE 153	0,005	0,005	0,004	0,005		
PBDE 154	0,004	0,006	0,003	0,005		
$\sum 6 PBDE$	0,076	0,044	0,115	0,051		
	Autres					
HBCD	0,000	0,001	0,000	0,001		
Triclosan	0,224	0,052	0,416	0,072		

#### Annexe 18. Distribution (en %) des composés prélevés dans le bureau entre le filtre QMA et les deux cartouches en série A1 et A2 de résine XAD-2

	Distribution (en %) des composés entre les matrices adsorban				
Composés	Résine XAD-2 cartouche A1	Résine XAD-2 cartouche A2	Filtre QMA		
DMP	$93,8 \pm 0,6$	$4,1 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,2$		
DEP	$78,1 \pm 2,6$	$21,8 \pm 2,6$	$0,1 \pm 0,0$		
DiBP	$75,5 \pm 5,3$	$8,8 \pm 4,8$	$15,8 \pm 0,5$		
DnBP	$57,4 \pm 4,3$	$8,2 \pm 2,8$	$34,4 \pm 7,0$		
BBP	$5,5 \pm 0,6$	$6,2 \pm 0,3$	$88,3 \pm 0,4$		
DEHP	$1,6 \pm 1,0$	$28,1 \pm 3,0$	$70,3 \pm 4,0$		
DnOP	< LQ	< LQ	< LQ		
DiNP	$0,6 \pm 0,0$	$0,6 \pm 0,0$	$98,9 \pm 0,1$		
DiDP	$0,0\pm0,0$	$0,0\pm0,0$	$100,0\pm0,0$		
Galaxolide	$87,6 \pm 2,8$	$4,1 \pm 0,6$	$8,3 \pm 3,4$		
Tonalide	$95,5 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,9$	$1,1 \pm 0,8$		
Octylphénol	$91,5 \pm 0,4$	$2,2 \pm 1,1$	$6,3 \pm 0,7$		
Nonylphénol	$95,0 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,9$	$2,9 \pm 1,1$		
OP1EO	$94,0 \pm 2,1$	$6,0 \pm 2,1$	$0,1 \pm 0,0$		
OP2EO	< LQ	< LQ	< LQ		
NP1EO	$52,9 \pm 9,1$	$2,4 \pm 1,2$	$44,7 \pm 10,3$		
NP2EO	$1,0 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1$	$98,4 \pm 0,2$		
BPA	$0,3 \pm 0,2$	$0,1 \pm 0,0$	$99,6 \pm 0,2$		
TBBPA	ND	ND	ND		
Méthyl-P	$96,8 \pm 1,4$	$2,1 \pm 1,5$	$1,2 \pm 0,1$		
Ethyl-P	$97,4 \pm 0,0$	$0,9 \pm 1,1$	$1,7 \pm 1,2$		
Propyl-P	$96,9 \pm 0,5$	$1,2 \pm 1,1$	$1,9 \pm 0,6$		
Butyl-P	$87,9 \pm 4,9$	$2,4 \pm 1,0$	$9,7 \pm 5,9$		
Acénaphtylène	ND	ND	ND		
Acénaphtène	ND	ND	ND		
Fluorène	$97,3 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,3$	$0,2 \pm 0,0$		
Phénanthrène	$96,8 \pm 0,9$	$3,2 \pm 0,9$	$0,1 \pm 0,0$		
Anthracène	$67,7 \pm 0,1$	$3,7 \pm 1,2$	$28,7 \pm 1,2$		
Fluoranthène	$93,2 \pm 0,6$	$3,4 \pm 0,8$	$3,4 \pm 0,2$		
Pyrène	$91,9 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,9$	$4,7 \pm 0,6$		
Benzo(a)anthracène	$47,8 \pm 14,7$	$5,2 \pm 1,5$	$47,0 \pm 16,1$		
Chrysène	$31,7 \pm 8,7$	$3,5 \pm 0,9$	$64,8 \pm 9,5$		
Benzo(b)fluoranthène	$8,7 \pm 2,3$	$2,5 \pm 0,1$	$88,8 \pm 2,4$		
Benzo(k)fluoranthène	$1,0 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$	$97,9 \pm 0,2$		
Benzo(a)pyrène	$27,7 \pm 5,1$	$21,2 \pm 2,4$	$51,1 \pm 7,4$		
Indéno(c,d)pyrène	$66,9 \pm 5,9$	$33,1 \pm 5,9$	$0,0\pm0,0$		
Dibenzo(a,h)anthracène	31,4 ± 9,4	$10,5 \pm 0,7$	$58,1 \pm 10,1$		
Benzo(g,h,i)pérylène	$6,4 \pm 2,2$	$2,0 \pm 1,1$	$91,6 \pm 1,1$		
Cyperméthrine	$0,4 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$	$99,3 \pm 0,2$		
Lindane	$92,0 \pm 3,1$	8,0 ± 3,1	$0,0 \pm 0,0$		
HCB	$99,5 \pm 0,2$	$0,5\pm0,2$	$0,0\pm0,0$		
PeCB	$95,1 \pm 0,2$	$4,6 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1$		
PCB 28	$81,9 \pm 0,4$	$16,6 \pm 0,6$	$1,4 \pm 0,2$		

Composés			
	Résine XAD-2 cartouche A1	Résine XAD-2 cartouche A2	Filtre QMA
PCB 52	$97,4 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,5$	$0,3 \pm 0,1$
PCB 77	$92,4 \pm 0,5$	$1,6 \pm 1,0$	$6,1 \pm 0,4$
PCB 81	$79,9 \pm 5,2$	$9,3 \pm 2,9$	$10,8 \pm 8,2$
PCB 101	$95,7 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,2$
PCB 105	$80,6 \pm 4,3$	$10,7 \pm 3,2$	$8,7 \pm 7,5$
PCB 110	93,4 ± 1,3	$5,1 \pm 0,7$	$1,5 \pm 0,6$
PCB 114	$39,5 \pm 6,1$	$43,7 \pm 2,7$	$16,9 \pm 3,5$
PCB 118	$89,2 \pm 1,4$	$8,9 \pm 2,0$	$1,9 \pm 0,6$
PCB 123	$0,0\pm0,0$	$0,0\pm0,0$	$100,0 \pm 0,0$
PCB 126	$0,4 \pm 0,5$	$1,8 \pm 2,6$	$97,8 \pm 2,0$
PCB 138	$79,4 \pm 3,7$	$19,3 \pm 3,6$	$1,3 \pm 0,1$
PCB 153	82,1 ± 3,5	$17,6 \pm 3,5$	$0,3 \pm 0,0$
PCB 156	$20,2 \pm 21,8$	$12,1 \pm 14,2$	$67,7 \pm 36,0$
PCB 157	$25,2 \pm 26,7$	$12,2 \pm 14,2$	$62,6 \pm 40,9$
PCB 167	$8,9 \pm 11,1$	$5,0 \pm 6,4$	$86,1 \pm 17,5$
PCB 169	$5,3 \pm 6,1$	$14,3 \pm 17,8$	$80,5 \pm 23,9$
PCB 180	$29,5 \pm 24,5$	$20,6 \pm 20,0$	$49,9 \pm 44,4$
PCB 189	$6,4 \pm 9,1$	$2,8 \pm 3,8$	$90,7 \pm 12,9$
PBDE 28	< LQ	< LQ	< LQ
PBDE 47	$90,2 \pm 2,0$	$0,7 \pm 0,3$	$9,1 \pm 2,3$
PBDE 99	$35,1 \pm 9,2$	$13,6 \pm 1,0$	$51,3 \pm 8,2$
PBDE 100	< LQ	< LQ	< LQ
PBDE 153	< LQ	< LQ	< LQ
PBDE 154	< LQ	< LQ	< LQ
HBCD	$38,8 \pm 9,0$	$18,1 \pm 0,4$	$43,1 \pm 9,4$
Triclosan	$96,7 \pm 0,7$	$0,7 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,6$

Distribution (en %) des composés entre les matrices adsorbantes

ND : Non Déterminé

#### Annexe 19. Conditions de dopage des matrices d'adsorption par les composés étudiés pour l'évaluation des performances et des incertitudes de l'analyse

Composés	Quantité dopante (ng)
DMP	2000
DEP	2000
DiBP	2000
DnBP	2000
BBP	2000
DEHP	2000
DnOP	2000
DiNP	2000
DiDP	2000
Galaxolide	100
Tonalide	100
Octvlphénol	200
Nonvlphénol	200
OPIEO	100
OP2EO	100
NPIEO	100
NP2FO	100
Bisphénol A	500
TBBPA	200
Méthyl-P	100
Ethyl_P	100
Propyl-P	100
Butyl-P	100
A cénanhtylène	200
Acénaphtylene	200
Fluorène	200
Phánanthràna	200
Anthracène	200
Fluoranthène	200
Pyrène	200
Benzo(a)anthracène	200
Chrysène	200
Benzo(b)fluoranthène	200
Benzo(k)fluoranthène	200
Benzo(a)pyràne	200
Indéno(c d)pyrène	200
Dibenzo(a h)anthracàne	200
Benzo(g h i)párylàna	200
Cupormáthrino	200
Lindana	100
	100
ПСD D-CD	100
Pec B	100
PCB 28	100
PCB 52	100
	100
PCB 81	100
PCB 101	100
PCB 105	100
PCB 110	100
PCB 110	100
PCB 118	100
PCB 123	100

#### Annexes

Composés	Quantité dopante (ng)
PCB 126	100
PCB 138	100
PCB 153	100
PCB 156	100
PCB 157	100
PCB 167	100
PCB 169	100
PCB 180	100
PCB 189	100
PBDE 28	25
PBDE 47	25
PBDE 99	25
PBDE 100	25
<b>PBDE 153</b>	25
PBDE 154	25
HBCD	100
Triclosan	100

# Annexe 20. Limites de détection et de quantification (en pg.m<sup>-3</sup>) des composés étudiés pour chaque phase atmosphérique

	Limites de détection et de quantification des composés (en pg·m <sup>-3</sup> )							
Composés		par phase a	tmosphérique					
r	LD	LD	LQ	LQ				
	Phase gazeuse	Phase particulaire	Phase gazeuse	Phase particulaire				
DMP	27,8	14,5	92,6	48,2				
DEP	21,4	11,6	71,5	38,7				
DiBP	115	119	383	395				
DnBP	145	174	484	582				
BBP	138	92,7	460	309				
DEHP	123	83,4	410	278				
DnOP	116	76,6	387	255				
DiNP	44,4	31,3	148	104				
DiDP	10,6	6,9	35,3	22,9				
Galaxolide	0,55	0,21	1,84	0,71				
Tonalide	0,67	0,26	2,23	0,87				
Octylphénol	0,12	0,17	0,41	0,58				
Nonylphénol	1,40	2,06	4,68	6,88				
OP1EO	0,12	0,28	0,41	0,92				
OP2EO	0,03	0,03	0,09	0,10				
NP1EO	0,32	0,31	1,06	1,04				
NP2EO	0,04	0,03	0,12	0,09				
Bisphénol A	0,20	0,20	0,66	0,66				
TBBPA	-	0,37	-	1,22				
Méthyl-P	0,10	0,09	0,32	0,31				
Ethyl-P	0,13	0,08	0,42	0,25				
Propyl-P	0,30	0,08	0,99	0,25				
Butyl-P	0,03	0,05	0,09	0,16				
Acénaphtylène	7,15	0,89	23,8	2,97				
Acénaphtène	2,63	1,03	8,75	3,44				
Fluorène	3,04	1,97	10,1	6,58				
Phénanthrène	1,13	1,40	3,78	4,68				
Anthracène	1,19	1,60	3,96	5,35				
Fluoranthène	0,91	0,49	3,03	1,63				
Pyrène	0,87	0,46	2,90	1,52				
Benzo(a)anthracène	0,74	0,20	2,48	0,68				
Chrysène	0,73	0,19	2,42	0,64				
Benzo(b)fluoranthène	0,42	0,46	1,40	1,54				
Benzo(k)fluoranthène	0,46	0,55	1,54	1,84				
Benzo(a)pyrène	1,25	1,51	4,15	5,04				
Indéno(c,d)pyrène	0,91	0,36	3,04	1,19				
Dibenzo(a,h)anthracène	e 0,34	0,16	1,14	0,53				
Benzo(g,h,i)pérylène	0,69	0,23	2,30	0,77				
Cyperméthrine	0,02	0,02	0,07	0,06				
Lindane	0,08	0,01	0,28	0,03				
HCB	0,03	0,00	0,11	0,01				
PeCB	0,72	0,10	2,41	0,33				
PCB 28	0,61	0,27	2,04	0,91				
PCB 52	0,40	0,09	1,32	0,31				
PCB 77	0,54	0,19	1,81	0,63				
PCB 81	0,63	0,14	2,10	0,48				
PCB 101	0,03	0,00	0,11	0,01				
PCB 105	0,03	0,00	0,10	0,01				
PCB 110	0,70	0,18	2,34	0,61				
PCB 114	0,96	0,41	3,19	1,36				
PCB 118	0,35	0,06	1,17	0,19				
PCB 123	0,72	0,12	2,39	0,40				

	Limites de d	étection et de quant	ification des cor	nposés (en pg·m⁻³)			
Composés	par phase atmosphérique						
Composes	LD	LD	LQ	LQ			
	Phase gazeuse	Phase particulaire	Phase gazeuse	Phase particulaire			
PCB 126	0,95	0,15	3,16	0,52			
PCB 138	1,15	0,23	3,82	0,76			
PCB 153	0,62	0,09	2,06	0,31			
PCB 156	0,77	0,15	2,56	0,51			
PCB 157	0,94	0,32	3,12	1,07			
PCB 167	0,54	0,15	1,79	0,51			
PCB 169	1,00	0,16	3,35	0,52			
PCB 180	1,51	0,16	5,04	0,54			
PCB 189	2,62	0,21	8,73	0,71			
PBDE 28	1,30	1,26	4,32	4,20			
PBDE 47	0,39	0,37	1,29	1,24			
PBDE 99	0,58	0,72	1,95	2,38			
<b>PBDE 100</b>	1,77	2,15	5,90	7,17			
PBDE 153	3,17	3,19	10,6	10,6			
<b>PBDE 154</b>	1,74	1,49	5,80	4,97			
HBCD	0,02	0,01	0,07	0,05			
Triclosan	0,12	0,08	0,40	0,27			

# Annexe 21. Taux de recouvrement (en %) des composés étudiés par matrice adsorbante

	es composes par matrice adsorbante	
Composés	Résine XAD-2	Filtre QMA
	(phase gazeuse)	(phase particulaire)
DMP	$85,9 \pm 5,7$	84,3 ± 7,6
DEP	$130 \pm 31$	$114 \pm 3$
DiBP	$137 \pm 13$	$131 \pm 9$
DnBP	$132 \pm 11$	$132 \pm 9$
BBP	$114 \pm 6$	$109 \pm 5$
DEHP	$106 \pm 5$	$102 \pm 4$
DnOP	$103 \pm 5$	$104 \pm 4$
DiNP	$32,8 \pm 4,6$	8,6 ± 3,7
DiDP	$109 \pm 6$	$106 \pm 2$
Galaxolide	$66,8 \pm 3,9$	$72,9 \pm 7,6$
Tonalide	$64,5 \pm 1,6$	$70,8 \pm 3,5$
Octylphénol	$80,7 \pm 1,4$	$82,3 \pm 1,8$
Nonylphénol	$106 \pm 4$	$89,0 \pm 4,3$
OP1EO	$95,1 \pm 8,9$	86,2 ± 7,3
OP2EO	$124 \pm 11$	$103 \pm 10$
NP1EO	$98,2 \pm 0,2$	93,6 ± 2,1
NP2EO	$114 \pm 21$	$96,6 \pm 2,1$
<b>Bisphénol</b> A	$104 \pm 2$	$113 \pm 6$
TBBPA	-	$111 \pm 5$
Méthyl-P	$80,6 \pm 5,1$	$70,4 \pm 3,4$
Ethyl-P	$77.9 \pm 5.8$	$70.0 \pm 0.8$
Propyl-P	$82.9 \pm 1.1$	$77.8 \pm 2.6$
Butyl-P	$103 \pm 9$	$98.6 \pm 2.3$
Acénaphtylène	$54,1 \pm 10,0$	$38,3 \pm 11,3$
Acénaphtène	$54,3 \pm 11,2$	$40.3 \pm 12.2$
Fluorène	$67.7 \pm 9.8$	$65.5 \pm 8.4$
Phénanthrène	$84.7 \pm 3.2$	$76.1 \pm 5.1$
Anthracène	$109 \pm 5$	$99.3 \pm 4.7$
Fluoranthène	$81,2 \pm 4,0$	$70.2 \pm 3.4$
Pyrène	$88.7 \pm 4.3$	$77.6 \pm 4.3$
Benzo(a)anthracène	$89.3 \pm 2.3$	$81.0 \pm 4.3$
Chrysène	$69.7 \pm 1.9$	$69.6 \pm 4.2$
Benzo(b)fluoranthène	$74.4 \pm 2.7$	$72.9 \pm 4.3$
Benzo(k)fluoranthène	$82.8 \pm 4.1$	$70.9 \pm 1.1$
Benzo(a)pyrène	$68.1 \pm 2.5$	$72.3 \pm 6.0$
Indéno(c,d)pyrène	$65.9 \pm 2.8$	$73.4 \pm 3.0$
Dibenzo(a.h)anthracène	$76.1 \pm 8.1$	$71.2 \pm 2.6$
Benzo(g,h,i)pérylène	$68.3 \pm 2.1$	$67.1 \pm 2.9$
Cyperméthrine	$70.2 \pm 21.7$	$58.2 \pm 15.8$
Lindane	$93.1 \pm 7.4$	$114 \pm 9$
HCB	$121 \pm 26$	$117 \pm 18$
PeCB	$56.0 \pm 16.8$	$43.8 \pm 15.5$
PCB 28	$98 \pm 9$	$112 \pm 8$
PCB 52	$102 \pm 9$	$110 \pm 6$
PCB 77	$110 \pm 4$	$126 \pm 8$
PCB 81	$111 \pm 2$	$128 \pm 9$
PCB 101	$107 \pm 5$	$117 \pm 4$
PCB 105	$112 \pm 1$	$127 \pm 6$
PCB 110	$99 \pm 5$	$106 \pm 4$
PCB 114	$110 \pm 4$	$125 \pm 6$
PCB 118	$104 \pm 1$	$124 \pm 7$
PCB 123	$111 \pm 2$	$128 \pm 5$

	Taux de recouvrement (en %) des	s composes par matrice adsorbante
Composés	Résine XAD-2	Filtre QMA
	(phase gazeuse)	(phase particulaire)
PCB 126	$113 \pm 2$	$132 \pm 8$
PCB 138	$110 \pm 3$	$120 \pm 3$
PCB 153	$111 \pm 6$	$120 \pm 3$
PCB 156	$102 \pm 5$	$129 \pm 11$
PCB 157	$100 \pm 6$	$127 \pm 10$
PCB 167	$103 \pm 4$	$134 \pm 11$
PCB 169	$103 \pm 6$	$134 \pm 12$
PCB 180	$99 \pm 2$	$122 \pm 8$
PCB 189	$99 \pm 5$	$125 \pm 10$
PBDE 28	85,5 ± 2,4	$84,8 \pm 1,9$
PBDE 47	$90,2 \pm 6,9$	$92,8 \pm 2,9$
PBDE 99	83,7 ± 17,6	$88,3 \pm 12,8$
<b>PBDE 100</b>	$80,2 \pm 20,0$	85,9 ± 13,1
<b>PBDE 153</b>	$109 \pm 6$	$98,3 \pm 12,9$
<b>PBDE 154</b>	$147 \pm 19$	$127 \pm 4$
HBCD	$65,2 \pm 5,9$	$60,3 \pm 4,8$
Triclosan	$106 \pm 12$	86,0 ± 9,9

Annexe 22.	Incertitude d	l'analyse	pour chaque	e composé	étudié	suivant
	un plan o	d'expérie	nce emboité	complet		

$ \begin{array}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$		u <sup>2</sup> prétra	aitements	u <sup>2</sup> .	jours	u <sup>2</sup> rép	etitions	Incertit	ude globale
$ \begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	Composés	(ng·	$(m^{-3})^2$	(ng	$(m^{-3})^2$	(ng	$(m^{-3})^2$	(n	g·m⁻³)
	Composes	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase
$ \begin{array}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$		gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire
$ \begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	DMP	6,05x10 <sup>-2</sup>	1,75x10 <sup>-1</sup>	7,54x10 <sup>-5</sup>	1,57x10 <sup>-2</sup>	1,46x10 <sup>-2</sup>	4,68x10 <sup>-3</sup>	0,55	0,88
$ \begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	DEP	5,83	3,35x10 <sup>-1</sup>	0,00	8,68x10 <sup>-3</sup>	1,48	1,30x10 <sup>-2</sup>	5,41	1,19
$ \begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	DiBP	6,33	$1,75 \times 10^{1}$	$5,17 \times 10^{-1}$	$8,11 \times 10^{-3}$	5,31x10 <sup>-2</sup>	$2,73 \times 10^{-2}$	5,25	8,38
$ \begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	DnBP	3,60	$1,29 \mathrm{x}10^{1}$	5,64x10 <sup>-1</sup>	0,00	5,18x10 <sup>-2</sup>	4,34x10 <sup>-2</sup>	4,10	7,21
$ \begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	BBP	0,00	5,17	$1,29 \times 10^{1}$	2,25	5,00x10 <sup>-1</sup>	5,78x10 <sup>-1</sup>	7,32	5,66
$ \begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	DEHP	1,67x10 <sup>-1</sup>	3,96	2,97	$5,28 \times 10^{-1}$	3,41x10 <sup>-2</sup>	$4,04 \mathrm{x}10^{-1}$	3,56	4,43
$ \begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	DnOP	0,00	$1,05 \mathrm{x}  10^{1}$	3,91	8,70x10 <sup>-1</sup>	9,93x10 <sup>-1</sup>	1,10x10 <sup>-1</sup>	4,43	6,78
$ \begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	DiNP	6,12x10 <sup>-4</sup>	0,00	1,03x10 <sup>-2</sup>	$3,23 \times 10^{-2}$	4,97x10 <sup>-3</sup>	3,50x10 <sup>-2</sup>	0,25	0,52
	DiDP	0,00	0,00	$1,05 \times 10^{1}$	0,00	1,51x10 <sup>-1</sup>	5,60	6,53	4,73
	Galaxolide	1,25x10 <sup>-3</sup>	0,00	3,89x10 <sup>-4</sup>	1,42x10 <sup>-3</sup>	8,29x10 <sup>-5</sup>	2,96x10 <sup>-5</sup>	0,08	0,08
	Tonalide	5,76x10 <sup>-4</sup>	0,00	1,74x10 <sup>-4</sup>	2,75x10 <sup>-4</sup>	4,82x10-5	7,41 x 10 <sup>-5</sup>	0,06	0,04
$\begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	Octylphénol	4,58x10 <sup>-4</sup>	$3,53 \times 10^{-2}$	$1,62 \times 10^{-3}$	1,04x10 <sup>-3</sup>	2,84x10 <sup>-4</sup>	2,66x10 <sup>-4</sup>	0,10	0,38
$ \begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	Nonylphénol	0,00	7,69x10 <sup>-3</sup>	$6,54 \times 10^{-3}$	1,90x10 <sup>-3</sup>	$1,04 \times 10^{-4}$	2,59x10 <sup>-4</sup>	0,16	0,20
OP2EO         0.00         1.86x10 <sup>3</sup> 6.44x10 <sup>3</sup> 1.40x10 <sup>-5</sup> 6.64x10 <sup>5</sup> 1.5x10 <sup>5</sup> 0.17         0.11           NP1EO         1.50x10 <sup>4</sup> 9.09x10 <sup>4</sup> 0.00         1.40x10 <sup>-5</sup> 1.27x10 <sup>4</sup> 4.33x10 <sup>5</sup> 0.03         0.06           NP2EO         0.00         1.74x10 <sup>2</sup> 4.04x10 <sup>4</sup> 1.95x10 <sup>5</sup> 7.89x10 <sup>5</sup> 0.02         0.03           Bisphénol A         3.79x10 <sup>-2</sup> 0.00         1.78x10 <sup>2</sup> 4.04x10 <sup>4</sup> 7.25x10 <sup>4</sup> 2.19x10 <sup>3</sup> 0.48         1.27           TBBPA         ND         7.59x10 <sup>3</sup> ND         5.56x10 <sup>4</sup> ND         5.25x10 <sup>4</sup> 2.19x10 <sup>5</sup> 0.04         0.00         5.75x10 <sup>4</sup> 3.81x10 <sup>7</sup> 3.60x10 <sup>5</sup> 0.05         0.05           Butyl-P         2.87x10 <sup>4</sup> 0.00         2.57x10 <sup>3</sup> 3.81x10 <sup>7</sup> 3.01x10 <sup>5</sup> 0.14         0.09         Acénaphtène         5.76x10 <sup>2</sup> 0.00         2.25x10 <sup>3</sup> 1.87x10 <sup>4</sup> 2.50x10 <sup>5</sup> 0.48         0.09           Acénaphtène         4.95x10 <sup>2</sup> 0.00         1.35x10 <sup>2</sup> 0.110x10 <sup>2</sup> 1.98x10 <sup>3</sup> 1.77x10 <sup>4</sup> 0.25         0.28	OP1EO	3,60x10 <sup>-4</sup>	3,80x10 <sup>-4</sup>	0,00	8,46x10 <sup>-5</sup>	1,02x10 <sup>-4</sup>	1,28x10 <sup>-4</sup>	0,04	0,05
NP1EO         1,50x10 <sup>-4</sup> 9,09x10 <sup>-4</sup> 0,00         1,40x10 <sup>-5</sup> 1,27x10 <sup>-4</sup> 4,33x10 <sup>-5</sup> 0,03         0,06           Bisphénol A         7,79x10 <sup>-2</sup> 0,00         1,04x10 <sup>-4</sup> 3,19x10 <sup>-5</sup> 1,05x10 <sup>-4</sup> 5,55x10 <sup>-4</sup> 2,19x10 <sup>-3</sup> 0,48         1,27           TBBPA         ND         7,59x10 <sup>-3</sup> ND         5,56x10 <sup>-4</sup> ND         1,34x10 <sup>-4</sup> ND         0,18           Méthyl-P         1,69x10 <sup>-3</sup> 3,71x10 <sup>-4</sup> 7,67x10 <sup>-4</sup> 4,85x10 <sup>-4</sup> 4,50x10 <sup>-5</sup> 9,02x10 <sup>-5</sup> 0,05         0,05         0,05           Propyl-P         5,87x10 <sup>-4</sup> 2,55x10 <sup>-4</sup> 5,91x10 <sup>-5</sup> 1,17x10 <sup>-3</sup> 3,81x10 <sup>-7</sup> 2,60x10 <sup>-5</sup> 0,05         0,08           Butyl-P         2,29x10 <sup>-3</sup> 0,00         2,57x10 <sup>-3</sup> 2,02x10 <sup>-3</sup> 1,33x10 <sup>-4</sup> 1,79x10 <sup>-6</sup> 0,14         0,09           Acénaphtylène         5,76x10 <sup>-2</sup> 0,00         1,33x10 <sup>-4</sup> 2,01x10 <sup>-2</sup> 9,49x10 <sup>-5</sup> 1,68x10 <sup>-4</sup> 0,25         0,28           Phénanthrène         1,53x10 <sup>-2</sup> 0,00         1,33x10 <sup>-4</sup> 2,01x10 <sup>-2</sup> 4,98x10 <sup>-3</sup> 3,70x10 <sup>4</sup>	OP2EO	0,00	1,86x10 <sup>-3</sup>	6,84x10 <sup>-3</sup>	1,40x10 <sup>-3</sup>	6,64x10 <sup>-5</sup>	1,65 x 10 <sup>-5</sup>	0,17	0,11
NP2EO         0,00         1,04x10 <sup>-4</sup> 3,19x10 <sup>-5</sup> 1,05x10 <sup>-4</sup> 5,95x10 <sup>-5</sup> 7,89x10 <sup>-5</sup> 0,02         0,03           Bisphénol A         3,79x10 <sup>-2</sup> 0,00         1,78x10 <sup>-2</sup> 4,04x10 <sup>-1</sup> 7,25x10 <sup>-4</sup> 1,19x10 <sup>-3</sup> 0,48         1,27           TBBPA         ND         7,59x10 <sup>-3</sup> 3,71x10 <sup>-4</sup> 7,67x10 <sup>-4</sup> 4,85x10 <sup>-4</sup> 4,50x10 <sup>-5</sup> 8,92x10 <sup>-6</sup> 0,10         0,06           Ethyl-P         5,87x10 <sup>-4</sup> 4,71x10 <sup>-4</sup> 5,91x10 <sup>-5</sup> 3,64x10 <sup>-5</sup> 3,81x10 <sup>-7</sup> 2,60x10 <sup>-5</sup> 0,05         0,05           Butyl-P         2,29x10 <sup>3</sup> 0,00         2,55x10 <sup>-5</sup> 1,71x10 <sup>-3</sup> 3,81x10 <sup>-7</sup> 2,60x10 <sup>-5</sup> 0,48         0,09           Accénaphtène         4,95x10 <sup>-2</sup> 0,00         2,05x10 <sup>-5</sup> 1,98x10 <sup>-3</sup> 1,27x10 <sup>-4</sup> 2,50x10 <sup>-5</sup> 0,48         0,09           Accénaphtène         5,75x10 <sup>-2</sup> 0,00         1,23x10 <sup>-2</sup> 2,22x10 <sup>-3</sup> 3,88x10 <sup>-4</sup> 2,7x10 <sup>-4</sup> 2,50x10 <sup>-5</sup> 0,48         0,09           Accénaphtène         1,55x10 <sup>-2</sup> 0,00         1,24x10 <sup>-2</sup> 0,94x10 <sup>-2</sup> 2,92x10 <sup>-3</sup> <td< td=""><td>NP1EO</td><td>1,50x10<sup>-4</sup></td><td>9,09x10<sup>-4</sup></td><td>0,00</td><td>1,40x10<sup>-5</sup></td><td>1,27x10<sup>-4</sup></td><td>4,33 x 10<sup>-5</sup></td><td>0,03</td><td>0,06</td></td<>	NP1EO	1,50x10 <sup>-4</sup>	9,09x10 <sup>-4</sup>	0,00	1,40x10 <sup>-5</sup>	1,27x10 <sup>-4</sup>	4,33 x 10 <sup>-5</sup>	0,03	0,06
Bisphénol A         3,79x10 <sup>-2</sup> 0,00         1,78x10 <sup>-2</sup> 4,04x10 <sup>-1</sup> 7,25x10 <sup>-4</sup> 2,19x10 <sup>-3</sup> 0,48         1,27           TBBPA         ND         7,59x10 <sup>-3</sup> ND         5,56x10 <sup>-4</sup> ND         1,34x10 <sup>-6</sup> ND         0,18           Méthyl-P         1,69x10 <sup>-3</sup> 3,71x10 <sup>-4</sup> 7,67x10 <sup>-4</sup> 4,85x10 <sup>-4</sup> 5,91x10 <sup>-5</sup> 3,64x10 <sup>-5</sup> 3,81x10 <sup>-7</sup> 3,52x10 <sup>-5</sup> 0,05         0,05           Propyl-P         5,87x10 <sup>-4</sup> 2,55x10 <sup>-4</sup> 5,91x10 <sup>-5</sup> 3,64x10 <sup>-5</sup> 3,81x10 <sup>-7</sup> 3,20x10 <sup>-5</sup> 0,05         0,08           Butyl-P         2,29x10 <sup>-3</sup> 0,00         2,57x10 <sup>-3</sup> 2,02x10 <sup>-3</sup> 1,38x10 <sup>-4</sup> 1,79x10 <sup>-5</sup> 0,14         0,09           Acénaphtène         4,95x10 <sup>-2</sup> 0,00         1,23x10 <sup>-4</sup> 2,01x10 <sup>-2</sup> 9,49x10 <sup>-5</sup> 1,60x10 <sup>-4</sup> 0,45         0,10           Fluoranthène         1,53x10 <sup>-2</sup> 0,00         1,33x10 <sup>-4</sup> 2,01x10 <sup>-2</sup> 2,90x10 <sup>-3</sup> 3,70x10 <sup>-4</sup> 0,12         0,19           Anthracène         7,57x10 <sup>-3</sup> 3,44x10 <sup>-2</sup> 0,00         1,00x10 <sup>-2</sup> 1,93x10 <sup>-3</sup> 2,17x10 <sup>-</sup>	NP2EO	0,00	1,04x10 <sup>-4</sup>	3,19x10 <sup>-5</sup>	1,05 x 10 <sup>-4</sup>	5,95x10 <sup>-5</sup>	7,89x10 <sup>-5</sup>	0,02	0,03
$ \begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	<b>Bisphénol A</b>	3,79x10 <sup>-2</sup>	0,00	1,78x10 <sup>-2</sup>	4,04 x 10 <sup>-1</sup>	7,25x10 <sup>-4</sup>	2,19x10 <sup>-3</sup>	0,48	1,27
Méthyl-P $1,69x10^3$ $3,71x10^4$ $7,67x10^4$ $4,85x10^4$ $4,50x10^5$ $8,92x10^6$ $0,10$ $0,06$ Ethyl-P $5,87x10^4$ $4,71x10^4$ $5,91x10^5$ $3,64x10^5$ $3,81x10^7$ $3,26x10^5$ $0,05$ $0,05$ Butyl-P $2,29x10^5$ $0,00$ $2,57x10^3$ $2,02x10^3$ $3,81x10^7$ $2,60x10^5$ $0,14$ $0,09$ Acénaphtylene $5,76x10^2$ $0,00$ $2,57x10^3$ $2,02x10^3$ $1,33x10^4$ $1,79x10^5$ $0,14$ $0,09$ Acénaphtylene $1,55x10^2$ $0,00$ $2,5x10^5$ $1,98x10^3$ $1,27x10^4$ $2,50x10^5$ $0,48$ $0,09$ Acénaphtylene $1,53x10^2$ $0,00$ $2,05x10^5$ $1,98x10^3$ $3,0x10^4$ $0,45$ $0,10$ Fluorane $1,55x10^2$ $3,44x10^2$ $0,00$ $1,00x10^2$ $1,93x10^3$ $2,17x10^3$ $0,19$ $0,43$ Fluoranthène $1,55x10^2$ $3,44x10^2$ $0,00$ $1,00x10^2$ $1,93x10^3$ $2,17x10^3$ $0,28$ $0,33$ Benzo(a)anthracène $1,71x10^2$ $1,31x10^2$ $0,00$ $1,00x10^2$ $2,95x10^2$ $3,05x10^3$ $0,43$ $0,37$ Chrysène $5,69x10^3$ $0,00$ $0,00$ $0,00$ $1,50x10^2$ $2,15x10^3$ $0,42$ $0,25$ Benzo(k)fluoranthène $4,38x10^3$ $2,91x10^2$ $0,00$ $1,66x10^3$ $3,89x10^3$ $0,14$ $2,16$ Benzo(k)fluoranthène $2,55x10^3$ $9,49x10^3$ $1,60x10^3$ $3,88x10^3$ $3,14x10^3$ $0,12$ $0,22$ <	TBBPA	ND	$7,59 \times 10^{-3}$	ND	5,56x10 <sup>-4</sup>	ND	$1,34 \times 10^{-4}$	ND	0,18
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Méthyl-P	1,69x10 <sup>-3</sup>	$3,71 \times 10^{-4}$	7,67x10 <sup>-4</sup>	4,85 x 10 <sup>-4</sup>	4,50x10 <sup>-5</sup>	8,92x10 <sup>-6</sup>	0,10	0,06
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Ethyl-P	5,87x10 <sup>-4</sup>	$4,71 \times 10^{-4}$	5,91x10 <sup>-5</sup>	3,64x10 <sup>-5</sup>	3,81x10 <sup>-7</sup>	$3,52 \times 10^{-5}$	0,05	0,05
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Propyl-P	5,87x10 <sup>-4</sup>	$2,55 \times 10^{-4}$	5,91x10 <sup>-5</sup>	$1,17 \times 10^{-3}$	3,81x10 <sup>-7</sup>	$2,60 \times 10^{-5}$	0,05	0,08
$ \begin{array}{llllllllllllllllllllllllllllllllllll$	Butyl-P	$2,29 \times 10^{-3}$	0,00	$2,57 \times 10^{-3}$	$2,02 \times 10^{-3}$	$1,33 \times 10^{-4}$	1,79x10 <sup>-5</sup>	0,14	0,09
$ \begin{array}{cccc} Accénaphtène & 4.95x10^2 & 0.00 & 4.23x10^5 & 2.22x10^3 & 4.88x10^5 & 3.60x10^4 & 0.45 & 0.10 \\ Fluorène & 1.53x10^2 & 0.00 & 1.33x10^4 & 2.01x10^2 & 9.49x10^5 & 1.58x10^4 & 0.25 & 0.28 \\ Phénanthrène & 3.24x10^3 & 7.69x10^3 & 0.00 & 5.26x10^4 & 2.09x10^4 & 3.70x10^4 & 0.12 & 0.19 \\ Anthracène & 7.57x10^3 & 3.44x10^2 & 0.00 & 1.00x10^2 & 1.93x10^3 & 2.17x10^3 & 0.19 & 0.43 \\ Fluoranthène & 1.65x10^2 & 3.40x10^2 & 3.38x10^3 & 0.00 & 2.69x10^3 & 7.62x10^3 & 0.30 & 0.41 \\ Pyrène & 1.73x10^2 & 2.25x10^2 & 1.24x10^3 & 2.05x10^3 & 6.54x10^4 & 2.15x10^3 & 0.28 & 0.33 \\ Benzo(a)anthracène & 1.71x10^2 & 1.31x10^2 & 0.00 & 1.80x10^2 & 2.95x10^2 & 3.05x10^3 & 0.43 & 0.37 \\ Chrysène & 5.69x10^3 & 0.00 & 0.00 & 0.00 & 1.15x10^2 & 3.21x10^3 & 0.26 & 0.11 \\ Benzo(b)fluoranthène & 2.17x10^4 & 1.09 & 0.00 & 7.42x10^2 & 4.52x10^3 & 5.08x10^3 & 0.14 & 2.16 \\ Benzo(a)pyrène & 2.35x10^3 & 9.49x10^3 & 0.00 & 3.88x10^2 & 1.07x10^2 & 4.48x10^3 & 0.25 & 0.42 \\ Benzo(a,h)anthracène 2.61x10^4 & 9.01x10^3 & 7.60x10^3 & 1.50x10^2 & 2.33x10^3 & 6.79x10^4 & 0.20 & 0.31 \\ Benzo(g,h,i)pérylène & 8.70x10^3 & 0.00 & 0.00 & 1.00x10^2 & 2.33x10^3 & 6.79x10^4 & 0.22 & 0.21 \\ Cyperméthrine & ND \\ Lindane & 0.00 & 6.97x10^3 & 3.57x10^4 & 0.00 & 3.38x10^5 & 1.42x10^4 & 0.22 & 0.21 \\ PCB 28 & 4.71x10^3 & 2.50x10^3 & 2.96x10^5 & 1.04x10^3 & 6.41x10^4 & 3.10x10^4 & 0.15 & 0.12 \\ PCB 48 & 5.34x10^3 & 0.00 & 3.7x10^4 & 1.05x10^3 & 8.45x10^4 & 1.37x10^3 & 0.17 & 0.10 \\ PCB 77 & 6.01x10^3 & 0.00 & 3.7x10^4 & 1.05x10^3 & 8.45x10^4 & 1.37x10^3 & 0.17 & 0.10 \\ PCB 101 & 9.05x10^3 & 0.00 & 3.31x10^4 & 3.55x10^3 & 2.10x10^3 & 1.89x10^3 & 0.22 & 0.23 \\ PCB 101 & 9.05x10^3 & 0.00 & 3.13x10^4 & 3.55x10^3 & 1.10x10^4 & 0.51 & 0.22 & 0.23 \\ PCB 110 & 7.33x10^3 & 0.00 & 3.13x10^4 & 3.55x10^3 & 1.21x10^3 & 3.76x10^4 & 0.21 & 0.13 \\ PCB 110 & 7.33x10^3 & 0.00 & 3.13x10^4 & 3.55x10^3 & 7.10x10^4 & 2.91x10^4 & 0.22 & 0.23 \\ PCB 111 & 3.64x10^4 & 1.41x10^2 & 1.61x10^5 & 0.00 & 3.35x10^4 & 3.22x10^4 & 0.05 & 0.24 \\ PCB 1118 & 6.40x10^$	Acénaphtylène	5,76x10 <sup>-2</sup>	0,00	2,05x10 <sup>-5</sup>	$1,98 \times 10^{-3}$	$1,27 \times 10^{-4}$	2,50x10 <sup>-5</sup>	0,48	0,09
$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Acénaphtène	4,95x10 <sup>-2</sup>	0,00	4,23x10 <sup>-5</sup>	$2,22 \times 10^{-3}$	4,88x10-5	$3,60 \times 10^{-4}$	0,45	0,10
$\begin{array}{llllllllllllllllllllllllllllllllllll$	Fluorène	$1,53 \times 10^{-2}$	0,00	1,33x10 <sup>-4</sup>	$2,01 \times 10^{-2}$	9,49x10 <sup>-5</sup>	$1,58 \times 10^{-4}$	0,25	0,28
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Phénanthrène	$3,24 \times 10^{-3}$	$7,69 \times 10^{-3}$	0,00	5,26x10 <sup>-4</sup>	2,09x10 <sup>-4</sup>	3,70x10 <sup>-4</sup>	0,12	0,19
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Anthracène	$7,57 \times 10^{-3}$	$3,44 \times 10^{-2}$	0,00	$1,00 \times 10^{-2}$	$1,93 \times 10^{-3}$	$2,17 \times 10^{-3}$	0,19	0,43
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Fluoranthène	$1,65 \times 10^{-2}$	$3,40 \times 10^{-2}$	3,38x10 <sup>-3</sup>	0,00	2,69x10 <sup>-3</sup>	$7,62 \times 10^{-3}$	0,30	0,41
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Pyrène	1.73x10 <sup>-2</sup>	$2,25 \times 10^{-2}$	$1.24 \times 10^{-3}$	$2.05 \times 10^{-3}$	6,54x10 <sup>-4</sup>	$2.15 \times 10^{-3}$	0,28	0.33
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Benzo(a)anthracène	$1.71 \times 10^{-2}$	$1.31 \times 10^{-2}$	0,00	$1.80 \times 10^{-2}$	2,95x10 <sup>-2</sup>	$3.05 \times 10^{-3}$	0,43	0.37
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Chrysène	5,69x10 <sup>-3</sup>	0.00	0,00	0,00	$1.15 \times 10^{-2}$	$3.21 \times 10^{-3}$	0,26	0,11
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Benzo(b)fluoranthène	2.17x10 <sup>-4</sup>	1.09	0.00	$7.42 \times 10^{-2}$	4.52x10 <sup>-3</sup>	$5.08 \times 10^{-3}$	0.14	2.16
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Benzo(k)fluoranthène	4.38x10 <sup>-3</sup>	$2.91 \times 10^{-2}$	0.00	$1.06 \times 10^{-2}$	$1.07 \times 10^{-2}$	$4.48 \times 10^{-3}$	0.25	0.42
$ \begin{array}{c c} Indéno(c,d)pyrène & 0,00 & 4,56 \times 10^{-3} & 1,84 \times 10^{-2} & 0,00 & 6,64 \times 10^{-3} & 3,89 \times 10^{-2} & 0,32 & 0,42 \\ \hline Dibenzo(a,h)anthracène 2,61 \times 10^{-4} & 9,01 \times 10^{-3} & 7,60 \times 10^{-3} & 1,50 \times 10^{-2} & 2,33 \times 10^{-3} & 6,79 \times 10^{-4} & 0,20 & 0,31 \\ \hline Benzo(g,h,i)pérylène & 8,70 \times 10^{-3} & 0,00 & 0,00 & 1,10 \times 10^{-2} & 3,85 \times 10^{-3} & 2,81 \times 10^{-4} & 0,22 & 0,21 \\ \hline Cyperméthrine & ND & N$	Benzo(a)pyrène	2.35x10 <sup>-3</sup>	$9.49 \times 10^{-3}$	0.00	3.88x10 <sup>-3</sup>	4.87x10 <sup>-3</sup>	7.13x10 <sup>-5</sup>	0.17	0.23
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Indéno(c.d)pvrène	0.00	$4.56 \times 10^{-3}$	$1.84 \times 10^{-2}$	0.00	6.64x10 <sup>-3</sup>	3.89x10 <sup>-2</sup>	0.32	0.42
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Dibenzo(a.h)anthracène	e2.61x10 <sup>-4</sup>	$9.01 \times 10^{-3}$	7.60x10 <sup>-3</sup>	$1.50 \times 10^{-2}$	2.33x10 <sup>-3</sup>	6.79x10 <sup>-4</sup>	0.20	0.31
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Benzo(g.h.i)pérvlène	8.70x10 <sup>-3</sup>	0.00	0.00	$1.10 \times 10^{-2}$	3.85x10 <sup>-3</sup>	$2.81 \times 10^{-4}$	0.22	0.21
Lindane $0,00$ $6,97x10^{-3}$ $3,57x10^{-4}$ $0,00$ $4,53x10^{-5}$ $1,42x10^{-4}$ $0,04$ $0,17$ HCB $0,00$ $2,77x10^{-3}$ $0,00$ $0,00$ $3,38x10^{-4}$ $4,02x10^{-5}$ $0,04$ $0,11$ PeCB $2,96x10^{-2}$ $1,45x10^{-3}$ $1,26x10^{-4}$ $2,05x10^{-5}$ $4,30x10^{-5}$ $6,12x10^{-7}$ $0,34$ $0,08$ PCB 28 $4,71x10^{-3}$ $2,50x10^{-3}$ $2,96x10^{-5}$ $1,04x10^{-3}$ $6,41x10^{-4}$ $3,10x10^{-4}$ $0,15$ $0,12$ PCB 52 $5,85x10^{-3}$ $0,00$ $3,97x10^{-4}$ $1,05x10^{-3}$ $8,45x10^{-4}$ $1,37x10^{-3}$ $0,17$ PCB 77 $6,01x10^{-3}$ $0,00$ $4,03x10^{-3}$ $1,19x10^{-2}$ $1,52x10^{-3}$ $1,16x10^{-3}$ $0,22$ $0,23$ PCB 81 $5,34x10^{-3}$ $0,00$ $2,65x10^{-3}$ $8,04x10^{-3}$ $2,10x10^{-3}$ $3,20$ $0,20$ PCB 101 $9,05x10^{-3}$ $0,00$ $3,13x10^{-4}$ $3,55x10^{-3}$ $1,21x10^{-3}$ $3,76x10^{-4}$ $0,21$ $0,13$ PCB 105 $1,54x10^{-4}$ $1,26x10^{-2}$ $1,00x10^{-4}$ $0,00$ $2,57x10^{-4}$ $5,34x10^{-4}$ $0,20$ $0,11$ PCB 114 $3,64x10^{-4}$ $1,41x10^{-2}$ $1,61x10^{-5}$ $0,00$ $3,35x10^{-4}$ $3,22x10^{-4}$ $0,05$ $0,24$ PCB 118 $6,40x10^{-4}$ $1,46x10^{-2}$ $0,00$ $0,00$ $3,23x10^{-4}$ $4,08x10^{-4}$ $0,06$ $0,24$	Cvperméthrine	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Lindane	0.00	$6.97 \times 10^{-3}$	3.57x10 <sup>-4</sup>	0.00	4.53x10 <sup>-5</sup>	$1.42 \times 10^{-4}$	0.04	0.17
PeCB $2,96x10^{-2}$ $1,45x10^{-3}$ $1,26x10^{-4}$ $2,05x10^{-5}$ $4,30x10^{-5}$ $6,12x10^{-7}$ $0,34$ $0,08$ PCB 28 $4,71x10^{-3}$ $2,50x10^{-3}$ $2,96x10^{-5}$ $1,04x10^{-3}$ $6,41x10^{-4}$ $3,10x10^{-4}$ $0,15$ $0,12$ PCB 52 $5,85x10^{-3}$ $0,00$ $3,97x10^{-4}$ $1,05x10^{-3}$ $8,45x10^{-4}$ $1,37x10^{-3}$ $0,17$ $0,10$ PCB 77 $6,01x10^{-3}$ $0,00$ $4,03x10^{-3}$ $1,19x10^{-2}$ $1,52x10^{-3}$ $1,16x10^{-3}$ $0,22$ $0,23$ PCB 81 $5,34x10^{-3}$ $0,00$ $2,65x10^{-3}$ $8,04x10^{-3}$ $2,10x10^{-3}$ $1,89x10^{-3}$ $0,20$ $0,20$ PCB 101 $9,05x10^{-3}$ $0,00$ $3,13x10^{-4}$ $3,55x10^{-3}$ $1,21x10^{-3}$ $3,76x10^{-4}$ $0,21$ $0,13$ PCB 105 $1,54x10^{-4}$ $1,26x10^{-2}$ $1,00x10^{-4}$ $0,00$ $2,57x10^{-4}$ $5,34x10^{-4}$ $0,05$ $0,23$ PCB 110 $7,33x10^{-3}$ $0,00$ $1,94x10^{-3}$ $2,93x10^{-3}$ $7,10x10^{-4}$ $2,91x10^{-4}$ $0,20$ $0,11$ PCB 114 $3,64x10^{-4}$ $1,46x10^{-2}$ $0,00$ $3,23x10^{-4}$ $4,08x10^{-4}$ $0,06$ $0,24$	HCB	0.00	$2.77 \times 10^{-3}$	0.00	0.00	3.38x10 <sup>-4</sup>	$4.02 \times 10^{-5}$	0.04	0.11
PCB 28       4,71x10 <sup>-3</sup> 2,90x10 <sup>-3</sup> 2,96x10 <sup>-5</sup> 1,04x10 <sup>-3</sup> 6,41x10 <sup>-4</sup> 3,10x10 <sup>-4</sup> 0,15       0,12         PCB 52       5,85x10 <sup>-3</sup> 0,00       3,97x10 <sup>-4</sup> 1,05x10 <sup>-3</sup> 8,45x10 <sup>-4</sup> 1,37x10 <sup>-3</sup> 0,17       0,10         PCB 77       6,01x10 <sup>-3</sup> 0,00       4,03x10 <sup>-3</sup> 1,19x10 <sup>-2</sup> 1,52x10 <sup>-3</sup> 1,16x10 <sup>-3</sup> 0,22       0,23         PCB 81       5,34x10 <sup>-3</sup> 0,00       2,65x10 <sup>-3</sup> 8,04x10 <sup>-3</sup> 2,10x10 <sup>-3</sup> 1,89x10 <sup>-3</sup> 0,20       0,20         PCB 101       9,05x10 <sup>-3</sup> 0,00       3,13x10 <sup>-4</sup> 3,55x10 <sup>-3</sup> 1,21x10 <sup>-3</sup> 3,76x10 <sup>-4</sup> 0,21       0,13         PCB 105       1,54x10 <sup>-4</sup> 1,26x10 <sup>-2</sup> 1,00x10 <sup>-4</sup> 0,00       2,57x10 <sup>-4</sup> 5,34x10 <sup>-4</sup> 0,20       0,11         PCB 110       7,33x10 <sup>-3</sup> 0,00       1,94x10 <sup>-3</sup> 2,93x10 <sup>-3</sup> 7,10x10 <sup>-4</sup> 2,91x10 <sup>-4</sup> 0,20       0,11         PCB 114       3,64x10 <sup>-4</sup> 1,46x10 <sup>-2</sup> 0,00       3,23x10 <sup>-4</sup> 3,22x10 <sup>-4</sup> 0,05       0,24         PCB 118       6,40x10 <sup>-4</sup> 1,46x10 <sup>-2</sup> 0,00       0,00       3,23x10 <sup>-4</sup> <td< td=""><td>PeCB</td><td><math>2.96 \times 10^{-2}</math></td><td><math>1.45 \times 10^{-3}</math></td><td><math>1.26 \times 10^{-4}</math></td><td><math>2.05 \times 10^{-5}</math></td><td><math>4.30 \times 10^{-5}</math></td><td><math>6.12 \times 10^{-7}</math></td><td>0.34</td><td>0.08</td></td<>	PeCB	$2.96 \times 10^{-2}$	$1.45 \times 10^{-3}$	$1.26 \times 10^{-4}$	$2.05 \times 10^{-5}$	$4.30 \times 10^{-5}$	$6.12 \times 10^{-7}$	0.34	0.08
PCB 52       5,85x10 <sup>-3</sup> 0,00       3,97x10 <sup>-4</sup> 1,05x10 <sup>-3</sup> 8,45x10 <sup>-4</sup> 1,37x10 <sup>-3</sup> 0,17       0,10         PCB 77       6,01x10 <sup>-3</sup> 0,00       4,03x10 <sup>-3</sup> 1,19x10 <sup>-2</sup> 1,52x10 <sup>-3</sup> 1,16x10 <sup>-3</sup> 0,22       0,23         PCB 81       5,34x10 <sup>-3</sup> 0,00       2,65x10 <sup>-3</sup> 8,04x10 <sup>-3</sup> 2,10x10 <sup>-3</sup> 1,89x10 <sup>-3</sup> 0,20       0,20         PCB 101       9,05x10 <sup>-3</sup> 0,00       3,13x10 <sup>-4</sup> 3,55x10 <sup>-3</sup> 1,21x10 <sup>-3</sup> 3,76x10 <sup>-4</sup> 0,21       0,13         PCB 105       1,54x10 <sup>-4</sup> 1,26x10 <sup>-2</sup> 1,00x10 <sup>-4</sup> 0,00       2,57x10 <sup>-4</sup> 5,34x10 <sup>-4</sup> 0,05       0,23         PCB 110       7,33x10 <sup>-3</sup> 0,00       1,94x10 <sup>-3</sup> 2,93x10 <sup>-3</sup> 7,10x10 <sup>-4</sup> 2,91x10 <sup>-4</sup> 0,05       0,23         PCB 114       3,64x10 <sup>-4</sup> 1,41x10 <sup>-2</sup> 1,61x10 <sup>-5</sup> 0,00       3,35x10 <sup>-4</sup> 3,22x10 <sup>-4</sup> 0,05       0,24         PCB 118       6,40x10 <sup>-4</sup> 1,46x10 <sup>-2</sup> 0,00       0,00       3,23x10 <sup>-4</sup> 0,06       0,24	PCB 28	$4.71 \times 10^{-3}$	$2.50 \times 10^{-3}$	2.96x10 <sup>-5</sup>	$1.04 \times 10^{-3}$	6.41x10 <sup>-4</sup>	$3.10 \times 10^{-4}$	0.15	0.12
PCB 77       6,01x10 <sup>-3</sup> 0,00       4,03x10 <sup>-3</sup> 1,19x10 <sup>-2</sup> 1,52x10 <sup>-3</sup> 1,16x10 <sup>-3</sup> 0,22       0,23         PCB 81       5,34x10 <sup>-3</sup> 0,00       2,65x10 <sup>-3</sup> 8,04x10 <sup>-3</sup> 2,10x10 <sup>-3</sup> 1,89x10 <sup>-3</sup> 0,20       0,20         PCB 101       9,05x10 <sup>-3</sup> 0,00       3,13x10 <sup>-4</sup> 3,55x10 <sup>-3</sup> 1,21x10 <sup>-3</sup> 3,76x10 <sup>-4</sup> 0,21       0,13         PCB 105       1,54x10 <sup>-4</sup> 1,26x10 <sup>-2</sup> 1,00x10 <sup>-4</sup> 0,00       2,57x10 <sup>-4</sup> 5,34x10 <sup>-4</sup> 0,05       0,23         PCB 110       7,33x10 <sup>-3</sup> 0,00       1,94x10 <sup>-3</sup> 2,93x10 <sup>-3</sup> 7,10x10 <sup>-4</sup> 2,91x10 <sup>-4</sup> 0,20       0,11         PCB 114       3,64x10 <sup>-4</sup> 1,41x10 <sup>-2</sup> 1,61x10 <sup>-5</sup> 0,00       3,35x10 <sup>-4</sup> 3,22x10 <sup>-4</sup> 0,05       0,24         PCB 118       6,40x10 <sup>-4</sup> 1,46x10 <sup>-2</sup> 0,00       0,00       3,23x10 <sup>-4</sup> 4,08x10 <sup>-4</sup> 0,06       0,24	PCB 52	$5.85 \times 10^{-3}$	0.00	$3.97 \times 10^{-4}$	$1.05 \times 10^{-3}$	8.45x10 <sup>-4</sup>	$1.37 \times 10^{-3}$	0.17	0.10
PCB 81 $5,34x10^{-3}$ $0,00$ $2,65x10^{-3}$ $8,04x10^{-3}$ $2,10x10^{-3}$ $1,89x10^{-3}$ $0,20$ $0,20$ PCB 101 $9,05x10^{-3}$ $0,00$ $3,13x10^{-4}$ $3,55x10^{-3}$ $1,21x10^{-3}$ $3,76x10^{-4}$ $0,21$ $0,13$ PCB 105 $1,54x10^{-4}$ $1,26x10^{-2}$ $1,00x10^{-4}$ $0,00$ $2,57x10^{-4}$ $5,34x10^{-4}$ $0,05$ $0,23$ PCB 110 $7,33x10^{-3}$ $0,00$ $1,94x10^{-3}$ $2,93x10^{-3}$ $7,10x10^{-4}$ $2,91x10^{-4}$ $0,20$ $0,11$ PCB 114 $3,64x10^{-4}$ $1,41x10^{-2}$ $1,61x10^{-5}$ $0,00$ $3,23x10^{-4}$ $4,08x10^{-4}$ $0,06$ $0,24$ PCB 118 $6,40x10^{-4}$ $1,46x10^{-2}$ $0,00$ $0,00$ $3,23x10^{-4}$ $4,08x10^{-4}$ $0,06$ $0,24$	PCB 77	$6.01 \times 10^{-3}$	0.00	$4.03 \times 10^{-3}$	$1.19 \times 10^{-2}$	$1.52 \times 10^{-3}$	$1.16 \times 10^{-3}$	0.22	0.23
PCB 101       9,05x10 <sup>-3</sup> 0,00       3,13x10 <sup>-4</sup> 3,55x10 <sup>-3</sup> 1,21x10 <sup>-3</sup> 3,76x10 <sup>-4</sup> 0,21       0,13         PCB 105       1,54x10 <sup>-4</sup> 1,26x10 <sup>-2</sup> 1,00x10 <sup>-4</sup> 0,00       2,57x10 <sup>-4</sup> 5,34x10 <sup>-4</sup> 0,05       0,23         PCB 110       7,33x10 <sup>-3</sup> 0,00       1,94x10 <sup>-3</sup> 2,93x10 <sup>-3</sup> 7,10x10 <sup>-4</sup> 2,91x10 <sup>-4</sup> 0,20       0,11         PCB 114       3,64x10 <sup>-4</sup> 1,41x10 <sup>-2</sup> 1,61x10 <sup>-5</sup> 0,00       3,35x10 <sup>-4</sup> 3,22x10 <sup>-4</sup> 0,05       0,24         PCB 118       6,40x10 <sup>-4</sup> 1,46x10 <sup>-2</sup> 0,00       0,00       3,23x10 <sup>-4</sup> 0,06       0,24	PCB 81	$5.34 \times 10^{-3}$	0.00	$2.65 \times 10^{-3}$	$8.04 \times 10^{-3}$	$2.10 \times 10^{-3}$	$1.89 \times 10^{-3}$	0.20	0.20
PCB 105 $1,54x10^{-4}$ $1,26x10^{-2}$ $1,00x10^{-4}$ $0,00$ $2,57x10^{-4}$ $5,34x10^{-4}$ $0,05$ $0,23$ PCB 110 $7,33x10^{-3}$ $0,00$ $1,94x10^{-3}$ $2,93x10^{-3}$ $7,10x10^{-4}$ $2,91x10^{-4}$ $0,20$ $0,11$ PCB 114 $3,64x10^{-4}$ $1,41x10^{-2}$ $1,61x10^{-5}$ $0,00$ $3,35x10^{-4}$ $3,22x10^{-4}$ $0,05$ $0,24$ PCB 118 $6,40x10^{-4}$ $1,46x10^{-2}$ $0,00$ $0,00$ $3,23x10^{-4}$ $4,08x10^{-4}$ $0,06$ $0,24$	PCB 101	$9.05 \times 10^{-3}$	0.00	$3.13 \times 10^{-4}$	$3.55 \times 10^{-3}$	$1.21 \times 10^{-3}$	$3.76 \times 10^{-4}$	0.21	0.13
PCB 110 $7,33x10^{-3}$ $0,00$ $1,94x10^{-3}$ $2,93x10^{-3}$ $7,10x10^{-4}$ $2,91x10^{-4}$ $0,20$ $0,11$ PCB 114 $3,64x10^{-4}$ $1,41x10^{-2}$ $1,61x10^{-5}$ $0,00$ $3,35x10^{-4}$ $3,22x10^{-4}$ $0,05$ $0,24$ PCB 118 $6,40x10^{-4}$ $1,46x10^{-2}$ $0,00$ $0,00$ $3,23x10^{-4}$ $4,08x10^{-4}$ $0,06$ $0,24$	PCB 105	$1.54 \times 10^{-4}$	$1.26 \times 10^{-2}$	$1.00 \times 10^{-4}$	0.00	$2.57 \times 10^{-4}$	$5.34 \times 10^{-4}$	0.05	0.23
PCB 114 $3,64x10^{-4}$ $1,41x10^{-2}$ $1,61x10^{-5}$ $0,00$ $3,35x10^{-4}$ $3,22x10^{-4}$ $0,05$ $0,24$ PCB 118 $6,40x10^{-4}$ $1,46x10^{-2}$ $0,00$ $0,00$ $3,23x10^{-4}$ $4,08x10^{-4}$ $0,06$ $0,24$	PCB 110	$7.33 \times 10^{-3}$	0.00	$1.94 \times 10^{-3}$	$2.93 \times 10^{-3}$	$7.10 \times 10^{-4}$	$2.91 \times 10^{-4}$	0.20	0.11
PCB 118 $6,40x10^{-4}$ $1,46x10^{-2}$ $0,00$ $0,00$ $3,23x10^{-4}$ $4,08x10^{-4}$ $0,06$ $0,24$	PCB 114	$3.64 \times 10^{-4}$	$1.41 \times 10^{-2}$	$1.61 \times 10^{-5}$	0.00	$3.35 \times 10^{-4}$	$3.22 \times 10^{-4}$	0.05	0.24
	PCB 118	6,40x10 <sup>-4</sup>	1,46x10 <sup>-2</sup>	0,00	0,00	3,23x10 <sup>-4</sup>	4,08x10 <sup>-4</sup>	0,06	0,24

Composés	$u^2$ prétraitements (ng·m <sup>-3</sup> ) <sup>2</sup>		u <sup>2</sup> jours (ng·m <sup>-3</sup> ) <sup>2</sup>		u² rép (ng·	étitions m <sup>-3</sup> ) <sup>2</sup>	Incertitude globale (ng·m <sup>-3</sup> )	
<u>r</u>	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase
PCB 123	6,48x10 <sup>-4</sup>	1,60x10 <sup>-2</sup>	0,00	0,00	3,42x10 <sup>-4</sup>	5,72x10 <sup>-4</sup>	0,06	0,26
PCB 126	6,59x10 <sup>-4</sup>	1,81 x 10 <sup>-2</sup>	2,78x10 <sup>-4</sup>	0,00	4,05x10 <sup>-4</sup>	6,12x10 <sup>-4</sup>	0,07	0,27
PCB 138	3,18x10 <sup>-4</sup>	$1,24 \mathrm{x}10^{-2}$	1,05x10 <sup>-4</sup>	0,00	3,88x10 <sup>-4</sup>	3,84 x 10 <sup>-4</sup>	0,06	0,23
PCB 153	0,00	$1,12 \times 10^{-2}$	1,09x10 <sup>-4</sup>	0,00	2,92x10 <sup>-4</sup>	$4,48 \mathrm{x}10^{-4}$	0,04	0,22
PCB 156	1,98x10 <sup>-4</sup>	1,53x10 <sup>-2</sup>	7,67x10 <sup>-4</sup>	1,57x10 <sup>-4</sup>	3,56x10 <sup>-4</sup>	6,63 x 10 <sup>-4</sup>	0,07	0,25
PCB 157	4,42x10 <sup>-4</sup>	1,59x10 <sup>-2</sup>	2,34x10 <sup>-4</sup>	0,00	4,30x10 <sup>-4</sup>	5,30x10 <sup>-4</sup>	0,07	0,26
PCB 167	8,74x10 <sup>-4</sup>	1,64x10 <sup>-2</sup>	1,73x10 <sup>-4</sup>	8,97 x 10 <sup>-5</sup>	5,27x10 <sup>-4</sup>	$4,53 \mathrm{x}10^{-4}$	0,08	0,26
PCB 169	6,08x10 <sup>-4</sup>	1,97 x 10 <sup>-2</sup>	3,37x10 <sup>-4</sup>	0,00	4,87x10 <sup>-4</sup>	6,79x10 <sup>-4</sup>	0,08	0,29
PCB 180	3,92x10 <sup>-4</sup>	1,41 x 10 <sup>-2</sup>	3,98x10 <sup>-4</sup>	2,61 x 10 <sup>-5</sup>	7,03x10 <sup>-4</sup>	$4,42 \mathrm{x}10^{-4}$	0,08	0,24
PCB 189	1,34x10 <sup>-4</sup>	1,64x10 <sup>-2</sup>	2,33x10 <sup>-4</sup>	0,00	5,86x10 <sup>-4</sup>	$3,33 \times 10^{-4}$	0,06	0,26
PBDE 28	1,55x10 <sup>-4</sup>	0,00	7,15x10 <sup>-4</sup>	1,08x10 <sup>-4</sup>	6,39x10 <sup>-5</sup>	1,10x10 <sup>-4</sup>	0,06	0,03
PBDE 47	5,44x10 <sup>-4</sup>	0,00	3,46x10 <sup>-4</sup>	0,00	4,33x10 <sup>-5</sup>	$1,05 \mathrm{x}10^{-4}$	0,06	0,02
PBDE 99	4,35x10 <sup>-4</sup>	1,26x10 <sup>-5</sup>	2,50x10 <sup>-4</sup>	1,09x10 <sup>-5</sup>	1,20x10 <sup>-4</sup>	6,93x10 <sup>-5</sup>	0,06	0,02
<b>PBDE 100</b>	4,79x10 <sup>-4</sup>	1,08x10 <sup>-5</sup>	2,32x10 <sup>-4</sup>	7,51x10 <sup>-6</sup>	9,82x10 <sup>-5</sup>	6,81 x 10 <sup>-5</sup>	0,06	0,02
<b>PBDE 153</b>	0,00	6,01 x 10 <sup>-5</sup>	0,00	0,00	1,80x10 <sup>-3</sup>	$2,81 \mathrm{x}10^{-4}$	0,08	0,04
PBDE 154	0,00	0,00	0,00	0,00	1,27x10 <sup>-3</sup>	5,80x10 <sup>-4</sup>	0,07	0,05
HBCD	0,00	0,00	6,59x10 <sup>-5</sup>	1,41x10 <sup>-6</sup>	1,04x10 <sup>-5</sup>	1,90x10 <sup>-5</sup>	0,02	0,01
Triclosan	3,31x10 <sup>-5</sup>	0,00	6,90x10 <sup>-5</sup>	1,28x10 <sup>-4</sup>	1,55x10 <sup>-5</sup>	2,10x10 <sup>-5</sup>	0,02	0,02

#### Annexe 23. Conditions de prélèvement de l'air (intérieur et extérieur) pour les périodes estivale et hivernale

#### Période estivale

Prélèvements	Pér	iode	Volume	Débit moyen	Températures	Ensoleillement	
I Televenients	du	au	(m <sup>3</sup> )	( <b>m<sup>3</sup>.h</b> <sup>-1</sup> )	(°C)	(min)	
Crèche 1	13/06/13	28/06/13	168,64	0,612	17,0	4591	
Crèche 2	28/06/13	12/07/13	252,88	0,869	17,0	8324	
Crèche 3	09/09/13	23/09/13	200,86	0,686	22,0	2844	
Maison 1	13/06/13	28/06/13	168,64	0,594	20,0	4591	
Maison 2	28/06/13	12/07/13	171,94	0,649	20,0	8324	
Maison 3	10/09/13	23/09/13	205,67	0,759	21,0	2844	
Bureau 1	13/06/13	28/06/13	245,53	0,832	21,0	4591	
Bureau 2	28/06/13	12/07/13	144,39	0,539	22,5	8324	
Bureau 3	09/09/13	23/09/13	162,28	0,575	21,0	2844	
Appartement 1	13/06/13	28/06/13	181,68	0,649	22,0	4591	
Appartement 2	28/06/13	12/07/13	258,85	0,832	22,0	8324	
Appartement 3	10/09/13	23/09/13	188,21	0,759	21,0	2844	
Paris 13ème (extérieur) 1	17/06/13	03/07/13	603,00	1,860	17,8	4591	
Paris 13ème (extérieur) 2	03/07/13	18/07/13	515,00	1,670	21,7	8324	
Paris 13ème (extérieur) 3	11/09/13	25/09/13	478,00	1,640	15,8	2844	

#### Période hivernale

	Période		Volume	Débit moven	Températures	Ensoleillement	
Prélévéments	du	au	(m <sup>3</sup> )	(m <sup>3.</sup> h <sup>-1</sup> )	(°C)	(min)	
Crèche 4	05/12/13	19/12/13	222,77	0,796	22,0	4541	
Crèche 5	07/01/14	21/01/14	227,91	0,814	22,0	1442	
Crèche 6	21/01/14	04/02/14	210,22	0,759	21,0	1483	
Maison 4	05/12/13	19/12/13	221,40	0,814	21,5	4541	
Maison 5	07/01/14	21/01/14	202,92	0,741	21,0	1442	
Maison 6	21/01/14	04/02/14	223,03	0,814	21,0	1483	
Bureau 4	05/12/13	19/12/13	189,89	0,686	21,0	4541	
Bureau 5	07/01/14	21/01/14	217,64	0,777	20,0	1442	
Bureau 6	21/01/14	04/02/14	234,78	0,851	20,0	1483	
Appartement 4	04/12/13	19/12/13	279,82	0,869	20,0	4541	
Appartement 5	06/01/14	21/01/14	248,46	0,887	19,5	1442	
Appartement 6	21/01/14	04/02/14	244,54	0,906	20,0	1483	
Paris 13ème (extérieur) 1	05/12/13	19/12/13	522,00	1,823	5,7	4541	
Paris 13ème (extérieur) 2	07/01/14	21/01/14	470,00	1,216	7,4	1442	
Paris 13ème (extérieur) 3	21/01/14	04/02/14	534,00	1,859	5,5	1483	

### Annexe 24. Concentrations des composés étudiés dans les phases gazeuse et particulaire collectées en intérieur et extérieur en été 2013

	Crèche		Maison		Bureau		Appartement		Extérieur	
Composés	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase
	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire
	Phtalates									
DMP	53,33±13,45	< LQ	43,94±9,46	< LQ	$10,04\pm 8,99$	< LQ	60,85±16,95	< LQ	0,935±0,215	$0,062\pm0,013$
DEP	223,2±170,7	1,997±0,853	216,8±58,6	$2,085\pm3,495$	$128,8\pm20,2$	$1,135\pm0,785$	247,1±23,3	$2,886\pm3,472$	8,054±1,555	$6,715\pm1,182$
DiBP	181,5±22,5	$17,49\pm 5,19$	364,7±114,6	13,16±8,38	417,7±102,3	$19,28{\pm}11,42$	231,0±44,7	8,003±6,414	12,31±2,69	$0,931\pm0,161$
DnBP	$284,2\pm 86,8$	$7,949\pm 2,887$	193,9±65,8	8,215±2,743	133,1±46,4	$10,37\pm7,07$	$204,9\pm 5,1$	15,12±14,63	4,093±1,069	$2,511\pm1,247$
BBP	$70,65\pm54,24$	110,0±72,6	16,71±17,66	$2,063\pm0,507$	11,03±3,93	9,628±1,536	16,16±23,63	$2,080\pm1,324$	< LQ	< LQ
DEHP	32,20±15,85	263,9±38,7	21,07±20,79	153,7±31,5	6,971±1,977	90,98±34,80	$13,21\pm10,70$	177,7±32,7	$5,655 \pm 4,742$	$12,50\pm1,37$
DnOP	< LQ	$0,325\pm0,106$	< LQ	< LQ	< LQ	$0,262\pm0,156$	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
DiNP	2,369±3,716	$14,29\pm2,22$	$0,723\pm1,004$	13,19±1,28	$2,460\pm1,237$	$22,20\pm7,26$	6,635±5,639	$18,66\pm 2,40$	$0,675\pm0,179$	$2,163\pm0,657$
DiDP	< LQ	$13,14\pm4,77$	< LQ	3,479±2,436	< LQ	4,053±0,176	< LQ	$1,883\pm0,327$	< LQ	$0,545 \pm 0,465$
$\sum 7$ Phtalates	845,1±103,3	$401,7{\pm}105,1$	857,1±139,9	179,3±66,1	707,7±158,5	131,6±34,5	773,2±110,4	$205,8\pm76,5$	31,05±4,28	22,72±5,13
	Muscs									
Galaxolide	35,41±3,91	$0,204\pm0,017$	59,21±14,02	0,171±0,091	32,81±15,61	0,383±0,013	$21,85\pm 8,78$	0,075±0,039	$0,957 \pm 0,075$	$0,019\pm0,003$
Tonalide	36,77±5,13	$0,119\pm0,078$	9,108±2,643	0,021±0,006	8,886±3,324	$0,050\pm0,024$	15,96±3,26	0,060±0,029	$0,370\pm0,081$	$0,007{\pm}0,002$
	Alkylphénols									
Octylphénol	$1,512\pm0,427$	$0,002\pm0,001$	1,316±0,399	$0,003\pm0,001$	$1,360\pm0,237$	$0,002\pm0,002$	$1,336\pm0,194$	$0,004\pm0,002$	$0,064 \pm 0,008$	$0,029\pm0,013$
Nonylphénol	$25,69\pm3,92$	$0,207\pm0,074$	27,19±8,71	$0,170\pm0,081$	$16,12\pm5,82$	$0,152\pm0,110$	$10,57\pm2,12$	0,274±0,356	$0,175\pm0,019$	$0,042\pm0,022$
$\sum OP + NP$	27,20±17,09	$0,209\pm0,145$	28,51±18,30	$0,172\pm0,118$	$17,48\pm10,43$	$0,154{\pm}0,106$	11,91±6,53	0,278±0,191	$0,239\pm0,079$	$0,071 \pm 0,009$
OP1EO	0,116±0,163	$0,494\pm0,278$	0,298±0,137	$0,009\pm0,006$	$0,562\pm0,344$	$0,020\pm0,004$	$0,253\pm0,075$	0,040±0,022	$0,038\pm0,025$	$0,010\pm0,002$
OP2EO	< LQ	0,016±0,002	< LQ	$0,006\pm0,005$	< LQ	$0,028\pm0,009$	< LQ	0,038±0,010	0,021±0,004	$0,006\pm 0,001$
NP1EO	$3,544 \pm 0,166$	$0,444\pm0,179$	$5,174\pm0,880$	$0,184{\pm}0,062$	4,614±2,271	$0,467\pm0,225$	6,940±3,678	$0,556\pm0,224$	$0,135\pm0,048$	$0,025\pm0,011$
NP2EO	$0,096\pm0,006$	0,330±0,017	$0,187\pm0,069$	0,205±0,043	$0,102\pm0,082$	$0,409\pm0,099$	$0,206\pm0,153$	0,359±0,020	0,047±0,023	$0,019{\pm}0,004$
$\sum$ Ethoxylés	3,756±1,985	$1,284\pm0,215$	$5,658\pm2,848$	$0,403\pm0,108$	5,278±2,483	$0,923\pm0,240$	7,400±3,874	0,993±0,255	$0,241\pm0,051$	$0,061{\pm}0,008$
	Phénols									
Bisphénol A	$0,002\pm0,003$	0,332±0,378	$0,003\pm0,004$	$0,198\pm0,048$	0,002±0,003	$0,560\pm0,633$	$0,003\pm0,005$	0,129±0,069	0,551±0,600	$0,108{\pm}0,109$
TBBPA	-	$0,009\pm0,004$	-	$0,005\pm0,005$	-	$0,117\pm0,189$	-	0,019±0,017	-	$0,004{\pm}0,005$
	Parabènes									
Méthyl-P	3,735±1,836	$0,052\pm0,004$	1,279±0,216	$0,012\pm0,005$	7,875±1,393	$0,080\pm0,032$	$1,986\pm0,175$	$0,019\pm0,008$	$0,339\pm0,032$	$0,090\pm 0,032$

Chaque valeur, exprimée en ng.m<sup>-3</sup>, correspond à la moyenne de trois prélèvements successifs (moyenne  $\pm$  écart-type, n = 3)

	Crè	che	Mai	ison	Bure	eau	Apparte	ement	Extérieur	
Composés	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase
	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire
Ethyl-P	0,448±0,207	0,005±0,003	0,130±0,071	0,001±0,001	0,396±0,035	0,003±0,000	0,173±0,065	0,001±0,001	0,022±0,002	0,004±0,000
Propyl-P	0,712±0,612	0,015±0,004	0,268±0,041	$0,004 \pm 0,003$	2,229±0,402	0,053±0,023	0,271±0,057	0,004±0,003	0,021±0,009	0,004±0,001
Butyl-P	0,428±0,096	0,006±0,002	0,032±0,004	$0,001\pm0,000$	$0,100\pm0,055$	0,001±0,000	0,128±0,030	0,003±0,001	0,018±0,001	0,001±0,000
$\sum$ 4 Parabènes	5,322±1,608	0,079±0,022	1,709±0,576	$0,019\pm0,005$	10,60±3,61	0,137±0,038	2,557±0,900	0,027±0,008	0,400±0,159	0,099±0,044
	HAP									
Acénaphtylène	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
Acénaphtène	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
Fluorène	$10,89\pm 3,50$	< LQ	$22,54{\pm}4,07$	< LQ	6,478±2,681	< LQ	$22,54{\pm}7,60$	< LQ	$1,234\pm0,567$	< LQ
Phénanthrène	$15,06\pm 5,48$	$0,047\pm0,022$	19,73±6,50	$0,039\pm0,039$	$15,04\pm 8,08$	0,021±0,017	22,21±5,87	$0,068\pm0,074$	2,688±1,258	$0,047\pm0,009$
Anthracène	$0,563\pm0,435$	$0,006\pm0,003$	$2,774\pm1,256$	$0,006\pm0,003$	$0,829\pm0,597$	$0,006\pm0,003$	$2,098\pm0,761$	< LQ	0,026±0,027	$0,005\pm0,001$
Fluoranthène	$2,764\pm3,173$	$0,045\pm0,008$	$3,320\pm2,366$	$0,098\pm0,111$	4,601±5,132	$0,040\pm0,035$	2,282±0,819	$0,148\pm0,189$	$0,798\pm0,448$	$0,062\pm0,019$
Pyrène	2,086±2,369	$0,043\pm0,012$	$2,426\pm1,428$	$0,063\pm0,052$	3,236±3,361	0,051±0,019	1,426±0,424	0,092±0,089	0,403±0,193	$0,059 \pm 0,020$
Benzo(a)anthracène	$0,012\pm0,005$	0,015±0,012	$0,028\pm0,026$	$0,019\pm0,007$	$0,009\pm0,004$	$0,014{\pm}0,008$	$0,019\pm0,014$	0,026±0,021	0,012±0,013	$0,023\pm0,010$
Chrysène	0,019±0,016	0,039±0,011	$0,048 \pm 0,047$	$0,031\pm0,010$	$0,024{\pm}0,020$	$0,045\pm0,007$	$0,042\pm0,036$	0,040±0,016	$0,060\pm0,072$	$0,049\pm0,019$
Benzo(b)fluoranthène	0,003±0,003	$0,175\pm0,215$	$0,027\pm0,022$	$0,059 \pm 0,008$	$0,006\pm0,009$	$0,066 \pm 0,020$	$0,007\pm0,006$	$0,069\pm0,028$	0,016±0,021	$0,076\pm0,046$
Benzo(k)fluoranthène	$0,002\pm0,002$	$0,052\pm0,069$	< LQ	$0,014 \pm 0,001$	$0,005\pm0,008$	$0,016\pm0,006$	$0,005\pm0,007$	$0,015\pm0,005$	0,004±0,003	$0,021\pm0,015$
Benzo(a)pyrène	< LQ	$0,082\pm0,115$	$0,008\pm0,005$	$0,014\pm0,002$	$0,006\pm0,004$	$0,018\pm0,008$	< LQ	0,018±0,009	0,067±0,022	$0,051\pm0,033$
Indéno(c,d)pyrène	$0,013\pm0,004$	$0,173\pm0,257$	$0,012\pm0,002$	$0,029 \pm 0,005$	$0,020\pm0,009$	$0,025\pm0,009$	$0,017\pm0,001$	0,027±0,012	0,016±0,005	$0,038\pm0,038$
Dibenzo(a,h)anthracène	$0,001\pm0,001$	$0,006\pm0,008$	$0,014\pm0,021$	$0,002\pm0,001$	$0,002\pm0,001$	$0,001\pm0,001$	$0,001\pm0,001$	$0,001\pm0,001$	$0,003\pm0,001$	$0,006\pm0,005$
Benzo(g,h,i)pérylène	$0,011\pm0,007$	$0,193\pm0,258$	$0,009\pm0,003$	$0,040\pm0,005$	0,021±0,009	$0,048 \pm 0,015$	0,021±0,005	$0,048\pm0,021$	$0,018\pm0,004$	$0,061\pm0,037$
∑ 8 HAP-NF	$2,807 \pm 1,042$	$0,740\pm0,076$	$3,417\pm1,249$	$0,274 \pm 0,031$	4,672±1,623	$0,228\pm0,021$	2,351±0,858	$0,352\pm0,047$	0,935±0,276	$0,34\pm0,024$
$\sum 15$ HAP-EPA	$31,42\pm15,00$	$0,875\pm0,990$	50,939±15,750	0,412±0,245	30,277±19,914	0,351±0,147	50,666±15,541	$0,552\pm0,467$	5,347±2,632	$0,500\pm0,251$
	Pesticides									
Cyperméthrine	8,658±8,052	14,22±13,81	$4,662\pm1,802$	7,343±5,481	3,105±4,264	$11,49\pm 8,82$	4,506±6,714	14,98±18,31	2,232±2,878	$1,625\pm1,863$
Lindane	0,251±0,378	$0,001\pm0,001$	$0,175\pm0,075$	$0,001\pm0,001$	0,290±0,064	$0,000\pm0,001$	$5,324\pm1,241$	0,015±0,013	$0,022\pm0,015$	< LQ
	PCB									
HCB	0,295±0,099	$0,000\pm0,000$	$0,388\pm0,125$	$0,000\pm0,000$	0,225±0,120	$0,000\pm0,000$	$0,501\pm0,087$	$0,000\pm0,000$	$0,069\pm0,014$	$0,000\pm0,000$
PeCB	$0,064 \pm 0,047$	< LQ	$0,260\pm0,095$	< LQ	$0,142\pm0,064$	< LQ	0,317±0,112	< LQ	0,022±0,005	< LQ
PCB 28	$0,069\pm0,014$	$0,001\pm0,001$	$0,138\pm0,056$	< LQ	0,197±0,091	< LQ	0,123±0,015	< LQ	0,013±0,004	< LQ
PCB 52	$0,149\pm0,051$	< LQ	$0,250\pm0,084$	< LQ	$1,544\pm0,482$	$0,001\pm0,000$	0,320±0,038	$0,000\pm0,000$	0,037±0,012	$0,002\pm0,000$
<b>PCB 77</b>	$0,002\pm0,002$	< LQ	$0,002\pm0,001$	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PCB 81	$0,003 \pm 0,002$	< LQ	$0,004{\pm}0,002$	< LQ	$0,005\pm0,001$	< LQ	0,003±0,001	< LQ	< LQ	< LQ
PCB 101	0,105±0,099	$0,000\pm0,000$	$0,110\pm0,047$	$0,001\pm0,001$	0,346±0,092	0,002±0,002	0,099±0,012	$0,000\pm0,000$	0,026±0,009	$0,001\pm0,000$
PCB 105	0,005±0,001	0,000±0,000	0,012±0,005	$0,000\pm0,001$	0,015±0,004	0,001±0,001	0,006±0,002	0,000±0,000	0,003±0,001	0,001±0,000
	Crè	che	Ma	ison	Bure	eau	Apparte	ement	Exté	rieur
-----------------------	-------------------	-------------------	-----------------	------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-----------------	-------------------	-------------------
Composés	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase
	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire
PCB 110	0,050±0,047	< LQ	0,056±0,019	< LQ	0,131±0,034	0,002±0,002	0,039±0,004	< LQ	0,014±0,006	0,001±0,000
PCB 114	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PCB 118	$0,015\pm0,004$	< LQ	0,045±0,010	$0,001\pm0,001$	$0,088 \pm 0,050$	$0,002\pm0,003$	$0,020\pm0,008$	< LQ	0,011±0,004	$0,001\pm0,000$
PCB 123	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PCB 126	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PCB 138	$0,007 \pm 0,006$	$0,002\pm0,003$	0,016±0,006	$0,002\pm0,003$	$0,022\pm0,013$	$0,003\pm0,002$	$0,010\pm0,009$	$0,002\pm0,003$	< LQ	< LQ
PCB 153	0,010±0,009	< LQ	$0,028\pm0,002$	$0,001\pm0,001$	0,036±0,016	$0,001\pm0,001$	$0,020\pm0,014$	< LQ	$0,002\pm0,004$	< LQ
PCB 156	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PCB 157	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PCB 167	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PCB 169	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PCB 180	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	$0,007\pm0,004$	$0,001\pm0,001$	< LQ	< LQ	< LQ	$0,001 \pm 0,000$
PCB 189	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
$\sum 7 \text{ PCB}$	0,355±0,059	$0,003\pm0,001$	0,587±0,089	$0,004\pm0,001$	$2,239\pm0,553$	$0,011 \pm 0,001$	$0,592\pm0,118$	$0,003\pm0,001$	$0,089 \pm 0,014$	$0,005\pm0,001$
$\sum$ DL-PCB	$0,025\pm0,006$	0,0001	0,063±0,020	$0,001\pm0,0001$	$0,108\pm0,045$	$0,003\pm0,001$	$0,028\pm0,010$	0,0001	$0,014 \pm 0,005$	$0,002\pm0,000$
	PBDE									
PBDE 28	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PBDE 47	$0,022\pm0,019$	$0,003\pm0,000$	$0,002\pm0,001$	< LQ	$0,164\pm0,155$	$0,012\pm0,007$	$0,003\pm0,002$	< LQ	< LQ	< LQ
PBDE 99	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	$0,034\pm0,035$	0,021±0,013	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
<b>PBDE 100</b>	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	$0,040\pm0,039$	$0,024 \pm 0,016$	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
<b>PBDE 153</b>	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PBDE 154	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
$\sum 6 \text{ PBDE}$	$0,022\pm0,019$	$0,003\pm0,000$	$0,002\pm0,001$	< LQ	$0,237\pm0,074$	$0,057{\pm}0,006$	$0,003\pm0,002$	< LQ	< LQ	< LQ
	Autres									
HBCD	$0,000\pm0,000$	$0,001 \pm 0,000$	0,002±0,003	$0,001\pm0,000$	$0,000\pm0,000$	$0,001\pm0,000$	$0,000 \pm 0,001$	$0,000\pm0,000$	$0,002\pm0,002$	$0,001\pm0,000$
Triclosan	0,061±0,039	$0,007\pm0,002$	0,091±0,033	$0,013\pm0,007$	0,208±0,036	$0,022\pm0,005$	$0,135\pm0,020$	0,018±0,006	0,005±0,002	$0,006\pm0,006$

## Annexe 25. Concentrations des composés étudiés dans les phases gazeuse et particulaire collectées en intérieur et extérieur en hiver 2013-2014

	Crè	che	Mai	ison Bureau		eau	Appar	tement	Extérieur	
Composés	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase
	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire
	Phtalates									
DMP	15,92±16,62	< LQ	18,94±5,17	0,080±0,091	3,404±0,791	< LQ	24,64±7,09	0,096±0,129	0,453±0,124	0,088±0,019
DEP	37,31±10,93	1,421±1,642	30,79±1,47	2,651±2,486	$35,78\pm5,54$	0,365±0,355	110,6±28,6	$2,822\pm2,428$	4,276±0,694	$10,99 \pm 3,54$
DiBP	127,7±16,7	$16,17{\pm}6,08$	174,6±21,2	11,98±3,73	390,0±100,1	37,78±13,50	107,9±30,6	6,070±4,463	$7,696\pm1,408$	$1,070\pm0,465$
DnBP	24,04±5,19	7,721±2,964	70,16±6,32	$10,48\pm3,63$	$107,6\pm 30,81$	24,10±7,82	81,31±27,36	9,147±4,961	2,307±0,596	$2,181\pm1,082$
BBP	$19,08\pm7,00$	193,3±48,7	$0,578\pm0,584$	$3,769 \pm 1,101$	< LQ	$11,34\pm3,04$	$1,067\pm0,822$	$2,006\pm1,006$	< LQ	< LQ
DEHP	11,24±12,33	265,3±83,9	3,921±6,384	$140,0\pm 50,0$	95,78±125,93	121,3±35,9	$0,286\pm0,531$	316,4±84,4	$18,06\pm17,34$	$5,605\pm1,219$
DnOP	< LQ	0,577±0,259	< LQ	$0,567\pm0,236$	< LQ	< LQ	< LQ	$0,275\pm0,074$	< LQ	< LQ
DiNP	$0,459\pm0,349$	$17,01\pm 8,23$	< LQ	15,56±7,13	< LQ	31,57±6,54	0,293±0,214	$27,58\pm7,044$	$2,696\pm3,469$	2,971±1,610
DiDP	< LQ	$11,78\pm6,44$	< LQ	5,116±2,676	< LQ	4,891±2,158	< LQ	$4,104{\pm}1,287$	$0,072\pm0,007$	$0,322\pm0,105$
$\sum$ 7 Phtalates	235,2±44,2	484,5±117,4	299,0±66,1	169,5±51,3	632,5±153,4	194,9±48,1	325,8±51,8	336,8±118,3	32,79±6,97	19,94±4,44
	Muscs									
Galaxolide	$28,13\pm4,42$	$0,248\pm0,035$	69,28±6,73	$0,245\pm0,182$	$10,49\pm 3,954$	$0,243\pm0,139$	$6,890\pm0,882$	$0,065\pm0,092$	$0,694{\pm}0,104$	$0,017\pm0,003$
Tonalide	$31,84\pm2,25$	0,093±0,006	8,927±1,942	$0,022\pm0,024$	$5,076\pm1,086$	$0,024\pm0,005$	9,695±1,563	$0,038\pm0,052$	$0,229\pm0,042$	$0,006\pm0,001$
	Alkylphénols									
Octylphénol	0,936±0,312	$0,004 \pm 0,002$	$1,015\pm0,165$	$0,002\pm0,002$	$1,570\pm0,447$	$0,002\pm0,001$	0,610±0,133	$0,002\pm0,002$	$0,039\pm0,011$	$0,039\pm0,007$
Nonylphénol	$17,42\pm 5,10$	$0,226\pm0,053$	32,67±7,23	$0,209\pm0,061$	$12,65\pm4,35$	$0,220\pm0,025$	$5,687 \pm 1,358$	$0,074 \pm 0,029$	$0,262\pm0,130$	$0,051\pm0,014$
$\sum OP + NP$	$18,35\pm11,65$	$0,230\pm0,158$	33,68±22,38	$0,211\pm0,146$	$14,22\pm7,84$	$0,222\pm0,154$	6,296±3,590	$0,077 \pm 0,051$	$0,302\pm0,158$	$0,090\pm0,009$
OP1EO	0,031±0,034	$0,304\pm0,111$	$0,091\pm0,051$	$0,056\pm0,023$	$0,217\pm0,051$	$0,090\pm0,107$	$0,193\pm0,147$	$0,035\pm0,029$	$0,027\pm0,016$	$0,014 \pm 0,003$
OP2EO	< LQ	$0,046\pm0,020$	< LQ	$0,015\pm0,009$	< LQ	$0,016\pm0,009$	$0,001\pm0,001$	0,023±0,019	$0,022\pm0,015$	$0,005\pm0,002$
NP1EO	4,843±3,429	$0,580\pm0,124$	$3,277\pm1,058$	$0,240\pm0,068$	$2,140\pm0,567$	$1,200\pm0,212$	$3,282\pm0,850$	$0,448\pm0,235$	$0,068\pm0,034$	$0,025\pm0,013$
NP2EO	$0,112\pm0,023$	$0,284{\pm}0,082$	$0,083 \pm 0,037$	$0,179\pm0,052$	$0,028\pm0,020$	$0,403\pm0,114$	$0,103\pm0,062$	$0,264\pm0,070$	$0,035\pm0,021$	$0,016\pm0,006$
$\sum$ Ethoxylés	$4,986\pm 2,755$	$1,215\pm0,219$	$3,451\pm1,842$	$0,490\pm0,105$	2,386±1,169	$1,708\pm0,542$	3,579±1,593	0,771±0,203	$0,152\pm0,021$	$0,059 \pm 0,008$
	Phénols									
Bisphénol A	$0,008\pm0,007$	$0,197\pm0,136$	$0,005\pm0,004$	$0,295\pm0,217$	$0,002\pm0,002$	$0,265\pm0,091$	$0,009\pm0,009$	$0,334\pm0,143$	$0,114\pm0,061$	$0,098\pm0,040$
TBBPA	-	0,013±0,010	-	$0,009\pm0,001$	-	0,020±0,003	-	0,015±0,008	-	$0,005\pm0,003$
	Parabènes									
Méthyl-P	4,924±2,145	0,121±0,084	$1,052\pm0,263$	$0,084 \pm 0,073$	8,703±1,698	$0,140\pm0,064$	1,697±0,243	0,092±0,110	$1,055\pm0,412$	0,085±0,021

Chaque valeur, exprimée en ng.m<sup>-3</sup>, correspond à la moyenne de trois prélèvements successifs (moyenne  $\pm$  écart-type, n = 3)

	Crè	che	Mai	ison	Bu	eau	Appar	tement	Exté	rieur
Composés	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase
-	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire
Ethyl-P	0,437±0,120	0,017±0,005	0,175±0,071	0,005±0,003	0,602±0,125	0,014±0,001	0,136±0,019	0,005±0,001	0,037±0,011	0,007±0,001
Propyl-P	0,913±0,355	0,031±0,014	$0,160\pm0,040$	$0,006\pm0,004$	$2,624\pm0,680$	0,098±0,024	0,150±0,034	$0,004 \pm 0,003$	0,019±0,009	$0,005\pm0,001$
Butyl-P	$0,359\pm0,205$	$0,015\pm0,006$	$0,023\pm0,015$	$0,001\pm0,001$	$0,034 \pm 0,024$	$0,001\pm0,001$	0,350±0,096	$0,019\pm0,011$	$0,008\pm0,005$	$0,001\pm0,000$
$\sum$ 4 Parabènes	6,634±2,191	$0,184{\pm}0,050$	$1,410\pm0,471$	$0,095\pm0,040$	11,96±3,967	$0,253\pm0,067$	$2,332\pm0,749$	$0,121\pm0,042$	$1,120\pm0,517$	$0,098 \pm 0,041$
	HAP									
Acénaphtylène	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
Acénaphtène	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
Fluorène	$5,202\pm3,882$	$0,072\pm0,119$	17,83±3,87	< LQ	3,971±1,212	< LQ	13,00±3,54	< LQ	$1,215\pm0,368$	$0,007\pm0,004$
Phénanthrène	$7,954\pm 2,853$	$0,292\pm0,495$	16,15±4,83	$0,035\pm0,044$	6,865±1,947	0,036±0,035	20,66±2,51	0,019±0,015	3,987±1,654	$0,061\pm0,020$
Anthracène	$0,179\pm0,094$	$0,066 \pm 0,110$	$1,726\pm0,644$	< LQ	$0,155\pm0,032$	$0,005\pm0,005$	1,924±0,934	$0,007 \pm 0,001$	$0,066 \pm 0,040$	$0,009\pm0,003$
Fluoranthène	$0,669\pm0,228$	$1,922\pm3,298$	$1,568\pm0,522$	0,019±0,021	1,301±0,499	$0,041\pm0,054$	$3,592\pm2,164$	$0,022 \pm 0,036$	$1,193\pm0,338$	$0,115\pm0,058$
Pyrène	$0,610\pm0,224$	$1,154\pm1,965$	$1,579\pm0,560$	$0,054{\pm}0,058$	1,013±0,369	0,061±0,053	$2,712\pm1,542$	$0,042\pm0,036$	$1,022\pm0,508$	$0,125\pm0,063$
Benzo(a)anthracène	$0,048\pm0,048$	$0,651\pm1,101$	$0,107\pm0,134$	$0,044 \pm 0,051$	$0,045\pm0,020$	0,038±0,026	0,098±0,103	$0,061\pm0,021$	0,037±0,035	$0,139\pm0,125$
Chrysène	$0,086\pm0,079$	$0,495\pm0,784$	$0,142\pm0,171$	$0,112\pm0,141$	$0,088 \pm 0,029$	$0,107\pm0,074$	$0,146\pm0,155$	$0,137\pm0,098$	$0,117\pm0,071$	0,311±0,234
Benzo(b)fluoranthène	$0,029\pm0,027$	$0,524 \pm 0,633$	$0,056\pm0,052$	$0,480\pm0,513$	0,019±0,010	0,337±0,215	0,030±0,030	$0,449\pm0,366$	$0,014\pm0,012$	$0,454\pm0,317$
Benzo(k)fluoranthène	$0,007\pm0,008$	$0,151\pm0,188$	0,016±0,016	$0,124\pm0,126$	$0,004 \pm 0,002$	$0,089 \pm 0,054$	$0,008\pm0,008$	$0,119\pm0,097$	$0,004{\pm}0,004$	$0,132\pm0,093$
Benzo(a)pyrène	$0,008\pm0,006$	$0,161\pm0,176$	$0,009\pm0,007$	$0,324\pm0,344$	$0,010\pm0,004$	$0,147\pm0,101$	$0,006\pm0,005$	0,210±0,182	$0,018\pm0,002$	$0,253\pm0,171$
Indéno(c,d)pyrène	$0,044\pm0,022$	0,231±0,218	$0,025\pm0,006$	$0,395\pm0,365$	$0,045\pm0,014$	$0,192\pm0,106$	$0,042\pm0,011$	$0,257\pm0,203$	$0,014\pm0,002$	$0,220\pm0,162$
Dibenzo(a,h)anthracène	$0,082\pm0,017$	$0,032\pm0,031$	$0,042\pm0,003$	$0,056\pm0,051$	$0,095\pm0,041$	0,025±0,015	$0,080\pm0,011$	$0,035\pm0,027$	$0,004{\pm}0,001$	$0,029 \pm 0,023$
Benzo(g,h,i)pérylène	$0,016\pm0,009$	$0,264\pm0,235$	0,011±0,003	$0,458\pm0,392$	$0,014 \pm 0,006$	0,224±0,111	0,015±0,005	$0,336\pm0,220$	$0,023\pm0,007$	$0,276\pm0,191$
$\sum 8$ HAP-NF	0,903±0,226	3,936±0,613	$1,834\pm0,542$	$1,900\pm0,197$	1,533±0,449	1,093±0,110	3,871±1,256	$1,489\pm0,154$	$1,308\pm0,416$	$1,618\pm0,130$
$\sum 15$ HAP-EPA	$14,93\pm2,484$	6,013±0,536	39,26±6,246	$2,101\pm0,184$	13,62±2,069	1,303±0,099	42,32±6,340	$1,695\pm0,143$	$7,715\pm1,128$	2,131±0,133
	Pesticides									
Cyperméthrine	$0,864\pm0,928$	$7,477 \pm 1,989$	$0,746\pm0,958$	$6,560\pm 5,528$	$0,012\pm0,021$	9,195±6,554	$0,652\pm0,584$	4,470±7,253	$1,601\pm1,422$	$1,452\pm0,997$
Lindane	$0,116\pm0,063$	< LQ	$0,003\pm0,001$	< LQ	$0,303\pm0,045$	< LQ	8,220±0,880	0,013±0,010	$0,104\pm0,037$	< LQ
	PCB									
HCB	$0,349\pm0,202$	$0,000\pm0,000$	$0,547\pm0,179$	$0,000\pm0,001$	0,221±0,071	$0,000\pm0,000$	0,949±0,317	$0,000\pm0,000$	$0,107\pm0,022$	$0,000\pm0,000$
PeCB	$0,060\pm0,084$	< LQ	$0,280\pm0,095$	< LQ	$0,102\pm0,035$	< LQ	0,313±0,127	< LQ	0,031±0,007	< LQ
PCB 28	$0,053\pm0,049$	$0,002\pm0,003$	$0,016\pm0,006$	< LQ	$0,196\pm0,081$	< LQ	$0,159\pm0,051$	< LQ	0,027±0,009	< LQ
PCB 52	$0,164\pm0,038$	$0,001 \pm 0,001$	$0,343\pm0,084$	$0,000\pm0,000$	$1,938\pm0,759$	$0,001\pm0,001$	$0,409\pm0,098$	< LQ	0,072±0,026	$0,003\pm0,000$
PCB 77	$0,006\pm0,001$	< LQ	$0,004 \pm 0,001$	< LQ	$0,005\pm0,002$	< LQ	$0,006\pm0,002$	< LQ	< LQ	< LQ
PCB 81	< LQ	$0,002\pm0,003$	$0,003\pm0,002$	< LQ	$0,006\pm0,002$	< LQ	$0,003\pm0,001$	< LQ	$0,002{\pm}0,001$	< LQ
PCB 101	$0,053\pm0,009$	$0,001\pm0,002$	$0,134\pm0,021$	$0,001\pm0,001$	$0,446\pm0,166$	$0,002 \pm 0,001$	$0,123\pm0,034$	0,001±0,000	$0,059 \pm 0,021$	$0,002{\pm}0,001$
PCB 105	$0,006\pm0,001$	$0,002\pm0,003$	$0,017 \pm 0,011$	$0,001\pm0,000$	$0,020\pm0,007$	0,001±0,000	0,007±0,003	$0,000 \pm 0,000$	$0,007\pm0,002$	$0,001\pm0,000$

	Crè	che	Ma	ison	Bu	eau	Appar	tement	Exté	rieur
Composés	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase
	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire
PCB 110	0,025±0,005	$0,002\pm0,002$	0,070±0,012	0,001±0,000	0,170±0,063	0,002±0,001	0,050±0,015	0,001±0,000	0,034±0,012	0,001±0,000
PCB 114	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PCB 118	$0,010\pm0,002$	$0,002\pm0,002$	0,039±0,021	$0,001\pm0,000$	$0,052\pm0,019$	$0,001\pm0,000$	$0,017\pm0,007$	$0,001\pm0,000$	$0,024{\pm}0,008$	$0,001\pm0,001$
PCB 123	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PCB 126	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PCB 138	$0,005\pm0,002$	< LQ	$0,017\pm0,015$	< LQ	$0,029\pm0,011$	< LQ	$0,010\pm0,009$	< LQ	$0,007\pm0,005$	< LQ
PCB 153	0,011±0,003	< LQ	$0,025\pm0,018$	< LQ	$0,050\pm 0,018$	< LQ	0,021±0,015	< LQ	$0,015\pm0,008$	< LQ
PCB 156	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PCB 157	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PCB 167	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PCB 169	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PCB 180	< LQ	< LQ	< LQ	$0,001\pm0,000$	$0,012\pm0,006$	$0,001\pm0,000$	< LQ	< LQ	< LQ	$0,001\pm0,000$
PCB 189	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
$\sum$ 7 PCB	$0,297{\pm}0,060$	$0,006\pm0,001$	0,573±0,129	$0,003\pm0,000$	$2,723\pm0,700$	$0,006\pm0,001$	0,74±0,153	$0,002 \pm 0,000$	$0,204\pm0,026$	$0,006\pm0,001$
$\sum$ DL-PCB	0,021±0,003	$0,005\pm0,000$	$0,064 \pm 0,017$	$0,002\pm0,000$	$0,084{\pm}0,022$	$0,002\pm0,000$	0,033±0,006	$0,001\pm0,000$	$0,033\pm0,011$	$0,002\pm0,000$
	PBDE									
PBDE 28	$0,004 \pm 0,002$	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PBDE 47	$0,037\pm0,017$	$0,006\pm0,005$	$0,003\pm0,002$	< LQ	$0,098 \pm 0,029$	0,013±0,003	$0,002\pm0,002$	< LQ	< LQ	< LQ
PBDE 99	< LQ	$0,004 \pm 0,003$	< LQ	< LQ	$0,009\pm0,005$	$0,018\pm0,008$	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
<b>PBDE</b> 100	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	$0,011 \pm 0,005$	0,021±0,009	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PBDE 153	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PBDE 154	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
$\sum 6 \text{ PBDE}$	$0,042\pm0,023$	$0,009\pm0,002$	$0,003\pm0,002$	< LQ	$0,118\pm0,051$	0,051±0,004	$0,002\pm0,002$	< LQ	< LQ	< LQ
	Autres									
HBCD	$0,001\pm0,000$	$0,011\pm0,004$	$0,000 \pm 0,001$	$0,004\pm0,001$	< LOQ	$0,003\pm0,002$	$0,000\pm0,000$	$0,003{\pm}0,001$	$0,002\pm0,002$	$0,000\pm 0,000$
Triclosan	0,118±0,052	$0,024\pm0,014$	0,473±0,106	$0,077\pm0,047$	$1,260\pm0,358$	0,178±0,125	0,379±0,133	$0,077\pm0,050$	0,002±0,000	$0,011\pm0,007$

## Annexe 26. Exemples de chromatogrammes obtenus lors de l'analyse des extraits d'air

### Point de gamme Parabènes, Triclosan, TBBPA et HBCD



Parabènes, Triclosan, TBBPA et HBCD analysés dans l'extrait de phase gazeuse de la crèche



Parabènes, Triclosan, TBBPA et HBCD analysés dans l'extrait de phase particulaire de la

<u>crèche</u>



## Point de gamme BPA et Alkylphénols



BPA et Alkylphénols analysés dans l'extrait de phase gazeuse de la crèche



BPA et Alkylphénols analysés dans l'extrait de phase particulaire de la crèche



### Point de gamme Alkylphénols éthoxylés



Alkylphénols éthoxylés analysés dans l'extrait de phase gazeuse de la crèche



Alkylphénols éthoxylés analysés dans l'extrait de phase particulaire de la crèche



## Point de gamme Muscs synthétiques



Muscs synthétiques analysés dans l'extrait de phase gazeuse de la crèche



Point de gamme TIC Phtalates



## Point de gamme Phtalates



Phtalates analysés dans l'extrait de phase gazeuse de la crèche (sans TIC)



Phtalates analysés dans l'extrait de phase particulaire de la crèche (sans TIC)



## Annexe 27. Calcul des apports quotidiens en contaminants par inhalation

Afin de déterminer quelle quantité de contaminants est inhalée par un adulte et un enfant par jour, les concentrations retrouvées dans les différents lieux ont été moyennées sur les deux saisons en sommant la phase gazeuse et la phase particulaire et sont présentées en ng.m<sup>-3</sup> dans le tableau suivant :

$\begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	Composé	Crèche	Maison	Bureau	Appartement
$\begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	DMP	34,62	31,48	6,72	42,79
$\begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	DEP	132,0	126,1	83,0	181,7
$\begin{array}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$	DiBP	171,4	282,2	432,4	176,5
$\begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	DnBP	162,0	141,4	137,6	155,2
$\begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	BBP	196,5	11,56	16,00	10,65
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	DEHP	286.3	159.3	157.5	450.4
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	DnOP	0.451	0.283	0.131	0.138
$\begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	DiNP	17.07	14.73	28.11	26.58
$\begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	DiDP	12.46	4.297	4,472	2.993
$\begin{array}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$	$\Sigma$ 7 Phtalates	983.2	752.4	833.4	1017
$\begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	$\Sigma$ Phtalates	1013	771.5	866.0	1047
Galaxolide Tonalide $32,00$ $64,45$ $21,96$ $14,44$ Tonalide $\Sigma$ Muscs $34,41$ $9,039$ $7,018$ $12,87$ $\Sigma$ Muscs $66,41$ $73,49$ $28,98$ $27,31$ Octylphénol Nonylphénol $21,77$ $30,12$ $14,57$ $8,304$ $\Sigma$ OP + NP $23,00$ $31,29$ $16,04$ $9,280$ OP1EO $0,473$ $0,227$ $0,444$ $0,261$ OP2EO $0,031$ $0,011$ $0,022$ $0,031$ NP1EO $4,706$ $4,437$ $4,210$ $5,613$ NP2EO $0,411$ $0,327$ $0,471$ $0,467$ $\Sigma$ Ethoxylés $5,621$ $5,001$ $5,148$ $6,371$ Bisphénol A TBBPA $0,269$ $0,250$ $0,414$ $0,238$ NP1EO $4,416$ $1,213$ $8,398$ $1,897$ Ethyl-P Ethyl-P $0,454$ $0,156$ $0,508$ $0,157$ Propyl-P Poyl-P $0,836$ $0,219$ $2,502$ $0,214$ Butyl-P $0,404$ $0,028$ $0,068$ $0,250$ $\Sigma$ 4 Parabènes $6,109$ $1,617$ $11,48$ $2,518$ Acénaphtylène Fluorène $< LQ$ $< LQ$ $< LQ$ $< LQ$ $< LQ$ Fluorène Fluorène $8,081$ $20,19$ $5,224$ $17,77$ Phénanthrène $11,68$ $17,98$ $10,98$ $21,48$ Anthracène $0,407$ $2,253$ $0,497$ $2,014$ Fluorène Fluoranthène $2,699$ $2,502$ $2,991$ $3,022$ <td></td> <td>1010</td> <td>,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,</td> <td>000,0</td> <td>1017</td>		1010	,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	000,0	1017
Tonalide $34,41$ $9,039$ $7,018$ $12,87$ $\Sigma$ Muses $66,41$ $73,49$ $28,98$ $27,31$ Octylphénol $21,77$ $30,12$ $14,57$ $8,304$ $\Sigma$ OP + NP $23,00$ $31,29$ $16,04$ $9,280$ OPIEO $0,473$ $0,227$ $0,444$ $0,261$ OP2EO $0,031$ $0,011$ $0,022$ $0,031$ NP1EO $4,706$ $4,437$ $4,210$ $5,613$ NP2EO $0,411$ $0,327$ $0,471$ $0,467$ $\Sigma$ Ethoxylés $5,621$ $5,001$ $5,148$ $6,371$ Bisphénol A $0,269$ $0,250$ $0,414$ $0,238$ TBBPA $0,011$ $0,007$ $0,068$ $0,017$ Méthyl-P $4,416$ $1,213$ $8,398$ $1,897$ Ethyl-P $0,454$ $0,156$ $0,508$ $0,157$ Propyl-P $0,836$ $0,219$ $2,502$ $0,214$ Butyl-P $0,404$ $0,028$ $0,068$ $0,250$ $\Sigma$ 4 Parabènes $6,109$ $1,617$ $11,48$ $2,518$ Acénaphtène $< LQ$ $< LQ$ $< LQ$ $< LQ$ $< LQ$ Fluorène $8,081$ $20,19$ $5,224$ $17,77$ Phénanthrène $11,68$ $17,98$ $10,98$ $21,48$ Anthracène $0,407$ $2,253$ $0,497$ $2,014$ Fluoranthène $2,699$ $2,502$ $2,991$ $3,022$ Pyrène $1,946$ $2,061$ $2,180$ $2,136$ Benzo(a)anthracène <td>Galaxolide</td> <td>32.00</td> <td>64.45</td> <td>21.96</td> <td>14.44</td>	Galaxolide	32.00	64.45	21.96	14.44
$\begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	Tonalide	34.41	9.039	7.018	12.87
$\begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	$\Sigma$ Muscs	66.41	73.49	28.98	27.31
$\begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $			,	,	_ ,,
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Octylphénol	1,227	1,168	1,467	0,976
$\begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	Nonylphénol	21,77	30,12	14,57	8,304
$\begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	$\Sigma OP + NP$	23,00	31,29	16,04	9,280
$\begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	OP1EO	0.473	0.227	0.444	0.261
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	OP2EO	0.031	0.011	0.022	0.031
NP2EO $\Sigma$ Ethoxylés0,411 5,6210,327 5,0010,471 5,1480,467 6,371Bisphénol A TBBPA0,269 0,0110,250 0,0070,414 0,0680,238 0,017Méthyl-P Ethyl-P4,416 0,4541,213 0,1568,398 0,5081,897 0,157Méthyl-P Propyl-P0,454 0,4540,156 0,5080,508 0,157Propyl-P Butyl-P0,836 0,2190,219 2,5020,214 0,214Acénaphtylène Fluorène< LQ 8,081 20,19< LQ < LQ < LQ	NP1EO	4,706	4,437	4.210	5.613
$\begin{array}{c c c c c c c c c c c c c c c c c c c $	NP2EO	0.411	0.327	0.471	0.467
$E$ but hyre $0,011$ $0,001$ $0,011$ $0,011$ Bisphénol A TBBPA $0,269$ $0,250$ $0,414$ $0,238$ $0,011$ $0,007$ $0,068$ $0,017$ Méthyl-P Ethyl-P $4,416$ $1,213$ $8,398$ $1,897$ $Propyl-P$ Butyl-P $0,454$ $0,156$ $0,508$ $0,157$ $Propyl-P$ Butyl-P $0,436$ $0,219$ $2,502$ $0,214$ $Butyl-P$ $\Sigma 4$ Parabènes $6,109$ $1,617$ $11,48$ $2,518$ Acénaphtylène Fluorène $< LQ$ $< LQ$ $< LQ$ $< LQ$ $Acénaphtène$ Fluorène $< LQ$ $< LQ$ $< LQ$ $< LQ$ $Fluorène$ Fluoranthène $8,081$ $20,19$ $5,224$ $17,77$ Phénanthrène Fluoranthène $11,68$ $17,98$ $10,98$ $21,48$ Anthracène Fluoranthène $0,407$ $2,253$ $0,497$ $2,014$ Fluoranthène Chrysène $1,946$ $2,061$ $2,180$ $2,136$ Benzo(a)anthracène Chrysène $0,319$ $0,167$ $0,132$ $0,182$ Benzo(b)fluoranthène $0,366$ $0,311$ $0,214$ $0,277$ Denzo(b)fluoranthène $0,366$ $0,311$ $0,214$ $0,277$	$\Sigma$ Ethoxylés	5.621	5.001	5.148	6.371
Bisphénol A TBBPA $0,269$ $0,011$ $0,250$ $0,007$ $0,414$ $0,068$ $0,238$ $0,017$ Méthyl-P Ethyl-P $4,416$ $0,454$ $1,213$ $0,156$ $8,398$ $0,508$ $1,897$ $0,157$ Propyl-P Butyl-P $0,454$ $0,404$ $0,156$ $0,028$ $0,068$ $0,157$ $0,2502$ $0,214$ $0,214$ Butyl-P Butyl-P $0,404$ $0,028$ $0,068$ $0,250$ $2,502$ $2,214$ Acénaphtylène Fluorène $< LQ$ $< 100$ Acénaphtène Fluorène $< LQ$ $< 2,019$ $< 2,253$ $0,497$ $2,014$ Anthracène Fluoranthène $0,407$ $2,253$ $0,497$ $2,014$ Fluoranthène Pyrène $2,699$ $2,502$ $2,991$ $3,022$ $2,991$ $3,022$ $2,991$ $3,022$ $2,991$ $3,022$ Pyrène Benzo(a) anthracène $0,363$ $0,099$ $0,053$ $0,102$ $0,167$ $0,132$ $0,182$ Benzo(b) fluoranthène $0,366$ $0,311$ $0,214$ $0,277$ $0,267$ $0,257$		0,021	0,001	0,110	0,071
TBBPA0,0110,0070,0680,017Méthyl-P4,4161,2138,3981,897Ethyl-P0,4540,1560,5080,157Propyl-P0,8360,2192,5020,214Butyl-P0,4040,0280,0680,250 $\sum 4$ Parabènes6,1091,61711,482,518Acénaphtylène< LQ	Bisphénol A	0.269	0.250	0.414	0.238
Méthyl-P4,4161,2138,3981,897Ethyl-P0,4540,1560,5080,157Propyl-P0,8360,2192,5020,214Butyl-P0,4040,0280,0680,250 $\sum 4$ Parabènes6,1091,61711,482,518Acénaphtylène< LQ	TBBPA	0.011	0.007	0.068	0.017
Méthyl-P4,4161,2138,3981,897Ethyl-P0,4540,1560,5080,157Propyl-P0,8360,2192,5020,214Butyl-P0,4040,0280,0680,250 $\sum 4$ Parabènes6,1091,61711,482,518Acénaphtylène< LQ		-,	-,	-,	-,
Ethyl-P $0,454$ $0,156$ $0,508$ $0,157$ Propyl-P $0,836$ $0,219$ $2,502$ $0,214$ Butyl-P $0,404$ $0,028$ $0,068$ $0,250$ $\sum 4$ Parabènes $6,109$ $1,617$ $11,48$ $2,518$ Acénaphtylène $< LQ$ $< LQ$ $< LQ$ $< LQ$ Acénaphtène $< LQ$ $< LQ$ $< LQ$ $< LQ$ Fluorène $8,081$ $20,19$ $5,224$ $17,77$ Phénanthrène $11,68$ $17,98$ $10,98$ $21,48$ Anthracène $0,407$ $2,253$ $0,497$ $2,014$ Fluoranthène $2,699$ $2,502$ $2,991$ $3,022$ Pyrène $1,946$ $2,061$ $2,180$ $2,136$ Benzo(a)anthracène $0,363$ $0,099$ $0,053$ $0,102$ Chrysène $0,319$ $0,167$ $0,132$ $0,182$ Benzo(b)fluoranthène $0,366$ $0,311$ $0,214$ $0,277$	Méthvl-P	4.416	1.213	8.398	1.897
Propyl-P Butyl-P0,836 0,4040,219 0,0282,502 0,0680,214 0,250 $\Sigma$ 4 Parabènes6,1091,61711,482,518Acénaphtylène Acénaphtène< LQ < LQ	Ethyl-P	0,454	0,156	0,508	0,157
Butyl-P $\Sigma$ 4 Parabènes0,404 0,0280,028 0,0280,068 0,0680,250 0,250 $\Sigma$ 4 Parabènes6,1091,61711,482,518Acénaphtylène Acénaphtène< LQ	Propyl-P	0.836	0.219	2.502	0.214
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Butvl-P	0.404	0.028	0.068	0.250
Acénaphtylène< LQ< LQ< LQ< LQ< LQAcénaphtène< LQ	$\sum$ 4 Parabènes	6,109	1,617	11,48	2,518
$\begin{array}{llllllllllllllllllllllllllllllllllll$		- ,	,	7 -	<b>9</b>
Acénaphène< LQ< LQ< LQ< LQ< LQFluorène8,08120,195,22417,77Phénanthrène11,6817,9810,9821,48Anthracène0,4072,2530,4972,014Fluoranthène2,6992,5022,9913,022Pyrène1,9462,0612,1802,136Benzo(a)anthracène0,3630,0990,0530,102Chrysène0,3190,1670,1320,182Benzo(b)fluoranthène0,3660,3110,2140,277	Acénaphtylène	< L0	< L0	< L0	< L0
Fluorène8,08120,195,22417,77Phénanthrène11,6817,9810,9821,48Anthracène0,4072,2530,4972,014Fluoranthène2,6992,5022,9913,022Pyrène1,9462,0612,1802,136Benzo(a)anthracène0,3630,0990,0530,102Chrysène0,3190,1670,1320,182Benzo(b)fluoranthène0,3660,3110,2140,277	Acénaphtène	<lo< td=""><td>&lt; LÕ</td><td>&lt; LÕ</td><td><lo< td=""></lo<></td></lo<>	< LÕ	< LÕ	<lo< td=""></lo<>
Phénanthrène11,6817,9810,9821,48Anthracène0,4072,2530,4972,014Fluoranthène2,6992,5022,9913,022Pyrène1,9462,0612,1802,136Benzo(a)anthracène0,3630,0990,0530,102Chrysène0,3190,1670,1320,182Benzo(b)fluoranthène0,3660,3110,2140,277	Fluorène	8.081	20.19	5.224	17.77
Anthracène0,4072,2530,4972,014Fluoranthène2,6992,5022,9913,022Pyrène1,9462,0612,1802,136Benzo(a)anthracène0,3630,0990,0530,102Chrysène0,3190,1670,1320,182Benzo(b)fluoranthène0,3660,3110,2140,277	Phénanthrène	11.68	17.98	10.98	21.48
Fluoranthène2,6992,5022,9913,022Pyrène1,9462,0612,1802,136Benzo(a)anthracène0,3630,0990,0530,102Chrysène0,3190,1670,1320,182Benzo(b)fluoranthène0,3660,3110,2140,277Deux (b)fluoranthène0,1060,26770,26770,277	Anthracène	0,407	2,253	0,497	2,014
Pyrène         1,946         2,061         2,180         2,136           Benzo(a)anthracène         0,363         0,099         0,053         0,102           Chrysène         0,319         0,167         0,132         0,182           Benzo(b)fluoranthène         0,366         0,311         0,214         0,277	Fluoranthène	2.699	2.502	2,991	3.022
Benzo(a)anthracène       0,363       0,099       0,053       0,102         Chrysène       0,319       0,167       0,132       0,182         Benzo(b)fluoranthène       0,366       0,311       0,214       0,277	Pyrène	1.946	2.061	2,180	2,136
Chrysène         0,319         0,167         0,132         0,182           Benzo(b)fluoranthène         0,366         0,311         0,214         0,277	Benzo(a)anthracène	0.363	0.099	0.053	0.102
Benzo(b)fluoranthène         0,366         0,311         0,214         0,277           0.106         0.277         0.277         0.277         0.277	Chrysène	0.319	0.167	0,132	0.182
	Benzo(b)fluoranthène	0.366	0.311	0.214	0.277
Benzo(k)fluoranthene $[0,106 0.07]$ 0.057 0.073	Benzo(k)fluoranthène	0,106	0,077	0,057	0,073

Composé	Crèche	Maison	Bureau	Appartement
Benzo(a)pyrène	0,126	0,177	0,091	0,117
Indéno(c,d)pyrène	0,231	0,230	0,141	0,171
Dibenzo(a,h)anthracène	0,061	0,057	0,062	0,059
Benzo(g,h,i)pérylène	0,242	0,259	0,154	0,210
$\sum 8$ HAP-NF	4,193	3,713	3,763	4,031
$\overline{\Sigma}$ 15 HAP-EPA	26,62	46,36	22,78	47,62
_				
Cyperméthrine	15,61	9,655	11,90	12,30
Lindane	0,184	0,089	0,297	6,786
HCB	0,322	0,468	0,223	0,725
PeCB	0,062	0,270	0,122	0,315
PCB 28	0,063	0,077	0,197	0,141
PCB 52	0,157	0,297	1,742	0,365
PCB 77	0,004	0,003	0,003	0,003
PCB 81	0,002	0,004	0,006	0,003
PCB 101	0,079	0,123	0,398	0,112
PCB 105	0,006	0,015	0.019	0,006
PCB 110	0,038	0,063	0,153	0,045
PCB 114	<lo< td=""><td>&lt; LO</td><td>&lt; LO</td><td>&lt; LO</td></lo<>	< LO	< LO	< LO
PCB 118	0.013	0.043	0.072	0.019
PCB 123	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PCB 126	< LO	< LO	<lo< td=""><td>&lt; LO</td></lo<>	< LO
PCB 138	0.007	0.018	0.027	0.011
PCB 153	0,010	0,027	0,043	0,021
PCB 156	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PCB 157	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PCB 167	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PCB 169	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
PCB 180	< LQ	< LQ	0,010	< LQ
PCB 189	< LQ	< LQ	<lq< td=""><td>&lt; LQ</td></lq<>	< LQ
$\Sigma$ 7 PCB	0,330	0,584	2,489	0,668
$\sum DL-PCB$	0,026	0,065	0,099	0,031
$\sum PCB$	0,381	0,669	2,669	0,726
-	,	,	,	*
PBDE 28	0,002	< LQ	< LQ	< LQ
PBDE 47	0,034	0,002	0,144	0,002
PBDE 99	0,002	< LQ	0,041	< LQ
<b>PBDE 100</b>	< LQ	< LQ	0,047	< LQ
<b>PBDE 153</b>	< LÕ	< LÕ	<lo< td=""><td>&lt; LÕ</td></lo<>	< LÕ
PBDE 154	< LÕ	< LÕ	< LQ	< LÕ
$\Sigma$ 6 PBDE	0,038	0,002	0,232	0,002
	,		, -	,
HBCD	0,006	0,004	0,002	0,002
Triclosan	0,105	0,327	0,834	0,305

Les données obtenues dans la littérature indiquent qu'un adulte passe 66 % du temps dans son logement et 28 % du temps au travail. Pour un enfant, le temps passé dans le logement est de 72 % et de 20 % à la crèche. Il est donc possible de déterminer le nombre d'heures passées dans le logement ou au bureau/crèche dans une journée. L'adulte passe donc 15,84 h dans son logement et 6,72 h au travail par jour. Par jour, l'enfant est présent dans le logement 17,28 h et 4,80 h à la crèche. De la littérature, on sait également qu'un adulte et un enfant respirent respectivement, 16 et 7 m<sup>3</sup> d'air par jour. On peut donc déterminer le volume d'air journalier

respiré dans le logement et au travail/crèche : l'adulte respire 10,56 m<sup>3</sup> d'air dans le logement et 4,48 m<sup>3</sup> d'air au travail. L'enfant respire 5,04 m<sup>3</sup> d'air dans le logement et 1,40 m<sup>3</sup> d'air dans la crèche.

Il est alors possible de calculer la quantité journalière inhalée (en ng.jour<sup>-1</sup>) en chaque contaminant en multipliant la concentration retrouvée (en ng.m<sup>-3</sup>) par le volume respiré (en m<sup>3</sup>) dans chaque lieu. Les quantités journalières inhalées sont présentées dans le tableau ciaprès pour un adulte dans son logement (moyenne de l'appartement et de la maison), un adulte au travail (bureau), un enfant dans son logement (moyenne de l'appartement et de la maison) et un enfant à la crèche (crèche). En sommant les quantités respirées dans le logement et au travail/crèche, on obtient les quantités totales journalière respirées dans ces lieux pour un adulte et un enfant, également présentées dans le tableau suivant :

Composé	Adulte logement	Adulte travail	Enfant logement	Enfant crèche	Adulte	Enfant
DMP	392,2	30,11	187,2	48,47	422,3	235,6
DEP	1625	372,1	775,8	184,8	1998	960,5
DiBP	2422	1937	1156	239,9	4359	1396
DnBP	1566	616,3	747,4	226,7	2182	974,2
BBP	117,3	71,66	55,98	275,1	189,0	331,1
DEHP	3219	705,7	1536	400,9	3925	1937
DnOP	2,222	0,587	1,060	0,632	2,809	1,692
DiNP	218,2	125,94	104,1	23,89	344,1	128,0
DiDP	38,50	20,03	18,37	17,45	58,53	35,82
$\sum$ 7 Phtalates	9345	3733	4460	1376,5	13078	5836
$\sum$ Phtalates	9601	3879	4582	1417,9	13481	6000
Galaxolide	416,5	98,40	198,8	44,80	514,9	243,6
Tonalide	115,7	31,44	55,22	48,17	147,1	103,39
$\sum$ Muscs	532,2	129,84	254,0	92,97	662,1	347,0
Octylphénol	11,32	6,570	5,402	1,718	17,89	7,120
Nonylphénol	202,9	65,27	96,82	30,48	268,1	127,3
$\sum OP + NP$	214,2	71,85	102,2	32,19	286,0	134,4
OP1EO	2,573	1,991	1,228	0,662	4,564	1,890
OP2EO	0,220	0,099	0,105	0,043	0,319	0,148
NP1EO	53,07	18,86	25,33	6,588	71,93	31,91
NP2EO	4,190	2,110	2,000	0,576	6,299	2,575
∑ Ethoxylés	60,05	23,06	28,66	7,869	83,11	36,53
Bisphénol A	2,579	1,856	1,231	0,377	4,434	1,608
TBBPA	0,127	0,307	0,061	0,016	0,434	0,077
Méthyl-P	16,42	37,62	7,838	6,182	54,05	14,02
Ethyl-P	1,654	2,275	0,790	0,635	3,929	1,425
Propyl-P	2,287	11,209	1,091	1,170	13,496	2,262
Butyl-P	1,470	0,307	0,702	0,566	1,777	1,267
$\sum$ 4 Parabènes	21,83	51,42	10,42	8,553	73,25	18,97
Acénaphtylène	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
Acénaphtène	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
Fluorène	200,4	23,41	95,65	11,313	223,8	107,0

Composé	Adulte logement	Adulte travail	Enfant logement	Enfant crèche	Adulte	Enfant
Phénanthrène	208,3	49,19	99,44	16,347	257,5	115,8
Anthracène	22,53	2,228	10,75	0,569	24,76	11,32
Fluoranthène	29,17	13,401	13,92	3,779	42,57	17,70
Pyrène	22,16	9,768	10,58	2,725	31,93	13,30
Benzo(a)anthracène	1,058	0,238	0,505	0,508	1,297	1,013
Chrysène	1,843	0,592	0,879	0,447	2,435	1,326
Benzo(b)fluoranthène	3,106	0,958	1,483	0,513	4,065	1,995
Benzo(k)fluoranthène	0,794	0,256	0,379	0,149	1,050	0,528
Benzo(a)pyrène	1,554	0,407	0,742	0,176	1,961	0,917
Indéno(c,d)pyrène	2,120	0,631	1,012	0,323	2,751	1,335
Dibenzo(a,h)anthracène	0,614	0,277	0,293	0,085	0,891	0,378
Benzo(g,h,i)pérylène	2,476	0,690	1,182	0,338	3,166	1,520
$\Sigma$ 8 HAP-NF	40,89	16,86	19,52	5,870	57,75	25,39
$\Sigma$ 15 HAP-EPA	496,2	102,05	236,8	37,27	598,2	274,1
-	,	,	,	,	,	,
Cyperméthrine	115,9	53,32	55,34	21,856	169,3	77,19
Lindane	36,30	1.331	17.32	0.257	37.63	17,58
	,	,	,	,	,	,
HCB	6.300	1.000	3.007	0.451	7.301	3.458
PeCB	3.089	0.546	1.474	0.087	3.635	1.562
PCB 28	1.152	0.881	0.550	0.088	2.033	0.638
PCB 52	3,492	7.803	1.667	0.220	11.296	1.887
PCB 77	0.034	0.012	0.016	0.005	0.046	0.022
PCB 81	0.034	0.025	0.016	0.003	0.059	0.020
PCB 101	1.237	1.784	0.590	0.111	3.020	0.702
PCB 105	0.113	0.084	0.054	0.008	0.197	0.062
PCB 110	0 574	0.685	0 274	0.054	1 258	0.327
PCB 114	<10	<1.0	<10	<1.0	<l0< td=""><td><l0< td=""></l0<></td></l0<>	<l0< td=""></l0<>
PCB 118	0 326	0 321	0.156	0.019	0.647	0 174
PCB 123	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<10	<1.0
PCB 126	<10	<10	<10	<10	<10	<10
PCB 138	0.153	0.121	0.073	0.010	0.275	0.083
PCB 153	0 249	0,195	0,119	0.015	0,273 0.444	0.134
PCB 156	<1.0	<1.0	<10	<1.0	<10	<10
PCB 150						
PCB 167						
PCB 169						
PCB 180		0.047			10047	
PCB 189		<10			<10	
$\Sigma$ 7 PCB	6 611	11 152	3 155	0.462	17.76	< LQ 3.618
$\sum P C B$	0,507	0.442	0.242	0,402	0.040	0.278
$\sum DL^{-1}CD$	7 366	11 958	3 516	0,030	10 32	4 040
∠ i Cb	7,500	11,950	5,510	0,555	19,52	4,049
PRDF 28	<10	<10	<10	0.003	<10	0.003
PRDE 47	0.025	0.643	$\langle LQ \rangle$	0,003	< LQ 0.668	0,005
	0,025	0,043	0,012 < I O	0,048	0,008	0,000
דעם ד ספי בועם ד ספי בועם ד		0,105		~10	0,105	<10
DDE 100		0,212 ~ L O				
EDDE 133			< LQ <1.0			
	< LQ	< LQ 1.029	< LQ	< LQ	$\leq LQ$	< LQ
LOFBDE	0,023	1,038	0,012	0,033	1,005	0,005
LIDOD	0.020	0.000	0.014	0.000	0.020	0.022
поси	0,029	0,009	0,014	0,008	0,038	0,022
Triclosan	3,335	3,735	1,592	0,148	7,070	1,739

Afin de pouvoir comparer les apports quotidiens par inhalation des adultes et des enfants, les résultats obtenus sont divisés par le poids moyen d'un adulte (80 kg) et d'un enfant allant en crèche (10 kg). Les résultats obtenus sont présentés en ng.kg<sup>-1</sup>.jour<sup>-1</sup> dans le tableau ci-après :

Composé	Adulte	Enfant
DMP	5,278	23,564
DEP	24,97	96,05
DiBP	54,49	139,6
DnBP	27.28	97.42
BBP	2.362	33.11
DEHP	49.06	193.7
DnOP	0.035	0.169
DiNP	4 301	12.80
DiDP	0.732	3 582
$\Sigma$ 7 Phtalates	163.5	583.6
$\sum$ Phtalates	168.5	600.0
	100,5	000,0
Galaxolide	6,437	24,36
Tonalide	1,839	10,339
$\sum$ Muscs	8,276	34,70
	,	,
Octylphénol	0,224	0,712
Nonylphénol	3,352	12,73
$\sum OP + NP$	3,575	13,44
OP1EO	0,057	0,189
OP2EO	0,004	0,015
NP1EO	0,899	3,191
NP2EO	0,079	0,258
$\sum$ Ethoxylés	1,039	3,653
Bisphénol A	0,055	0,161
TBBPA	0,005	0,008
Máthul D	0.676	1 402
Etherl D	0,070	1,402
Euryi-P Dragad D	0,049	0,142
Propyi-P	0,169	0,226
Butyl-P	0,022	0,127
$\sum$ 4 Parabenes	0,916	1,897
Acénaphtylène	< LQ	< LQ
Acénaphtène	< LQ	< LQ
Fluorène	2,798	10,70
Phénanthrène	3,219	11,58
Anthracène	0,310	1,132
Fluoranthène	0,532	1,770
Pyrène	0,399	1,330
Benzo(a)anthracène	0,016	0,101
Chrysène	0,030	0,133
Benzo(b)fluoranthène	0,051	0,200
Benzo(k)fluoranthène	0,013	0,053
Benzo(a)pvrène	0,025	0,092
Indéno(c.d)nvrène	0.034	0.133
Dibenzo(a.h)anthracène	0.011	0.038
Benzo(g,h,i)nérvlène	0.040	0.152
$\Sigma$ 8 HAP-NF	0.722	2.539
$\Sigma$ 15 HAP-EPA	7,478	27 41
	.,	,

Composé	Adulte	Enfant		
~				
Cyperméthrine	2,116	7,719		
Lindane	0,470	1,758		
НСВ	0.091	0.346		
PeCB	0.045	0,156		
PCB 28	0.025	0.064		
PCB 52	0.141	0.189		
PCB 77	0.001	0.002		
PCB 81	0.001	0.002		
PCB 101	0.038	0.070		
PCB 105	0.002	0.006		
PCB 110	0.016	0.033		
PCB 114	<lo< td=""><td><l0< td=""></l0<></td></lo<>	<l0< td=""></l0<>		
PCB 118	0.008	0.017		
PCB 123	<l0< td=""><td>&lt; LO</td></l0<>	< LO		
PCB 126	<l0< td=""><td>&lt; LQ</td></l0<>	< LQ		
PCB 138	0.003	0.008		
PCB 153	0.006	0.013		
PCB 156	<l0< td=""><td>&lt; L0</td></l0<>	< L0		
PCB 157	<lq< td=""><td>&lt; LQ</td></lq<>	< LQ		
PCB 167	<l0< td=""><td>&lt; LQ</td></l0<>	< LQ		
PCB 169	<lo< td=""><td><lo< td=""></lo<></td></lo<>	<lo< td=""></lo<>		
PCB 180	0.0006	<lo< td=""></lo<>		
PCB 189	<lo< td=""><td><lo< td=""></lo<></td></lo<>	<lo< td=""></lo<>		
$\Sigma$ 7 PCB	0,222	0,362		
$\Sigma DL-PCB$	0,012	0,028		
$\sum PCB$	0,242	0,405		
PBDE 28	< LQ	0,0003		
PBDE 47	0,008	0,006		
PBDE 99	0,002	0,0002		
PBDE 100	0,003	< LQ		
PBDE 153	< LQ	< LQ		
PBDE 154	< LQ	< LQ		
$\sum 6 \text{ PBDE}$	0,013	0,007		
HBCD	0.0005	0.002		
Triclosan	0,088	0,174		

# Annexe 28. Concentrations en composés étudiés dans les quatre mélanges à façon préparés selon la composition de l'air de la crèche en été et en hiver (ng.m<sup>-3</sup>)

		Concentratio	ons en ng.m <sup>-3</sup>	
Composés		Eté	H	liver
Composes	Phase gazeuse	Phase particulaire	Phase gazeuse	Phase particulaire
DMP	162,4	95,29	18,11	80,10
DEP	162,4	95,29	18,11	80,10
DiBP	265,9	25,68	131,6	16,67
DnBP	162,4	95,29	18,11	80,10
BBP	162,4	95,29	18,11	80,10
DEHP	162,4	95,29	18,11	80,10
DnOP	162.4	95.29	18.11	80.10
DiNP	6.031	21.00	1.138	17.13
DiDP	0.000	19.30	0.000	11.84
$\sum$ 7 Phtalates	1240	597,4	240,3	497,3
Galaxolide	52,01	0,337	28,75	0,255
Tonalide	54,00	0,175	33,18	0,097
Octylphénol	2,221	0,014	0,941	0,009
Nonylphénol	37,69	0,303	17,54	0,230
$\sum OP + NP$	39,91	0,317	18,48	0,238
OP1EO	0,184	0,726	0,037	0,306
OP2EO	0,012	0,035	0,000	0,046
NP1EO	5,205	0,652	4,993	0,591
NP2EO	0,141	0,484	0,117	0,287
$\sum$ Ethoxylés	5,542	1,898	5,147	1,229
Bisphénol A	0,023	0,035	0,017	0,192
TBBPA	0,000	0,013	0,000	0,013
Méthyl-P	5,485	0,098	4,912	0,148
Ethyl-P	0,704	0,010	0,442	0,017
Propyl-P	1,046	0,025	0,913	0,031
Butyl-P	0,628	0,010	0,358	0,015
$\sum$ 4 Parabènes	7,862	0,143	6,626	0,211
Acénaphtylène	3,550	0,108	1,141	0,430
Acénaphtène	3,550	0,108	1,141	0,430
Fluorène	3,550	0,108	1,141	0,430
Phénanthrène	3,550	0,108	1,141	0,430
Anthracène	3,550	0,108	1,141	0,430
Fluoranthène	3,550	0,108	1,141	0,430
Pyrène	3,550	0,108	1,141	0,430
Benzo(a)anthracène	3,550	0,108	1,141	0,430
Chrysène	3,550	0,108	1,141	0,430
Benzo(b)fluoranthène	3,550	0,108	1,141	0,430
Benzo(k)fluoranthène	3,550	0,108	1,141	0,430
Benzo(a)pyrène	3,550	0,108	1,141	0,430
Indéno(c,d)pyrène	3,550	0,108	1,141	0,430
Dibenzo(a,h)anthracène	3,550	0,108	1,141	0,430
Benzo(g,h,i)pérylène	3,550	0,108	1,141	0,430
$\sum 8$ HAP-NF	28,399	0,862	9,126	3,436
Cyperméthrine	12,716	20,890	0,818	7,843
Lindane	0,368	0,004	0,126	0,010
HCB	0,433	0,001	0,342	0,002
PeCB	0,094	0,000	0,061	0,000

	Concentrations en ng.m <sup>-3</sup>						
Composós		Eté	H	Hiver			
Composes	Phase gazeuse	Phase particulaire	Phase gazeuse	Phase particulaire			
PCB 28	0,076	0,003	0,044	0,001			
PCB 52	0,076	0,003	0,044	0,001			
PCB 77	0,000	0,000	0,000	0,000			
PCB 81	0,000	0,000	0,000	0,000			
PCB 101	0,076	0,003	0,044	0,001			
PCB 105	0,000	0,000	0,000	0,000			
PCB 110	0,073	0,000	0,026	0,002			
PCB 114	0,000	0,000	0,000	0,000			
PCB 118	0,076	0,003	0,044	0,001			
PCB 123	0,000	0,000	0,000	0,000			
PCB 126	0,000	0,000	0,000	0,000			
PCB 138	0,076	0,003	0,044	0,001			
PCB 153	0,076	0,003	0,044	0,001			
PCB 156	0,000	0,000	0,000	0,000			
PCB 157	0,000	0,000	0,000	0,000			
PCB 167	0,000	0,000	0,000	0,000			
PCB 169	0,000	0,000	0,000	0,000			
PCB 180	0,076	0,003	0,044	0,001			
PCB 189	0,000	0,000	0,000	0,000			
$\sum 7 \text{ PCB}$	0,531	0,020	0,307	0,007			
∑DL-PCB	0,076	0,003	0,044	0,001			
PBDE 28	0,005	0,002	0,006	0,004			
PBDE 47	0,005	0,002	0,006	0,004			
PBDE 99	0,005	0,002	0,006	0,004			
PBDE 100	0,005	0,002	0,006	0,004			
PBDE 153	0,005	0,002	0,006	0,004			
PBDE 154	0,005	0,002	0,006	0,004			
$\sum 6 PBDE$	0,032	0,011	0,038	0,026			
HBCD	0,000	0,001	0,001	0,011			
Triclosan	0,090	0,010	0,119	0,026			

# Annexe 29. Conditions de prélèvement de l'air de la crèche pour l'EDA

Duáldyomonto	Pér	Période		Débit moven	Températures	Ensoleillement	
rielevements	du	au	(m <sup>3</sup> )	(m <sup>3</sup> .h <sup>-1</sup> )	(°C)	(min)	
Crèche 7	04/02/14	18/02/14	228,34	0,796	22,0	2058	
Crèche 8	18/02/14	04/03/14	222,77	0,796	22,0	2598	
Crèche 9	04/03/14	18/03/14	211,74	0,759	22,0	7266	
Crèche 10	18/03/14	01/04/14	217,64	0,777	ND	5108	
Crèche 11	01/04/14	15/04/14	157,79	0,777	ND	6470	
Crèche 12	29/04/14	13/05/14	222,77	0,796	ND	5139	

ND : Non déterminé (sonde de température ne fonctionnant plus)

		Prélèv	vement 1	Prélè	evement 2	Prélè	vement 3	Prélè	vement 4	Prélè	vement 5	Prélè	vement 6
	Composés	Phase gazeuse	Phase particulaire	Phase gazeuse	Phase particulaire	Phase gazeuse	Phase particulaire	Phase gazeuse	Phase particulaire	Phase gazeuse	Phase particulaire	Phase gazeuse	Phase particulaire
		Phtalates											
	DMP	4,755	< LQ	4,520	< LQ	4,888	< LQ	4,668	< LQ	6,535	< LQ	5,004	< LQ
	DEP	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	32,88	0,422	34,24	< LQ	42,33	< LQ	31,62	2,104
	DiBP	69,31	18,87	3,917	13,62	54,05	13,851	64,90	24,831	78,62	32,89	53,70	16,69
	DnBP	22,98	6,130	22,91	8,267	27,65	3,595	29,26	3,542	38,52	12,59	26,63	7,942
	BBP	21,420	134,7	< LQ	114,3	26,14	146,06	20,92	188,6	28,56	245,5	24,03	135,9
	DEHP	< LQ	350,3	< LQ	256,9	< LQ	272,30	0,633	241,1	< LQ	222,1	< LQ	217,9
	DnOP	< LQ	2,540	< LQ	< LQ	< LQ	0,528	< LQ	< LQ	< LQ	0,929	< LQ	0,292
	DiNP	< LQ	16,85	< LQ	12,80	< LQ	16,530	< LQ	15,087	< LQ	24,396	< LQ	16,63
	DiDP	< LQ	19,73	< LQ	13,86	< LQ	18,251	< LQ	14,083	< LQ	11,666	< LQ	10,79
) I	$\sum$ 7 Phtalates	118,5	512,5	31,35	393,1	145,6	436,8	154,6	458,1	194,6	513,1	141,0	380,6
•		Muscs											
	Galaxolide	41,88	0,289	37,93	0,355	18,67	0,191	12,28	0,229	22,12	0,363	18,74	0,178
	Tonalide	31,86	0,082	33,92	0,097	20,63	0,057	20,72	0,061	22,69	0,097	20,11	0,059
		Alkylphéno	ols										
	Octylphénol	1,173	0,005	1,264	0,009	0,920	0,007	0,736	0,003	0,987	0,014	0,756	0,006
	Nonylphénol	22,28	0,144	25,91	0,195	15,40	0,178	10,56	0,183	17,08	0,209	14,20	0,149
	$\sum OP + NP$	23,46	0,150	27,18	0,203	16,32	0,186	11,29	0,186	18,07	0,224	14,95	0,155
	OP1EO	< LQ	0,185	< LQ	0,162	0,004	0,136	< LQ	0,185	0,009	0,292	0,122	0,384
	OP2EO	< LQ	0,012	< LQ	0,012	< LQ	0,010	< LQ	0,011	< LQ	0,014	< LQ	0,011
	NP1EO	2,360	0,409	1,699	0,347	1,164	0,360	0,610	0,486	1,308	0,810	1,622	0,464
	NP2EO	0,056	0,269	0,105	0,215	0,051	0,205	0,004	0,221	0,040	0,351	0,072	0,242
	∑ Ethoxylés	2,416	0,874	1,804	0,736	1,218	0,710	0,614	0,903	1,357	1,466	1,817	1,100
		Phénols											
	Bisphénol A	0,007	0,139	0,020	0,164	0,072	0,430	0,041	0,114	0,031	0,137	0,002	0,038
	TBBPA	-	0,003	-	0,004	-	0,009	-	0,007	-	0,006	-	< LQ
		Parabènes	7										
	Méthyl-P	3,054	0,095	2,530	0,092	2,087	0,058	2,020	0,085	2,829	0,051	2,150	0,064
	Ethyl-P	0,434	0,009	0,387	0,012	0,401	0,010	0,285	0,010	0,472	0,011	0,316	0,007

# Annexe 30. Concentrations (ng.m<sup>-3</sup>) des contaminants étudiés dans la crèche pour les six prélèvements successifs

		Prélèv	vement 1	Prélè	vement 2	Prélèv	vement 3	Prélè	vement 4	Prélè	vement 5	Prélè	vement 6
	Composés	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase	Phase
		gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire	gazeuse	particulaire
	Propyl-P	0,849	0,019	0,673	0,018	0,662	0,024	0,621	0,020	0,911	0,029	0,661	0,014
	Butyl-P	0,660	0,017	0,496	0,011	0,706	0,011	0,328	0,011	0,452	0,015	0,280	0,011
	$\sum$ 4 Parabènes	4,997	0,140	4,087	0,133	3,856	0,103	3,254	0,127	4,665	0,106	3,407	0,095
		HAP											
	Acénaphtylène	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
	Acénaphtène	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ
	Fluorène	9,495	< LQ	8,783	< LQ	5,564	0,009	4,451	< LQ	6,656	< LQ	5,128	< LQ
	Phénanthrène	10,77	0,032	9,786	0,040	8,941	0,105	7,902	0,044	10,68	0,059	7,161	0,016
	Anthracène	0,246	< LQ	0,128	0,008	0,133	0,014	0,070	0,008	0,122	0,013	0,073	0,006
	Fluoranthène	0,908	0,030	0,875	0,037	0,909	0,147	0,691	0,054	0,955	0,048	0,631	0,027
	Pyrène	0,725	0,029	0,705	0,041	0,699	0,122	0,540	0,053	0,740	0,050	0,510	0,028
	Benzo(a)anthracène	0,017	0,015	0,018	0,020	0,043	0,049	0,011	0,024	< LQ	0,019	0,008	0,009
	Chrysène	0,037	0,028	0,050	0,038	0,104	0,108	0,038	0,051	0,028	0,042	0,020	0,019
	Benzo(b)fluoranthène	0,002	0,081	0,003	0,132	0,004	0,336	< LQ	0,130	< LQ	0,079	< LQ	0,039
N	Benzo(k)fluoranthène	< LQ	0,025	< LQ	0,035	0,016	0,086	< LQ	0,031	< LQ	0,020	< LQ	0,008
55	Benzo(a)pyrène	0,033	0,034	0,021	0,050	0,032	0,119	0,010	0,042	0,058	0,024	0,010	0,009
	Indéno(c,d)pyrène	0,038	0,063	0,042	0,093	0,046	0,197	0,037	0,073	0,065	0,040	0,027	0,018
	Dibenzo(a,h)anthracène	0,074	0,009	0,083	0,013	0,085	0,027	0,085	0,011	0,122	0,006	0,080	0,003
	Benzo(g,h,i)pérylène	0,010	0,072	0,011	0,106	0,013	0,223	0,008	0,089	0,021	0,056	0,011	0,027
	∑ 8 HAP-NF	1,083	0,328	1,053	0,486	1,148	1,183	0,843	0,453	1,221	0,291	0,766	0,141
	$\sum 15$ HAP-EPA	22,36	0,417	20,51	0,613	16,59	1,540	13,84	0,609	19,45	0,456	13,66	0,209
		Pesticides											
	Cyperméthrine	0,860	4,280	1,189	17,16	2,058	14,34	4,599	15,42	1,410	9,010	0,749	4,977
	Lindane	0,058	< LQ	0,059	0,000	0,030	0,001	0,078	0,001	0,072	0,001	0,137	0,001
		PCB											
	HCB	0,298	< LQ	0,287	< LQ	0,261	< LQ	0,264	< LQ	0,355	< LQ	0,258	< LQ
	PeCB	0,003	< LQ	0,006	< LQ	0,007	< LQ	0,014	< LQ	0,016	< LQ	0,007	< LQ
	PCB 28	0,107	< LQ	0,118	< LQ	0,075	< LQ	0,074	< LQ	0,097	< LQ	0,081	< LQ
	PCB 52	0,195	< LQ	0,239	< LQ	0,123	0,000	0,130	0,000	0,159	< LQ	0,138	< LQ
	PCB 77	0,005	< LQ	0,005	< LQ	0,004	< LQ	0,005	< LQ	0,005	< LQ	0,004	< LQ
	PCB 81	0,003	< LQ	0,003	< LQ	0,002	< LQ	< LQ	< LQ	0,003	< LQ	< LQ	< LQ
	PCB 101	0,070	< LQ	0,082	0,000	0,051	0,000	0,046	0,000	0,002	0,000	0,044	0,000
	PCB 105	0,005	< LQ	0,006	< LQ	0,005	0,000	0,004	0,000	0,006	0,000	0,004	0,000
	PCB 110	0,029	< LQ	0,035	< LQ	0,025	< LQ	0,020	< LQ	0,027	< LQ	0,023	< LQ

		Prélè	vement 1	Prélè	vement 2	Prélè	vement 3	Prélè	vement 4	Prélè	vement 5	Prélè	vement 6
	Composés	Phase gazeuse	Phase particulaire										
	PCB 114	< LQ	< LQ										
	PCB 118	0,017	< LQ	0,021	< LQ	0,016	0,000	0,013	0,000	0,017	0,000	0,014	< LQ
	PCB 123	< LQ	< LQ										
	PCB 126	< LQ	< LQ										
	PCB 138	0,006	< LQ	0,007	< LQ	0,007	< LQ	0,005	< LQ	0,008	< LQ	0,006	< LQ
	PCB 153	0,010	< LQ	0,015	< LQ	0,011	< LQ	0,009	0,000	0,013	< LQ	0,010	< LQ
	PCB 156	< LQ	< LQ										
	PCB 157	< LQ	< LQ										
	PCB 167	< LQ	< LQ										
	PCB 169	< LQ	< LQ										
	PCB 180	< LQ	< LQ										
	PCB 189	< LQ	< LQ										
	$\sum 7 \text{ PCB}$	0,406	0,000	0,482	0,000	0,282	0,001	0,277	0,001	0,296	0,001	0,293	0,000
	$\sum$ DL-PCB	0,030	0,000	0,035	0,000	0,027	0,001	0,022	0,000	0,031	0,001	0,022	0,000
ა		PBDE											
л Л	PBDE 28	< LQ	< LQ										
	PBDE 47	0,015	< LQ	0,016	0,002	0,013	0,002	0,013	0,002	0,019	0,003	0,016	0,002
	PBDE 99	< LQ	< LQ	< LQ	0,004	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	< LQ	0,003	< LQ	< LQ
	<b>PBDE</b> 100	< LQ	< LQ										
	<b>PBDE 153</b>	< LQ	< LQ										
	<b>PBDE 154</b>	< LQ	< LQ										
	$\sum 6 \text{ PBDE}$	0,015	0,000	0,016	0,006	0,013	0,002	0,013	0,002	0,019	0,005	0,016	0,002
		Autres											
	HBCD	< LQ	0,002	0,000	0,002	0,000	0,002	< LQ	0,001	< LQ	0,002	< LQ	0,001
	Triclosan	0,083	0,012	0,074	0,010	0,052	0,011	0,048	0,013	0,069	0,015	0,044	0,011

Annexe 31. Publication des résultats obtenus pour le développement et la validation des méthodes d'analyses chimiques (Talanta)

## A new analytical protocol for the determination of 62 endocrine-disrupting compounds in indoor air

Stéphanie Laborie<sup>\*a</sup>, Elodie Moreau-Guigon<sup>a</sup>, Fabrice Alliot<sup>a</sup>, Annie Desportes<sup>a</sup>, Lucie Oziol<sup>b</sup>, Marc Chevreuil<sup>a</sup>

<sup>a.</sup> Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, CNRS, EPHE, UMR 7619 Metis, 4 place Jussieu, 75005 Paris, France

<sup>b.</sup> Université Paris Sud, CNRS, AgroParisTech, UMR 8079, ESE, F-91405, Orsay, France

\* <u>stephanie.laborie@upmc.fr</u>; UPMC – 4, place jussieu – UMR 7619 METIS – case 105 – 75005 Paris; phone: +33 1 44 27 51 34

**ABSTRACT:** The objective of this study was to develop and validate a new analytical protocol for simultaneous determination of 62 semi-volatile organic compounds in both phases of indoor air. Studied compounds belong to several families: polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene, phthalates, pentachlorobenzene, polyaromatic hydrocarbons, parabens, tetrabromobisphenol A. А, hexabromocyclododecane, bisphenol triclosan, alkylphenols, alkylphenol ethoxylates, synthetic musks (galaxolide and tonalide) and pesticides (lindane and cypermethrin). A medium volume sampling system was used to collect simultaneously these endocrine-



disrupting compounds (EDCs) from the gaseous and particulate phases. An accelerated solvent extraction method was optimized to obtain all EDCs in a single extract by atmospheric phase. Their extraction from the sorbents and their analysis by liquid and gas chromatography-mass spectrometry (LC/MS/MS, GC/MS and GC/MS/MS) was validated using spiked sorbents (recovery study and analytical uncertainty analysis by fully nested design). The developed protocol achieved low limits of quantification (< 0.5 ng·m<sup>-3</sup>) and low uncertainty values (< 5 ng·m<sup>-3</sup>) for all compounds. Once validated, the method was applied to indoor air samples from four locations (a house, an apartment, a day nursery and an office) and compared to literature to confirm its efficiency. All target EDCs were quantified in the samples and were primarily present in the gaseous phase. The major contaminants found in indoor air were, in descending order, phthalates, synthetic musks, alkylphenols and parabens.

**Keywords:** endocrine disruptors, indoor air, liquid chromatography, gas chromatography, mass spectrometry.

### **1- INTRODUCTION**

Over the last decade, evidence has accumulated concerning the potential adverse effects of exposure to environmental chemicals that interact with the endocrine system [1-3]. Humans are chronically exposed to many compounds at low levels in water [4,5], air [6,7], and food [8,9]. Furthermore, adults and children spend much of their time indoors, where the air is often more contaminated than outdoors [10,11]. Various factors can explain the increasing accumulation of contaminants in indoor

environments, such as the rapid development of new building materials, furnishings and consumer products and lower air exchange rates for improved energy efficiency [12]. Moreover, air inhalation represents a chronic and passive exposure route for environmental pollutants. Therefore, characterization of indoor air contamination remains an important public health issue.

Many indoor contaminants have been identified [12,13]. Some are endocrine-disrupting compounds (EDCs), which may cause endocrine disorders in animals and humans [14]. Many known or suspected EDCs can be found in the indoor air environment due to their semi-volatility, including flame retardants [15,16], surfactants [17,18], plasticizers [19,20], bactericides [21,22], or synthetic musks [23,24]. Given the health hazard of EDCs and their possible environmental persistence at low doses, it is essential to precisely characterize human exposure to these contaminants.

Several analytical protocols have been developed for the quantification of semi-volatile organic compounds (SVOCs) in indoor air (Table 1). Most of them include an extraction step mainly based on Sohxlet method that may be solvent or time-consuming, or pretreatment steps that increase the sample preparation time (clean-up step) or need high sample amounts (derivatization step). The great majority of these studies were applied to one or two families of EDCs having similar polarities. The only ones that have analyzed a larger number of EDCs employed pretreatment steps or collected sample volumes too small to allow quantification of EDCs at low indoor concentrations (i.e polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) or polychlorinated biphenyls (PCBs)). To date, there are no published multi-residue methods for quantification of low levels of EDCs in indoor air, from gaseous and particulate extracts prepared simultaneously in single-step.

Thus, the primary objective of this study was to develop and validate an analytical method to quantify sixty-nine SVOCs in indoor gaseous and particulate phases from a single extract. The analytical process was optimized in reference to the existing protocols (Table 1), in order to use lower solvent volumes, lower sample amounts and shorter extraction times, improving thus the sample throughput. The target compounds belong to several families of EDCs displaying different physicochemical properties: PBDEs, PCBs, hexachlorobenzene (HCB), pentachlorobenzene (PeCB), phthalates, polyaromatic hydrocarbons (PAHs), parabens, tetrabromobisphenol A (TBBPA), bisphenol A (BPA), hexabromocyclododecane (HBCD), triclosan, alkylphenols (APs), alkylphenol ethoxylates (APEOs), synthetic musks (galaxolide and tonalide) and pesticides (lindane and cypermethrin). The high sampling volume allows detection and quantification of low levels contaminants and for the first time, triclosan in indoor air. PBDEs, PCBs, HCB, PeCB and lindane were analyzed by gas chromatography coupled with tandem mass spectrometry (GC/MS/MS); phthalates, synthetic musks, cypermethrin and PAHs were determined by gas chromatography coupled with single mass spectrometry (GC/MS); and parabens, TBBPA, BPA, TCS, HBCD, APs and APEOs were quantified by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). The developed analytical protocol was applied to a set of air samples collected from four indoor environments.

Compounds studied	Atmospheric phase studied	Sampling method	Active sampling volume (m <sup>3</sup> )	Extraction method	Pretreatment step	Analysis method	Ref.
HBCD TBBPA	Gaseous and particulate separately Results in gas + particle	PUF + filter (passive and active sampling)	56	Soxhlet (hex/CH2Cl2, 1/9 v/v)	SPE (silica)	LC/MS/MS (reverse phase)	6
104 EDCs (63 detected)	gaseous + particulate	XAD-2 + PUF + filter (active sampling)	12	Soxhlet (hex+6% diethyl ether) Shaking (DCM)	Drying with sodium sulfate Derivatization	GC/MS	35, 40
57 EDCs (34 detected)	Gaseous and particulate separately	PUF + filter (active sampling)	20	PLE (DCM)	Derivatization	GC/MS/MS GC/MS	36
PCB PBDE	Gaseous	PUF (passive sampling)	-	Soxhlet (hex)	Sulfuric acid + SPE (florisil)	GC/MS	47
56 EDCs	Gaseous and particulate separately	XAD-2 + filter (active sampling)	136	Depression system (DCM)	SPE (florisil, silica/alumina, acidic silica/silica/alumina)	GC/MS GC/MS/MS LC/MS/MS (reverse phase)	26
Phtalates Musks (10 detected)	Gaseous	PUF (active sampling)	2	PLE (hex/diethyl ether 95/5 v/v)	-	GC/MS	37
Musks	Gaseous	Tenax TA (active sampling)	5	-	-	GC/MS	38
Alkylphenols	Particulate	Solid phase extraction disk + filter (active sampling)	14.4	Ultrasonication (acetone)	Derivatization	GC/MS	41
PBDE TBBPA	Gaseous and particulate separately	PUF + filter (active sampling)	150	Soxhlet (hex/DCM)	-	GC/MS	42
РАН	Gaseous and particulate separately Results in gas + particle	PUF + filter (active sampling)	29	Static extraction (hex/DCM 4/1 v/v)	SPE (acidic silica)	GC/MS	43

Compounds studied	Atmospheric phase studied	Sampling method	Active sampling volume (m <sup>3</sup> )	Extraction method	Pretreatment step	Analysis method	Ref.
PAH	Gaseous and particulate separately	XAD-2 + filter (active sampling)	28.8	Soxhlet (hex/DCM 50/50 v/v) Sonication (hex/DCM 50/50 v/v)	-	HPLC/FLUO (reverse phase)	44
PAH PCB PBDE Pesticides	Gaseous	PUF (passive sampling)	-	Soxhlet (DCM)	-	HPLC/FLUO (reverse phase) GC/MS	45, 46
PBDE PCB	Gaseous and particulate separately Results in gas + particle	PUF + filter (passive and active sampling)	2.7	Soxhlet (DCM)	Sulfuric acid SPE (sodium sulfate/aluminium oxide)	GC/MS	48
PBDE	Gaseous and particulate separately Results in gas + particle	PUF + filter (active sampling)	9.1	PLE (petroleum ether or DCM)	Filtration	GC/MS	49
69 EDCs (57 detected)	Gaseous and particulate separately	XAD-2 + filter (active sampling)	200	PLE (DCM/MeOH, 2/1 v/v)	-	GC/MS GC/MS/MS LC/MS/MS (reverse phase)	Present study

PLE: Pressurized liquid extraction, hex: hexane, DCM: dichloromethane, SPE: solid phase extraction, PUF: polyurethane form, MeOH: Methanol

#### **2-** EXPERIMENTAL SECTION

**2.1-** Standards and reagents. Quartz fiber filters (QMA; diameter 47 mm; porous  $0.3 \mu$ m) were supplied by Whatman (Fisher Scientific, Illkirch, France). Amberlite XAD-2 resin (particle size 20-60 mesh) was purchased from Supelco (Sigma-Aldrich, St. Quentin Fallavier, France).

Organic solvents of chromatographic quality (Merck Suprasolv) were obtained from VWR, Strasbourg, France). Helium and nitrogen (gas purity 99.999 %) were supplied by Air Liquid (Paris, France).

Mixed native PBDE standard solutions were purchased from Cambridge Isotope Laboratories (LGC Standards, Molsheim, France). Isotope-labeled PBDE compounds used as surrogate standards, were obtained from Wellington Laboratories (BCP Instruments, Irigny, France). PCB congeners were supplied by LGC Standards. HCB and PeCB were purchased from Dr. Ehrenstorfer Reference Materials (CIL Cluzeau, Sainte-Foy-la-Grande, France) and LGC Standards, respectively. Phthalates (native and isotope-labeled standards) were purchased from Supelco. PAHs (native and isotope labeled standards) and the lindane-d6 standard were obtained from CIL Cluzeau. Parabens (native and isotope labeled standards) were purchased from Supelco. TBBPA and tetrabromo ( $^{13}C_{12}$ ) bisphenol A (MTBBPA) were supplied by BCP instruments. BPA and BPA-d16 were purchased from A2S - Analytical Standard Solution (CIL Cluzeau). Triclosan and HBCD (native and labeled standards) were obtained from Sugelco instruments. APs and APEOs were purchased from Sigma Aldrich. Galaxolide, tonalide, cypermethrin, ( $^{13}C_6$ )cis-permethrin and lindane were supplied by Cambridge Isotope Laboratories (CIL Cluzeau and LGC Standards).

2.2- Sample collection. The sampling method was modified from a previous study(Granier and Chevreuil, 1997). Briefly, a 15-days integrated sampling was performed in the summer of 2013 at four sites near Paris, France: a house, an apartment, an office and a day nursery. This long period of sampling with a medium flow was chosen to ensure quantification of EDCs present at very low concentrations in indoor air (e.g PCBs or PBDEs). At each location, three consecutive samplings were performed. The particulate phase of the air was collected onto a QMA filter previously cleaned by heating at 400 °C for 4 h. The filters were placed on open aluminum filter holders (Ecomesure, Janvry, France) and used in Total Suspended Particles (all particles that are suspended in air) sampling mode. The gaseous phase was collected onto Amberlite XAD-2 resin, which was previously cleaned using an extraction sequence with an accelerated solvent extraction (ASE 350 Dionex, Thermo Scientific). successive clean-up extractions were performed with methanol, acetone Three and hexane/dichloromethane (50/50 v/v). The XAD-2 resin was then dried under vacuum and placed in two brass cartridges (13 g on average distributed between the two cartridges): A1 and A2 (13 mm diameter; 10 cm length). This sampling system (filter and resin cartridges) was connected to a sampling pump (Hailea HAP80 supplied by the Koiconnect website) equipped with a flowmeter (Hivolin, Germany) to check the flow rate (around 700 L/h) and the linear speed (< 150 cm.s<sup>-1</sup>) through the cartridge. Figure 1 summarizes the sampling system.



Figure 1. Sampling system for indoor gaseous and particulate phases.

**2.3- Extraction.** The sorbents, filters and resins were spiked with a mixture of all surrogates the night before the extraction and stored overnight at 4 °C for the resins and at room temperature in a desiccator for the filters. The spiking amounts of surrogate standards are described in the supporting information (Table S-1).

EDC extraction from the resins and filters was performed by ASE. The resins and filters were packed 34-mL and 5-mL stainless steel cells, respectively, into and extracted with а dichloromethane/methanol (2/1 v/v) mixture. The instrument was programmed to operate at 1,500 psi and 100 °C for 3 static extractions (5 min) and purging cycles (120 s). The extracts were evaporated under a gentle stream of nitrogen at 70 °C up to 500 µL of methanol. All the remaining solvent was replaced with 500 µL hexane for gas chromatography analysis: evaporation under a gentle stream of nitrogen at 70 °C. Two blank extractions were conducted for each sampling period, one extraction for the gaseous phase matrix and one for the particulate phase matrix, corresponding to extracts obtained from clean XAD-2 resin and a clean QMA filter, respectively. These blanks were analyzed together with the corresponding samples.

**2.4- Analytical methods.** Some analytical methods were based on those previously described by Alliot et al. (Alliot et al., 2014) and were modified to improve analytical performance.

2.4.1- LC/MS/MS analyses. Chromatographic separation of fourteen compounds was performed on a 1200 liquid chromatograph coupled with a 6410B triple-quadrupole mass spectrometer (Agilent Technologies, Massy, France). The SVOCs analyzed were four parabens (P), methyl-P, ethyl-P, propyl-P and butyl-P; two APs, octylphenol (OP) and nonylphenol (NP); four APEOs, octylphenol monoethoxylate, octylphenol diethoxylate, nonylphenol monoethoxylate, and nonylphenol diethoxylate; TBBPA, HBCD, triclosan and BPA. These compounds were separated on an analytical column (Zorbax Eclipse XDB-C18; 4.6 x 50 mm; 1.8  $\mu$ m, Agilent Technologies, Les Ulis, France) heated to 50 °C and equipped with a pre-filter (2 mm; 0.2  $\mu$ m) using a mobile phase gradient of water (solvent A)/methanol (solvent B). The initial conditions were 60 % A. A 10-min gradient was initiated immediately after injection (10  $\mu$ L) until 100 % B was reached; these conditions were maintained for

2 min, and the column was finally stabilized for 5 min with 60 % A (the total run time was 17 min). Ammonium hydroxide (5 mM) was added to the mobile phase (solvent A) for the APs, BPA and APEOs analyses. The operating conditions for LC/MS/MS are detailed in the supporting information (Tables S-2, S-3, S-4 and S-5).

2.4.2- GC/MS analyses. The compounds analyzed by GC/MS were fifteen PAHs, acenaphthylene, acenaphthene, fluorene, phenanthrene, anthracene, fluoranthene, pyrene, benzo(a)anthracene, chrysene, benzo(b)fluoranthene, benzo(k)fluoranthene, benzo(a)pyrene, indeno(c,d)pyrene, dibenzo(a,h)anthracene and benzo(g,h,i)perylene; nine phthalates, dimethylphthalate (DMP), diethylphthalate (DEP), diisobutylphthalate (DiBP), di-n-butylphthalate (DnBP), butylbenzylphthalate (BBP), di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), di(n-octyl)phthalate (DnOP), diisononylphthalate (DiNP) and diisodecylphthalate (DiDP); two synthetic musks, galaxolide and tonalide; and cypermethrin. Chromatographic separation of the twenty-seven EDCs was performed with a 7890 A gas chromatograph coupled with a 5975 A mass spectrometer (Agilent Technologies). The system was fitted with a deactivated silica Siltek guard column (250 µm ID) from Restek (Lisses, France) connected to a ZB-5MS analytical column (30 m, 250 µm ID x 0.25 µm film thickness) from Phenomenex (Le Pecq, France). The synthetic musk analysis was based on the Peck and Hornbuckle method(Peck and Hornbuckle, 2006), with a temperature program modification to reduce analysis time. The operating conditions for the GC/MS analyses are presented in the supporting information (Tables S-6, S-7, S-8 and S-9).

2.4.3- GC/MS/MS analyses. Thirty compounds were analyzed by GC/MS/MS: eight PBDEs, the congeners 28, 47, 99, 100, 153, 154, 183 and 209; nineteen PCBs, the congeners 28, 52, 77, 81, 101, 105, 110, 114, 118, 123, 126, 138, 153, 156, 157, 167, 169, 180 and 189; HCB, PeCB and lindane. The compounds were separated on a gas chromatograph (Agilent 7890) coupled to a 7000 B triple quadrupole mass spectrometer with electron impact (EI) ionization (70 eV) (Agilent Technologies) and equipped with a deactivated silica Siltek guard column (250  $\mu$ m ID) from Restek (Lisses, France) connected to a JW HP-5MS analytical column (15 m, 250  $\mu$ m ID x 0.25  $\mu$ m film thickness) for PBDEs and to a SGE-HT8 analytical column (50 m, 320  $\mu$ m ID x 0.25  $\mu$ m film thickness) for PCBs, HCB, PeCB and lindane. Before analysis, the extracts were concentrated to ca. 50  $\mu$ L to improve the sensitivity of the method. The operating conditions for the GC/MS/MS analyses are detailed in the supporting information (Tables S-6, S-10 and S-11).

**2.5- Analytical performances.** Several performance parameters of the analytical process were evaluated for each analyte from the two atmospheric phases. The sorbents (XAD-2 resin and QMA filter) were spiked the night before extraction and stored overnight at 4 °C for the resins and at room temperature in a desiccator for the filters. The spiking amounts of the analytes were similar to those found in indoor air and are described in the supporting information (Table S-12). The limit of detection (LOD) and the limit of quantification were considered as the spiking amount (pg) with a

signal/noise ratio of 3 and 10, respectively. The LOD and LOQ were calculated on a mass-basis and reported as a concentration ( $pg \cdot m^{-3}$ ) over the average sample volume (196 m<sup>3</sup>). They were established for each compound and are indicated in the supporting information (Table S-13). All the quantification limits were below 600 pg·m<sup>-3</sup>. Phthalates have the higher ones which could be explained by the background contamination issue. The others contaminants have quantification limits under 25 pg·m<sup>-3</sup>. Quantification was performed by surrogate standard calibration. To evaluate the extraction efficiency, the surrogate standard recoveries were quantified by the addition of internal standards before the analyses. The amounts of internal standard used are detailed in the supporting information (Table S-1). Calibration curves were constructed for each extract analysis. Any r<sup>2</sup> value from the linear regression curves greater than 0.99 was considered acceptable.

**2.6- Presentation of data.** Compound concentrations are expressed in  $ng \cdot m^{-3}$  for the two atmospheric phases. As background contamination is usually an issue with trace levels contaminants, we adopted the following strategy: if the target compound concentration in the sample was not four times higher than blank concentration, a blank correction was performed. No correction was done if the sample concentration was four times higher than the blank. The EDCs concentrations (blank corrected or not) were presented as "<LOQ" when they were below calculated LOQ. For some compound families, the given concentrations correspond to the sum of the analyzed congener concentrations. These compounds are designated as follows in the results: " $\Sigma$  7 Phthalates", corresponding to the sum of DMP, DEP, DiBP, DnBP, BBP, DEHP and DnOP; " $\Sigma$  OP + NP", representing the sum of octylphenol and nonylphenol; " $\Sigma$  Ethoxylates", corresponding to the sum of octylphenol monoethoxylate (OP1EO), octylphenol diethoxylate (OP2EO), nonylphenol monoethoxylate (NP1EO) and nonylphenol diethoxylate (NP2EO); "Σ Parabens", corresponding to the sum of methyl-P, ethyl-P, propyl-P and butyl-P; "28 PAHs-NF" in reference to the 8 PAHs described in the NF X 43-329 AFNOR standard, i.e., benzo(a)pyrene, benzo(b)fluoranthene, benzo(k)fluoranthene, indeno(1,2,3c,d)pyrene, benzo(a)anthracene, dibenzo(a,h)anthracene, benzo(g,h,i)perylene and fluoranthene; "Σ 6 PBDEs", representing the sum of PBDE congeners 28, 47, 99, 100, 153, 154; "Σ 7 PCBs" and "Σ DL-PCBs", corresponding to the sum of PCB congeners 28, 52, 101, 118, 138, 153, 180 and to the sum of the dioxin-like PCB congeners 77, 81, 105, 114, 118, 123, 126, 156, 157, 167, 169, 189, respectively. The concentrations of the other compounds are given individually.

**2.7-** Uncertainty study by fully nested design. Uncertainty calculation by fully nested design has been described by Maroto et al. (Maroto et al., 1999a, 1999b). This approach estimates the uncertainty of future measurement results using the information from the validation processes using spiked sorbent. The spiked amounts are described in the supporting information (Table S-12). This study does not strictly estimate the uncertainty of a future routine sample because the generated data are related to a test sample. However, if the test sample is homogeneous, stable and representative (i.e., similar to routine samples), then the estimation can be considered significant and can provide

uncertainty information for each preprocessing step (spiking, extraction and concentration) and each analytical step (reproducibility and repeatability). In this study, the global uncertainty (U) is defined as the sum of various factors of variation (equation 1)(Maroto et al., 1999a).

$$U = t\alpha_{/2,\nu_{eff}} \times \sqrt{u_{preproc.steps}^2 + u_{days}^2 + u_{replicates}^2}$$
 (equation 1)

where

- $t_{\alpha/2,veff}$  is the two-sided Student value at a given  $\alpha$  probability and  $v_{eff}$  degrees of freedom (when there are more than a few experimental measurements,  $t_{\alpha/2, veff}$  is close to 2 for a probability of 95 %),
- $u^2_{\text{preproc. steps}}$  is the uncertainty from preprocessing steps,
- $u^2_{days}$  is the uncertainty from the daily analytical variation,
- u<sup>2</sup><sub>replicates</sub> is the uncertainty from the analytical variation of the replicates.

To obtain all sources of uncertainty, a fully nested design experiment can be used (Figure 2) to provide an estimate of accuracy for the different studied factors by an analysis of variance (ANOVA) and a calculation of the different variance terms. Because the spiked sorbent (XAD-2 resin or QMA filter) is a major contributing factor and because we expected heterogeneity in the variance decomposition, the analytical measurement uncertainty was determined for each sorbent type separately. The other contributing factors to the uncertainties of the method were the pretreatment step and the inter- and within (replicates)-day measurement variations. For an extract, the analyses were performed on two different days, with two repeat measurements each day. The variances of the different factors were calculated according to published specifications(Dehouck et al., 2003; Maroto et al., 2001).



 $\overline{\overline{R}}$  : average recovery; P1 and P2: preprocessing step 1 and 2; D1 and D2: day 1 and 2; R1 and R2: replicate 1 and 2

Figure 2. Two-factor fully nested design.

Table 2 shows the ANOVA table and the equations used for the uncertainty calculations. The recovery rates of the compounds were estimated for each extraction sorbent spiked by two different operators. For any sorbent, the global uncertainty was calculated from equation 1. Uncertainties were calculated on a mass-basis and converted to a concentration (ng·m<sup>-3</sup>) over the average sample volume (196 m<sup>3</sup>) for all EDCs.

Source	Levels	Mean squares (MS)	Uncertainty (u <sup>2</sup> )	Degrees of freedom
Preprocessing steps	l = 2	$\frac{J\times K\times (\sum_{i=1}^2(\bar{x}_i-\bar{\bar{x}})^2)}{I-1}$	$\frac{MS_{preprocessing steps} - MS_{day}}{J \times K}$	I – 1
Day	J = 2	$\frac{K \times (\sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 (\bar{x}_{ij} - \bar{x}_i)}{I \times (J-1)}$	$\frac{MS_{day} - MS_{replicates}}{K}$	I × (J – 1)
Replicates	K = 2	$\frac{\sum_{i=1}^{2}\sum_{j=1}^{2}\sum_{k=1}^{2}(x_{ijk}-\bar{x}_{ij})^{2}}{I\times J\times (K-1)}$	MS <sub>replicates</sub>	$I \times J \times (K-1)$

Table 2. ANOVA table for fully nested experimental design and method of uncertainty calculation.

### 3- RESULTS AND DISCUSSION

**3.1- Sampling and extraction efficiency.** The sorbent materials, XAD-2 resin and QMA filter, were selected based on their frequent use in SVOC studies (Granier and Chevreuil, 1997; Liu et al., 2001; Wallace et al., 1996). Moreover, Chuang et al. (Chuang et al., 1987) have demonstrated that the efficiency of XAD-2 resin is higher than that of polyurethane foam (PUF) for PAHs, which have physical properties similar to those of the target SVOCs.

The assessment of the sorbents ability to retain target compounds from atmospheric phases was carried out, by comparing two sampling flow rates on the one hand, and on the other hand, by estimating relative retention efficiency between two serial XAD-2 resins cartridges in comparison with that of the QMA filter. Both studies were conducted in the office.

The impact of the flow rate on sorbents efficiency to retain EDCs is first presented. Gaseous and particulate phases were collected with two sampling systems operating simultaneously at different flow rates, 686 and 319 L/h, chosen to study the interest of working with medium volumes compared to low volumes usually employed in the literature. XAD-2 resins and QMA filters were then analyzed to evaluate their content in contaminants reported in ng.m<sup>-3</sup> for gaseous and particulate phases, respectively (Table 3 and Table S-14). Whatever the flow rate used, the EDCs concentrations in the two atmospheric phases were in the same order of magnitude, in general. The highest flow rate allowed the quantification of galaxolide and nonylphenol at large concentrations in gaseous phase. But the particulate phase concentrations were the same for the two flow rates, suggesting no breakthrough from the QMA filter to the XAD-2 resin of these compounds. This observation may therefore be the consequence of a point source contamination by scented products during the sampling period, more quickly integrated by the medium flow system than by the lower one before its atmospheric

dispersion. The similar differences in concentrations found between the two-sampler flow rates for nonylphenol in the gaseous phase suggest the detergent nature of the involved products. Cypermethrin concentrations in particulate phase were larger when using the lowest flow rate. It was not possible to be sure that the cypermethrin was at least partially breakthrough to the XAD-2 resin. These results show that the flow rates and the sorbents used for the sampling were adapted to the target contaminants.

	Flow ra	ate: 319 L/h	Flow ra	te: 686 L/h
Common d	Linear sp	peed: 67cm/s	Linear sp	eed: 144 cm/s
Compound	Gaseous	Particulate	Gaseous	Particulate
	phase	phase	phase	phase
	Phthalates			
DEHP	8,239	92,27	4,839	84,15
$\sum 7$ Phthalates	265,5	231,3	216,6	191,4
	Musks			
Galaxolide	6,566	0,387	21,71	0,322
Tonalide	3,046	0,069	4,701	0,053
	Alkylphenol	5		
Octylphenol	2,856	0,139	3,933	0,102
Nonylphenol	12,85	0,368	24,99	0,301
$\sum OP + NP$	15,70	0,507	28,92	0,403
OP1EO	0,596	0,037	0,975	0,041
OP2EO	0,002	0,017	0,003	0,015
NP1EO	2,799	0,928	4,402	1,001
NP2EO	0,274	0,289	0,095	0,503
$\sum$ Ethoxylates	3,672	1,270	5,475	1,561
	Phenols			
Bisphenol A	0,068	0,390	0,023	0,521
TBBPA	-	0,020	-	0,028
	Parabens			
Methyl-P	1,874	0,116	2,406	0,140
Ethyl-P	0,091	0,003	0,125	0,005
Propyl-P	0,524	0,023	0,969	0,027
Butyl-P	0,030	0,005	0,054	0,005
$\sum 4$ Parabens	2,519	0,147	3,555	0,176
	PAHs			
Phenanthrene	90,17	0,125	90,08	0,152
Benzo(a)pyrene	0,067	0,217	0,057	0,309
$\sum 8$ PAH-NF	11,69	1,832	10,82	2,452
	Pesticides			
Cypermethrin	2,146	27,189	2,403	5,479
Lindane	0,88	0,012	0,62	0,010
	PCBs			
HCB	1,246	0,001	1,151	0,001
PeCB	1,410	0,001	1,223	0,001
$\sum 7 \text{ PCB}$	2,858	0,053	3,733	0,049
$\sum DL$ -PCB	0,125	0,004	0,154	0,003
	PBDEs			
PBDE 47	0,057	0,010	0,089	0,012
$\sum 6 BDE$	0,076	0,044	0,115	0,051
	Others			
HBCD	0,000	0,001	0,000	0,001
Triclosan	0,224	0,052	0,416	0,072

**Table 3.** EDC concentrations (in ng.m<sup>-3</sup>) in gaseous and particulate phases from the office according to sampling flow rates.

For the other study, integrated air sampling was performed over 15 days with two serial XAD-2 resin cartridges (A1 and A2) and a QMA filter for the sampling of the gaseous phase and the particulate phase, respectively. The retention efficiency of the XAD-2 resin in the first cartridge A1 was assessed by comparing the target EDCs content of the two cartridges and the QMA filter. The majority of the SVOCs of interest were retained on the first cartridge A1, which adsorbed an average of 81 % of the trapped compounds (Figure 3), particularly the most volatile compounds: parabens, triclosan, APs, alkylphenols monoethoxylates (AP1EO), synthetic musks, volatiles phthalates, semi-volatiles PAHs, PBDE 47, PeCB, HCB, lindane and volatiles PCBs. The less volatiles compounds were mainly present in the particulate phase and retained by the QMA filter: HBCD, BPA, NP2EO, cypermethrin, non-volatiles phthalates and non-volatiles PCBs. Sixty percent of PBDE 99 and the non-volatiles PAHs were held on the QMA filter and the remaining was mainly adsorbed on the first XAD cartridge (A1). Since DnOP, OP2EO, PBDE 28, PBDE 100, PBDE 153 and PBDE 154 presented concentrations below their LOQs, their distribution between adsorbents could not be established. The percentages of the retained amounts by the different sorbents and the vapor pressures are detailed for each compound in the supporting information (Table S-15).



Figure 3. Distribution of the compound amounts retained on the two XAD-2 resin cartridges and the QMA filter.

Furthermore, the extraction efficiency of the analytes from the two sorbents, XAD-2 resin and QMA filter, was determined by a recovery study using spiked sorbents containing all target EDCs. The spiking amounts used are detailed in the supporting information (Table S-12). Recovery assays demonstrated satisfactory results with respect to the contaminant concentrations studied in indoor air. The median recovery rates of the compounds were 98.6 % and 98.3 % from the XAD-2 resin and the QMA filter, respectively (Figure 4). Some analytes (acenaphthtylene, acenaphthene, fluorene, and

PeCB) might have been lost during the concentration step because of their volatility, resulting in recovery levels below 70 %. Since the low recovery rate of HBCD could not be explained by its volatility, the assumption is a not well extraction of this compound from the two sorbents. DiNP could not be accurately quantified. Less than 10 % of the spiking amounts were detected in the extraction of the blanks, which is consistent with contamination levels in indoor air. TBBPA extraction from the XAD-2 resin was not possible under the ASE conditions used. The recovery rates for each compound in each atmospheric phase are presented in the supporting information (Table S-13).



Figure 4. Efficiency extraction of target compounds from the two sorbents (XAD-2 resin and QMA filter).

**3.2- Analytical measurement uncertainty.** The results of the uncertainty analysis are summarized for every group of compounds in Table 4 and detailed in the supporting information (Table S-16). The values obtained in the uncertainty study were lower than the mean concentration levels found in indoor air presented in the next section (Table 5).

Company	Uncertain	nty (ng·m <sup>-3</sup> )		
Compound	Gaseous phase	Particulate phase		
Phthalates	4.64	4.91		
Synthetic musks	0.07	0.06		
Alkylphenols	0.13	0.29		
Alkylphenols ethoxylates (except OP2EO)	0.03	0.05		
OP2EO	0.17	0.11		
BPA	0.62	1.28		
TBBPA	-	0.18		
Parabens	0.09	0.07		
PAHs	0.24	0.29		
Lindane	0.15	0.09		
PeCB	0.34	0.08		
HCB	0.04	0.11		
PCBs	0.10	0.22		
PBDEs	0.05	0.03		
HBCD	0.02	0.01		
Triclosan	0.02	0.02		

Table 4. Global uncertainty of target compounds measurement evaluated by the fully nested experiment.

**3.3- Application of the analytical method.** The overall validated analytical protocol (sampling, extraction and chromatographic analysis) was then applied to the characterization of indoor air contamination by the target EDCs. Gaseous and particulate phases from four indoor locations (day nursery, house, office, and apartment) were collected during summer 2013 over three consecutives periods of 15 days, and their EDC content was analyzed (Table 5). The results were compared to the literature to evaluate the developed protocol efficiency. The compound concentrations in the gaseous and particulate phases are detailed in the supporting information (Table S-17).

	Day N	ursery	Но	ouse	Of	fice	Apa	tment
Compounds	Gaseous	Particulate	Gaseous	Particulate	Gaseous	Particulate	Gaseous	Particulate
	phase	phase	phase	phase	phase	phase	phase	phase
DEVID	Phthalates	0.64, 0.0		151 00				150 00
DEHP	$32\pm16$ 845±102	$264\pm39$ $402\pm105$	$21\pm21$ 857 $\pm140$	$154 \pm 32$ 170±66	$7.0\pm2.0$ 708+150	$91\pm35$ 122±25	$13\pm11$ 772+110	$178\pm33$ 206 $\pm77$
	Musks	402±103	837±140	179±00	708±139	132±33	//3±110	200±77
Galaxolide	35±4	$0.20\pm0.02$	59±14	$0.17 \pm 0.09$	33±16	$0.4 \pm 0.01$	22±9	$0.08 \pm 0.04$
Tonalide	37±5	$0.12\pm0.08$	9.1±2.6	$0.021 \pm 0.006$	8.9±3.3	$0.05\pm0.02$	16±3	$0.06 \pm 0.03$
	Alkylphenols							
Octylphenol	$1.5\pm0.4$	$0.002 \pm 0.001$	$1.3 \pm 0.4$	$0.003 \pm 0.001$	$1.4\pm0.2$	$0.002 \pm 0.002$	1.3±0.2	$0.004 \pm 0.002$
Nonylphenol	26±4	$0.2\pm0.1$	27±9	$0.17 \pm 0.08$	16±6	$0.2 \pm 0.1$	11±2	$0.3\pm0.4$
$\sum OP + NP$	27±17	$0.2\pm0.1$	29±18	$0.2 \pm 0.1$	$17 \pm 10$	$0.2 \pm 0.1$	12±7	$0.3 \pm 0.2$
OP1EO	$0.1\pm0.2$	0.5±0.3	$0.3\pm0.1$	$0.009 \pm 0.006$	$0.6\pm0.3$	$0.020 \pm 0.004$	$0.25 \pm 0.08$	$0.04 \pm 0.02$
OP2EO	<loq< td=""><td><math>0.016\pm^{0.00}_{2}</math></td><td><loq< td=""><td><math>0.006 {\pm} 0.005</math></td><td><loq< td=""><td><math>0.028 {\pm} 0.009</math></td><td><loq< td=""><td><math>0.04 {\pm} 0.01</math></td></loq<></td></loq<></td></loq<></td></loq<>	$0.016\pm^{0.00}_{2}$	<loq< td=""><td><math>0.006 {\pm} 0.005</math></td><td><loq< td=""><td><math>0.028 {\pm} 0.009</math></td><td><loq< td=""><td><math>0.04 {\pm} 0.01</math></td></loq<></td></loq<></td></loq<>	$0.006 {\pm} 0.005$	<loq< td=""><td><math>0.028 {\pm} 0.009</math></td><td><loq< td=""><td><math>0.04 {\pm} 0.01</math></td></loq<></td></loq<>	$0.028 {\pm} 0.009$	<loq< td=""><td><math>0.04 {\pm} 0.01</math></td></loq<>	$0.04 {\pm} 0.01$
NP1EO	3.5±0.2	$0.4\pm0.2$	$5.2\pm0.9$	$0.2 \pm 0.1$	4.6±2.3	$0.5 \pm 0.2$	$6.9 \pm 3.7$	$0.6 \pm 0.2$
NP2EO	$0.096 \pm 0.006$	$0.33\pm0.02$	$0.19 \pm 0.07$	$0.21 \pm 0.04$	$0.10\pm0.08$	$0.4 \pm 0.1$	$0.2\pm0.2$	$0.36 \pm 0.02$
<u>&gt;</u> Ethoxylates	5.8±2.0 Phonols	1.3±0.2	5./±2.8	$0.4\pm0.1$	5.5±2.5	0.9±0.2	7.4±3.9	1.0±0.5
Bisphenol A	0.002±0.003	0.3±0.4	$0.003 \pm 0.004$	$0.20\pm\!0.05$	$0.002 \pm 0.003$	$0.6\pm0.6$	$0.003 \pm 0.005$	$0.13{\pm}0.07$
TBBPA	-	$0.009 \pm 0.0044$	-	$0.005\pm\!0.005$	-	$0.1\pm0.2$	-	$0.02\pm\!0.02$
	Parabens	0.00						
Methyl-P	3.7±1.8	$0.052 \pm 0.00$	1.3±0.2	$0.012 \pm 0.005$	$7.9{\pm}1.4$	$0.08\pm\!0.03$	2.0±0.2	$0.019\pm\!0.008$
Ethyl-P	0.4±0.2	$0.005 \pm 0.003$	0.13±0.07	$0.001\pm\!0.001$	$0.40 \pm 0.04$	$0.003 \pm 4.10^{-4}$	$0.17 \pm 0.07$	$0.001\pm\!0.001$
Propyl-P	0.7±0.6	$0.015\pm_4^{0.00}$	$0.27 \pm 0.04$	$0.004 \pm 0.003$	2.2±0.4	$0.05\pm0.02$	$0.27 \pm 0.06$	$0.004 \pm 0.003$
Butyl-P	0.4±0.1	$0.006\pm^{0.00}_{2}$	$0.032 \pm 0.004$	$0.001 \pm 2.10^{-4}$	$0.10 \pm 0.06$	$0.001 \pm 3.10^{4}$	$0.13 \pm 0.03$	$0.003\pm\!0.001$
$\sum$ 4 Parabens	5.3±1.6 PAH	0.08±0.02	$1.7{\pm}0.6$	$0.02 {\pm} 0.01$	11±4	$0.14 {\pm} 0.04$	2.6±0.9	$0.027 \pm 0.008$
Phenanthrene	15±5	$0.05 \pm 0.02$	20±7	$0.04 \pm 0.04$	$15\pm\!8$	$0.02 \pm 0.02$	22±6	$0.07\pm\!\!0.07$
Benzo(a)pyrene	<loq< td=""><td><math>0.08\pm0.12</math></td><td><math>0.008 \pm 0.005</math></td><td><math>0.014 \pm 0.002</math></td><td><math>0.006 \pm 0.004</math></td><td><math display="block">0.018 \pm 0.008</math></td><td><loq< td=""><td><math display="block">0.018 \pm 0.009</math></td></loq<></td></loq<>	$0.08\pm0.12$	$0.008 \pm 0.005$	$0.014 \pm 0.002$	$0.006 \pm 0.004$	$0.018 \pm 0.008$	<loq< td=""><td><math display="block">0.018 \pm 0.009</math></td></loq<>	$0.018 \pm 0.009$
∑ 8 PAH-NF	2.8±1.0 Pesticides	0.74±0.08	3.4±1.3	$0.27 \pm 0.03$	4.7±1.6	$0.23 \pm 0.02$	2.4±0.9	$0.35 \pm 0.05$
Cypermethrin	$8.7 \pm 8.1$	$14\pm14$	$4.7 \pm 1.8$	$7.3 \pm 5.5$	3.1±4.3	$11\pm9$	$4.5 \pm 6.7$	$15\pm18$
Lindane	0.3±0.4	$0.001 \pm \frac{0.00}{1}$	$0.18{\pm}0.08$	$0.001\pm\!0.001$	$0.29 \pm 0.06$	$5.10^{-4} \pm 0.001$	5.3±1.2	$0.02\pm\!0.01$
	РСВ							
HCB	0.3±0.1	$3.10^{-4}\pm_{4}^{2.10^{-1}}$	$0.4\pm0.1$	$4.10^{4} {\pm} 5.10^{4}$	0.2±0.1	$3.10^{-4} \pm 3.10^{-4}$	$0.50 \pm 0.09$	$5.10^{-4} \pm 5.10^{-4}$
PeCB	$0.06\pm0.05$	<loq< td=""><td>0.3±0.1</td><td><loq< td=""><td><math>0.14 \pm 0.06</math></td><td><loq< td=""><td>0.3±0.1</td><td><loq< td=""></loq<></td></loq<></td></loq<></td></loq<>	0.3±0.1	<loq< td=""><td><math>0.14 \pm 0.06</math></td><td><loq< td=""><td>0.3±0.1</td><td><loq< td=""></loq<></td></loq<></td></loq<>	$0.14 \pm 0.06$	<loq< td=""><td>0.3±0.1</td><td><loq< td=""></loq<></td></loq<>	0.3±0.1	<loq< td=""></loq<>
$\sum$ 7 PCB	0.36±0.06	$0.003 \pm 0.001$	$0.59 {\pm} 0.09$	$0.004 \pm 0.001$	2.2±0.6	$0.011 \!\pm\! 0.001$	0.6±0.1	$0.003 {\pm} 0.001$
∑ DL-PCB	0.025±0.006 PBDE	1.10-4	$0.06 \pm 0.02$	$0.001 \pm 1.10^{-4}$	0.11±0.05	$0.003 \pm 0.001$	$0.03 \pm 0.01$	1.10-4
PBDE 47	0.02±0.02	$0.003\pm_4^{1.10^-}$	$0.002 \pm 0.001$	<loq< td=""><td>0.2±0.2</td><td><math>0.012 \pm 0.007</math></td><td><math>0.003 \pm 0.002</math></td><td><loq< td=""></loq<></td></loq<>	0.2±0.2	$0.012 \pm 0.007$	$0.003 \pm 0.002$	<loq< td=""></loq<>
$\sum 6 BDE$	0.02±0.02	$0.003\pm_4^{1.10^{-1}}$	$0.002 \pm 0.001$	<loq< td=""><td><math>0.24 \pm 0.07</math></td><td><math>0.057 {\pm} 0.006</math></td><td>0.003±0.002</td><td><loq< td=""></loq<></td></loq<>	$0.24 \pm 0.07$	$0.057 {\pm} 0.006$	0.003±0.002	<loq< td=""></loq<>
	Others							
HBCD	1.10 <sup>-</sup> 4±1.10 <sup>-4</sup>	$0.001 \pm 3.10^{-1}$	$0.002 \pm 0.003$	$0.001 \pm 1.10^{4}$	1.10 <sup>-4</sup> ±1.10 <sup>-4</sup>	$0.001 \pm 3.10^{-4}$	3.10 <sup>-4</sup> ±0.001	$3.10^{-4} \pm 2.10^{-4}$
Triclosan	0.06±0.04	$0.007 \pm \frac{0.00}{2}$	$0.09 \pm 0.03$	$0.013 {\pm} 0.007$	0.21±0.04	$0.022 \pm 0.005$	$0.14 \pm 0.02$	$0.018 {\pm} 0.006$

**Table 5.** EDC concentrations in gaseous and particulate phases collected indoors in summer 2013. Each value, expressed as  $ng \cdot m^{-3}$ , corresponds to the mean of three successive samplings (mean  $\pm$  SD, n = 3).

Phthalates were the most abundant indoor air contaminants, with air concentration (gaseous and particulate phases) concentrations ranging from 839 to 1,246 ng·m<sup>-3</sup>. Phthalates concentrations were highest in the day nursery. The  $\Sigma$  7 phthalates (DMP, DEP, DiBP, DnBP, BBP, DEHP and DnOP) were primarily concentrated in the gas phase (approximately 78 %), and most of the DEHP was present in the particulate phase (90 % on average). Gas/particle partitioning of the different phthalates
and their indoor concentration levels were close to those reported in American and French houses(Blanchard et al., 2014; Rudel et al., 2003).

The synthetic musks were primarily concentrated in the day nursery and in the house, with levels of approximately 70 ng·m<sup>-3</sup> compared to 40 ng·m<sup>-3</sup> on average in the other two locations. Because of their high volatility, musks were nearly exclusively present in the gaseous phase (99 % on average). The contaminant profiles of the atmospheric phases were similar for galaxolide and tonalide in the day nursery and apartment, while only galaxolide was predominant in the house and office. Higher musk concentrations were reported in German nurseries (median of 101 ng·m<sup>-3</sup> and 41 ng·m<sup>-3</sup> for galaxolide and tonalide, respectively)(Fromme et al., 2004) and Spanish apartments (143 to 1,129 ng·m<sup>-3</sup> for galaxolide and 21 to 77 ng·m<sup>-3</sup> for tonalide)(Regueiro et al., 2009).

The third abundant EDC group was APs (21 ng·m<sup>-3</sup> on average). Among the APs, NP was predominant, accounting for 89 to 95 % of indoor AP concentrations. NP remains the most produced AP, representing 80 % of global AP production(Ying et al., 2002). The house and day nursery were most contaminated by APs, with an average of 28 ng·m<sup>-3</sup> versus 15 ng·m<sup>-3</sup> for the apartment and office. APEO concentrations were lower than those of APs (6.4 ng·m<sup>-3</sup> on average); their major indoor representative was NP1EO (5.48 ng·m<sup>-3</sup>). Conversely, low concentrations were quantified for the diethoxylate species (NP2EO and OP2EO), which were present at 0.47 and 0.02 ng·m<sup>-3</sup>, respectively. All APs and APEOs were primarily concentrated in the gaseous phase, contributing 99 % and 85 % of the total, respectively. The AP and APEO concentrations in indoor air were similar to those reported for California homes (median of 53 and 20 ng·m<sup>-3</sup> for NP and NP1EO)(Rudel et al., 2010), American homes (110, 17 and 8.6 ng·m<sup>-3</sup> for NP, NP1EO and octylphenol monoethoxylate, respectively)(Rudel et al., 2003) and Japanese homes and offices (3.7 and 53.2 ng·m<sup>-3</sup> for OP and NP, respectively)(Saito et al., 2004).

Because of its null extraction yield on XAD-2 resin, the TBBPA concentrations were determined only in the particulate phase, with values ranging from 5 to 117  $pg \cdot m^{-3}$ . These data are comparable with those in the literature. TBBPA was reported at concentrations of approximately 20  $pg \cdot m^{-3}$  in fourteen American dwelling places(Batterman et al., 2009), at 15  $pg \cdot m^{-3}$  in five English houses and at 11  $pg \cdot m^{-3}$  in five English offices [6].

BPA was primarily present in the particulate phase at concentrations from 129 to 560 pg·m<sup>-3</sup>. Comparable levels of BPA were observed in France, with 537 pg·m<sup>-3</sup> in apartments and 465 pg·m<sup>-3</sup> in offices(Blanchard et al., 2014); those observed in American houses were lower than the LOQ value (800 pg·m<sup>-3</sup>)(Rudel et al., 2010).

Paraben concentrations varied according to the type of living space and were higher in the office  $(10.74 \text{ ng} \cdot \text{m}^{-3})$  and day nursery  $(5.40 \text{ ng} \cdot \text{m}^{-3})$  than the apartment  $(2.58 \text{ ng} \cdot \text{m}^{-3})$  and house  $(1.73 \text{ ng} \cdot \text{m}^{-3})$ . The primary use of parabens as bactericides or preservatives can explain their high levels in collective

locations. Up to 98 % of parabens were present in the gaseous phase. The major paraben was methyl-P ( $3.76 \text{ ng}\cdot\text{m}^{-3}$  on average) because of its high volatility ( $3.16 \times 10^{-2}$  Pa at 25 °C), followed by propyl-P ( $0.89 \text{ ng}\cdot\text{m}^{-3}$ ), ethyl-P ( $0.29 \text{ ng}\cdot\text{m}^{-3}$ ) and butyl-P ( $0.18 \text{ ng}\cdot\text{m}^{-3}$ ). In an American study of 120 houses, ethyl-P and butyl-P concentrations were below their LOD, while methyl-P was detected at similar levels, with a median concentration of 2.9 ng·m<sup>-3</sup>(Rudel et al., 2003).

Air contamination by PAHs ( $\Sigma$  8 PAHs-NF) was higher in the office (4.90 ng·m<sup>-3</sup>) than in the house (3.69 ng·m<sup>-3</sup>), day nursery (3.55 ng·m<sup>-3</sup>) or apartment (2.70 ng·m<sup>-3</sup>). This result may be attributable to more frequent opening of windows in the office, a source of PAHs of outdoor origin(Li and Ro, 2000; Naumova et al., 2002). PAHs were primarily present in the gaseous phase, with an average value of 88 % ( $\Sigma$  8 PAHs-NF). Air concentrations of phenanthrene ranged from 15.06 to 22.27 ng·m<sup>-3</sup> and were similar to those found indoors in American houses (11 ng·m<sup>-3</sup> in median)(Rudel et al., 2010). Benzo(a)pyrene was primarily present in the particulate phase at low concentrations (from 14 pg·m<sup>-3</sup> in the house to 82 pg·m<sup>-3</sup> in the day nursery).

Of the two pesticides analyzed, cypermethrin was 4 to 90 times more concentrated in indoor ambient air than lindane (17.24 versus 1.51 ng·m<sup>-3</sup> on average). Cypermethrin was primarily present in the particulate phase (70 %), while lindane was predominant in the gaseous phase (99 %). Cypermethrin contamination was highest in the day nursery and apartment (22.88 and 19.49 ng·m<sup>-3</sup>, respectively). These relatively high levels might be related to the use of anti-cockroach products in the day nursery and insecticide products for wood furniture in the apartment. The highest concentrations of lindane in the apartment (5.34 ng·m<sup>-3</sup>) might also be due to the use of insecticide products for wood furniture before its European ban in 2007. The presence of cypermethrin and lindane has been detected in the ambient air of American houses but at median concentrations lower than the LOQ (1 ng·m<sup>-3</sup>)(Rudel et al., 2003).

HCB and PeCB were detected at low concentrations in the four locations (mean values of 353 and 196 pg·m<sup>-3</sup>, respectively). These two compounds were exclusively present in the gaseous phase. Only two studies of indoor air levels of HCB and PeCB have been published. Compared to our data, lower HCB concentrations were observed in Mexican, English and Sweden houses (54, 67 and 150 pg·m<sup>-3</sup> respectively),(Bohlin et al., 2008) and lower PeCB concentrations were measured on a Czech university campus (4.07 pg·m<sup>-3</sup>) (Bohlin et al., 2014).

The  $\Sigma$  7 PCBs concentrations were higher in the office (2.25 ng·m<sup>-3</sup>) than in the three other sites (0.51 ng·m<sup>-3</sup> in average). PCB 52 was the predominant compound in indoor air because of its high volatility (1.13 x 10<sup>-3</sup> Pa at 25 °C). The concentrations of  $\Sigma$  DL-PCBs were nearly 10 times lower than those of  $\Sigma$  7 PCBs. All of these PCBs were largely quantified in the gaseous phase. The contamination levels of these PCBs were consistent with those reported in the indoor air of public locations in

English offices (5.9 ng·m<sup>-3</sup> in median)(Harrad et al., 2006) and 20 indoor locations in Canada (8.5 ng·m<sup>-3</sup> in median)(Zhang et al., 2011).

PBDEs were primarily present in the office (294 pg·m<sup>-3</sup> for  $\Sigma$  PBDEs) compared with the other dwelling places (10 pg·m<sup>-3</sup> on average). PBDE 47 was the major representative, accounting for approximately 100 % (day nursery, house and apartment) or 60 % (office) of the indoor air contamination by  $\Sigma$  PBDEs. PBDE 183 and PBDE 209 could not be quantified. These results are in accordance with contamination data for PBDEs in American houses (455 pg·m<sup>-3</sup> in average)(Allen et al., 2007) and English locations (71 pg·m<sup>-3</sup> in offices and 24 pg·m<sup>-3</sup> in homes)(Harrad et al., 2006).

HBCD concentrations were too low (from 0.7 to 3  $pg \cdot m^{-3}$ ) for a comparison between sites or atmospheric phases. Higher concentrations in HBCD were measured in houses (180  $pg \cdot m^{-3}$ ), offices (170  $pg \cdot m^{-3}$ ) and public places (900  $pg \cdot m^{-3}$ ) in England [6].

Triclosan concentrations varied according to location. The office was the most contaminated site (230  $pg \cdot m^{-3}$ ), followed by the apartment (153  $pg \cdot m^{-3}$ ), house (104  $pg \cdot m^{-3}$ ) and day nursery (68  $pg \cdot m^{-3}$ ). No other study is available in the literature to enable a comparison of data.

#### CONCLUSIONS

The analytical methodology developed is the first that allows simultaneous extraction, identification, and quantification of a wide variety of EDCs in the two atmospheric phases (gaseous and particulate) of indoor air. The accuracy and the precision of the analytical protocol gave satisfactory results with respect to the indoor air concentrations. Certain contaminants were not quantified with precision because of their high volatility (acenaphthtylene, acenaphthene, fluorene, HCB and PeCB) or certain analytical difficulties (DiNP). TBBPA could only be extracted and quantified from the particulate phase. The analytical methods developed were used to investigate EDC behavior in ambient air. Of all the 69 EDCs initially considered, the methodology was not sufficiently efficient for only these 7 compounds. Overall, it has enabled the quantification of EDCs even at very low levels in indoor air, including fluorene, PeCB, DiNP and HBCD in the gaseous phase and in the particulate phase for the last two compounds. The analyzed EDCs were primarily present in the gaseous phase. Triclosan was quantified in indoor air for the first time. The house and day nursery were the most contaminated locations. At these sites, phthalates, synthetic musks, APs and parabens were the most abundant compounds. These results are in accordance with international literature and previous studies for similar locations(Alliot et al., 2014; Moreau-Guigon and Chevreuil, 2014). The overall analytical protocol will be used for future studies of seasonal variations of indoor air contamination and will be associated with *in vitro* biological assays to evaluate the endocrine-disrupting potential of indoor air.

#### ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by the Ile-de-France region.

#### REFERENCES

- [1] T. Colborn, F.S. vom Saal, A.M. Soto, Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans., Environ. Health Perspect. 101 (1993) 378–384.
- [2] S.H. Safe, Endocrine disruptors and human health–is there a problem? An update., Environ. Health Perspect. 108 (2000) 487.
- [3] R.L. Cooper, R.J. Kavlock, Endocrine disruptors and reproductive development: a weight-ofevidence overview, J. Endocrinol. 152 (1997) 159–166.
- [4] K. Cailleaud, J. Forget-Leray, S. Souissi, S. Lardy, S. Augagneur, H. Budzinski, Seasonal variation of hydrophobic organic contaminant concentrations in the water-column of the Seine Estuary and their transfer to a planktonic species Eurytemora affinis (Calanoïd, copepod). Part 2: Alkylphenol-polyethoxylates, Chemosphere. 70 (2007) 281–287.
- [5] M. Chevreuil, Agence de l'eau Seine-Normandie, Programme interdisciplinaire de recherche sur l'environnement de la Seine, La micropollution organique dans le bassin de la Seine : maîtriser l'impact des molécules créées par l'homme, Agence de l'eau Seine-Normandie, 2009.
- [6] M.A.E. Abdallah, S. Harrad, A. Covaci, Hexabromocyclododecanes and tetrabromobisphenol-A in indoor air and dust in Birmingham, UK: implications for human exposure, Environ. Sci. Technol. 42 (2008) 6855–6861.
- [7] A. Albinet, E. Leoz-Garziandia, H. Budzinski, E. Villenave, Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), nitrated PAHs and oxygenated PAHs in ambient air of the Marseilles area (South of France): Concentrations and sources, Sci. Total Environ. 384 (2007) 280–292.
- [8] G. ten Dam, O. Pardo, W. Traag, M. van der Lee, R. Peters, Simultaneous extraction and determination of HBCD isomers and TBBPA by ASE and LC–MSMS in fish, J. Chromatogr. B. 898 (2012) 101–110. doi:10.1016/j.jchromb.2012.04.025.
- [9] J.E. Biles, T.P. McNeal, T.H. Begley, H.C. Hollifield, Determination of Bisphenol-A in Reusable Polycarbonate Food-Contact Plastics and Migration to Food-Simulating Liquids, J. Agric. Food Chem. 46 (1998) 2894–2894.
- [10] L.A. Wallace, E.D. Pellizzari, T. D.Hartwell, C.M. Sparacino, L.S. Sheldon, H. Zelon, Personal exposures, indoor-outdoor relationships, and breath levels of toxic air pollutants measured for 355 persons in New Jersey, Atmospheric Environ. 1967. 19 (1985) 1651–1661. doi:10.1016/0004-6981(85)90217-3.
- [11] E. Moreau-Guigon, M. Chevreuil, L'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens via l'air ambiant : un risque sanitaire méconnu, Arch. Mal. Prof. Environ. 75 (2014) 74–81. doi:10.1016/j.admp.2013.09.050.
- [12] C.J. Weschler, Changes in indoor pollutants since the 1950s, Atmos. Environ. 43 (2009) 153– 169. doi:10.1016/j.atmosenv.2008.09.044.
- [13] R.A. Rudel, L.J. Perovich, Endocrine disrupting chemicals in indoor and outdoor air, Atmos. Environ. 43 (2009) 170–181.
- IPCS/WHO, Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors WHO/PCS/EDC/02.2, 2002.
  http://www.who.int/ipcs/publications/new\_issues/endocrine\_disruptors/en/ (accessed July 15, 2013).
- [15] V. Christen, P. Crettaz, A. Oberli-Schrämmli, K. Fent, Some flame retardants and the antimicrobials triclosan and triclocarban enhance the androgenic activity in vitro, Chemosphere. 81 (2010) 1245–1252. doi:10.1016/j.chemosphere.2010.09.031.
- [16] P.O. Darnerud, Brominated flame retardants as possible endocrine disrupters, Int. J. Androl. 31 (2008) 152–160. doi:10.1111/j.1365-2605.2008.00869.x.

- [17] S.C. Laws, S.A. Carey, J.M. Ferrell, G.J. Bodman, R.L. Cooper, Estrogenic Activity of Octylphenol, Nonylphenol, Bisphenol A and Methoxychlor in Rats, Toxicol. Sci. 54 (2000) 154–167. doi:10.1093/toxsci/54.1.154.
- [18] A.M. Soto, H. Justicia, J.W. Wray, C. Sonnenschein, p-Nonyl-phenol: an estrogenic xenobiotic released from" modified" polystyrene., Environ. Health Perspect. 92 (1991) 167.
- [19] T. Nishihara, J. Nishikawa, T. Kanayama, F. Dakeyama, K. Saito, M. Imagawa, et al., Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay, J. Health Sci. 46 (2000) 282–298.
- [20] H. Fang, W. Tong, W.S. Branham, C.L. Moland, S.L. Dial, H. Hong, et al., Study of 202 natural, synthetic, and environmental chemicals for binding to the androgen receptor, Chem. Res. Toxicol. 16 (2003) 1338–1358.
- [21] E.J. Routledge, J. Parker, J. Odum, J. Ashby, J.P. Sumpter, Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic, Toxicol. Appl. Pharmacol. 153 (1998) 12–19.
- [22] K.C. Ahn, B. Zhao, J. Chen, G. Cherednichenko, E. Sanmarti, M.S. Denison, et al., In Vitro Biologic Activities of the Antimicrobials Triclocarban, Its Analogs, and Triclosan in Bioassay Screens: Receptor-Based Bioassay Screens, Environ. Health Perspect. 116 (2008) 1203–1210. doi:10.1289/ehp.11200.
- [23] R.H.M.M. Schreurs, J. Legler, E. Artola-Garicano, T.L. Sinnige, P.H. Lanser, W. Seinen, et al., In vitro and in vivo antiestrogenic effects of polycyclic musks in zebrafish, Environ. Sci. Technol. 38 (2004) 997–1002.
- [24] D.B.D. Simmons, V.L. Marlatt, V.L. Trudeau, J.P. Sherry, C.D. Metcalfe, Interaction of Galaxolide® with the human and trout estrogen receptor-\$\alpha\$, Sci. Total Environ. 408 (2010) 6158–6164.
- [25] L. Granier, M. Chevreuil, Behaviour and spatial and temporal variations of polychlorinated biphenyls and lindane in the urban atmosphere of the Paris area, France, Atmos. Environ. 31 (1997) 3787–3802.
- [26] F. Alliot, E. Moreau-Guigon, C. Bourges, A. Desportes, M.-J. Teil, M. Blanchard, et al., A multi-residue method for characterization of endocrine disruptors in gaseous and particulate phases of ambient air, Atmos. Environ. 92 (2014) 1–8. doi:10.1016/j.atmosenv.2014.02.044.
- [27] A.M. Peck, K.C. Hornbuckle, Synthetic musk fragrances in urban and rural air of Iowa and the Great Lakes, Atmos. Environ. 40 (2006) 6101–6111.
- [28] A. Maroto, R. Boqué, J. Riu, F.X. Rius, Evaluating uncertainty in routine analysis, TrAC Trends Anal. Chem. 18 (1999) 577–584. doi:10.1016/S0165-9936(99)00151-X.
- [29] A. Maroto, J. Riu, R. Boqué, F. Xavier Rius, Estimating uncertainties of analytical results using information from the validation process, Anal. Chim. Acta. 391 (1999) 173–185. doi:10.1016/S0003-2670(99)00111-7.
- [30] P. Dehouck, E. Van Looy, E. Haghedooren, K. Deckers, Y. Vander Heyden, E. Adams, et al., Analysis of erythromycin and benzoylperoxide in topical gels by liquid chromatography, J. Chromatogr. B. 794 (2003) 293–302.
- [31] A. Maroto, R. Boqué, J. Riu, F.X. Rius, Measurement uncertainty in analytical methods in which trueness is assessed from recovery assays, Anal. Chim. Acta. 440 (2001) 171–184. doi:10.1016/S0003-2670(01)01058-3.
- [32] Y. Liu, L. Zhu, X. Shen, Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in indoor and outdoor air of Hangzhou, China, Environ. Sci. Technol. 35 (2001) 840–844.
- [33] J.C. Wallace, I. Basu, R.A. Hites, Sampling and Analysis Artifacts Caused by Elevated Indoor Air Polychlorinated Biphenyl Concentrations, Environ. Sci. Technol. 30 (1996) 2730–2734. doi:10.1021/es950862d.

- [34] J.C. Chuang, S.W. Hannan, N.K. Wilson, Field comparison of polyurethane foam and XAD-2 resin for air sampling for polynuclear aromatic hydrocarbons, Environ. Sci. Technol. 21 (1987) 798–804. doi:10.1021/es00162a011.
- [35] R.A. Rudel, D.E. Camann, J.D. Spengler, L.R. Korn, J.G. Brody, Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust, Environ. Sci. Technol. 37 (2003) 4543–4553.
- [36] O. Blanchard, P. Glorennec, F. Mercier, N. Bonvallot, C. Chevrier, O. Ramalho, et al., Semivolatile Organic Compounds in Indoor Air and Settled Dust in 30 French Dwellings, Environ. Sci. Technol. 48 (2014) 3959–3969. doi:10.1021/es405269q.
- [37] H. Fromme, T. Lahrz, M. Piloty, H. Gebhart, A. Oddoy, H. Rüden, Occurrence of phthalates and musk fragrances in indoor air and dust from apartments and kindergartens in Berlin (Germany), Indoor Air. 14 (2004) 188–195.
- [38] J. Regueiro, C. Garcia-Jares, M. Llompart, J.P. Lamas, R. Cela, Development of a method based on sorbent trapping followed by solid-phase microextraction for the determination of synthetic musks in indoor air, J. Chromatogr. A. 1216 (2009) 2805–2815.
- [39] G.G. Ying, B. Williams, R. Kookana, Environmental fate of alkylphenols and alkylphenol ethoxylates—a review, Environ. Int. 28 (2002) 215–226.
- [40] R.A. Rudel, R.E. Dodson, L.J. Perovich, R. Morello-Frosch, D.E. Camann, M.M. Zuniga, et al., Semivolatile endocrine-disrupting compounds in paired indoor and outdoor air in two northern California communities, Environ. Sci. Technol. 44 (2010) 6583–6590.
- [41] I. Saito, A. Onuki, H. Seto, Indoor air pollution by alkylphenols in Tokyo, Indoor Air. 14 (2004) 325–332.
- [42] S.A. Batterman, S. Chernyak, C. Jia, C. Godwin, S. Charles, Concentrations and emissions of polybrominated diphenyl ethers from US houses and garages, Environ. Sci. Technol. 43 (2009) 2693–2700.
- [43] Y.Y. Naumova, S.J. Eisenreich, B.J. Turpin, C.P. Weisel, M.T. Morandi, S.D. Colome, et al., Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the Indoor and Outdoor Air of Three Cities in the U.S., Environ. Sci. Technol. 36 (2002) 2552–2559. doi:10.1021/es015727h.
- [44] C.S. Li, Y.S. Ro, Indoor characteristics of polycyclic aromatic hydrocarbons in the urban atmosphere of Taipei, Atmos. Environ. 34 (2000) 611–620.
- [45] P. Bohlin, K.C. Jones, H. Tovalin, B. Strandberg, Observations on persistent organic pollutants in indoor and outdoor air using passive polyurethane foam samplers, Atmos. Environ. 42 (2008) 7234–7241. doi:10.1016/j.atmosenv.2008.07.012.
- [46] P. Bohlin, O. Audy, L. Škrdlíková, P. Kukučka, Š. Vojta, P. Přibylová, et al., Evaluation and guidelines for using polyurethane foam (PUF) passive air samplers in double-dome chambers to assess semi-volatile organic compounds (SVOCs) in non-industrial indoor environments, Environ. Sci. Process. Impacts. 16 (2014) 2617–2626.
- [47] S. Harrad, S. Hazrati, C. Ibarra, Concentrations of Polychlorinated Biphenyls in Indoor Air and Polybrominated Diphenyl Ethers in Indoor Air and Dust in Birmingham, United Kingdom: Implications for Human Exposure, Environ. Sci. Technol. 40 (2006) 4633–4638. doi:10.1021/es0609147.
- [48] X. Zhang, M.L. Diamond, M. Robson, S. Harrad, Sources, emissions, and fate of polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls indoors in Toronto, Canada, Environ. Sci. Technol. 45 (2011) 3268–3274.
- [49] J.G. Allen, M.D. McClean, H.M. Stapleton, J.W. Nelson, T.F. Webster, Personal exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in residential indoor air, Environ. Sci. Technol. 41 (2007) 4574–4579.

# SUPPORTING INFORMATIONS

Les tableaux présentés dans le supporting informations ont été présentés dans ce mémoire :

- Table S-1 en Annexe 4
- Table S-2 à S-11 en Annexes 8 à 16
- Table S-12 en Annexe 19
- Table S-13 en Annexes 20 et 21
- Table S-14 en Annexe 17
- Table S-15 en Annexe 18
- Table S-16 en Annexe 22
- Table S-17 en Annexe 24

### Annexe 32. Valorisation scientifique de la recherche

### **ARTICLES SCIENTIFIQUES**

Laborie, S., Moreau-Guigon, E., Alliot, F., Desportes, A., Oziol, L., Chevreuil, M., 2016. A new analytical protocol for the determination of 62 endocrine-disrupting compounds in indoor air. Talanta 142, 132-141.

Laborie, S., Moreau-Guigon, E., Alliot, F., Bimbot, M., Desportes, A., Huteau, V., Chevreuil, M., Oziol, L. Characterization of the indoor air contamination by endocrine disruptors using a bio-analytical approach with fractionation procedure. (*en préparation*).

### **CONFERENCES INTERNATIONNALES**

2015 | American Society for Mass Spectrometry – Saint-Louis, États-Unis Communication orale - Multi-residue analyses of 71 endocrine disruptors in indoor air by liquid and gas chromatography mass spectrometry methods.

2015 | Society of Environmental Toxicology and Chemistry – Barcelone, Espagne

Poster spotlight - Human exposure to endocrine disruptors by inhalation: contamination characterization of indoor air by chemical and biological analyses.

2014 | Atmos'fair - Lyon, France

Communication orale - Human exposure to endocrine disruptors by inhalation: contamination and toxicity characterization of indoor air.

## Résumé

L'objectif principal de ce projet a été de développer une approche bio-analytique permettant l'évaluation du danger inhérent à la multi-contamination de l'air intérieur en Ile-de-France. Elle repose sur des analyses chimiques et biologiques in vitro. Des méthodes d'analyse chromatographique multi-résidus couplée à la spectrométrie de masse ont été développées et validées pour 62 composés d'intérêt présentant un potentiel perturbateur endocrinien (PE) avéré ou suspecté. Les deux phases atmosphériques (gazeuse et particulaire) de l'air prélevé dans quatre lieux de vie (crèche, maison, appartement, bureau) en deux saisons contrastées (été et hiver) ont été étudiées pour leur contamination en composés cibles et leur potentiel PE. Ce dernier a été évalué sur des bio-essais cellulaires de mesure de perturbation d'activité transcriptionnelle. Les résultats montrent que les familles de composés majoritaires dans l'air intérieur sont, par ordre décroissant : phtalates > muscs synthétiques > alkylphénols > parabènes. En outre, les composés sont prédominants en phase gazeuse, et les habitats les plus contaminés sont la crèche et la maison. Des analyses chimiques de l'air extérieur ont montré une origine interne de la majorité des composés recherchés. L'air intérieur présente un potentiel PE de type œstrogénique, thyroïdien et antiandrogénique. En accord avec son profil de contamination, l'activité biologique de ce dernier se concentre majoritairement dans la phase gazeuse, et tend à être plus élevée dans la crèche et la maison. Une augmentation du potentiel PE de l'air intérieur est observée d'été en hiver, alors que sa contamination chimique tend à diminuer en période froide. Ces différences de profils saisonniers suggèrent la contamination des habitats par des composés PE non étudiés ou des interactions d'effet entre contaminants de l'air intérieur, appelés effets « cocktail ».. Dans ce contexte, une analyse dirigée par les bio-essais, ou effect-directed analysis (EDA), a été mise en œuvre pour identifier les composés cibles à l'origine des effets PE de l'air intérieur. Un extrait de phase gazeuse prélevée dans la crèche en hiver a subi un fractionnement analytique permettant de réduire sa complexité et de répartir son activité PE dans des fractions réalisées en fonction du log Kow des composés cibles. Les composés suivants ont été identifiés comme étant potentiellement à l'origine d'effets PE observés : les phtalates, le méthyl-Parabène, les alkylphénols, la cyperméthrine et les muscs synthétiques. Ce travail apporte des connaissances sur le danger inhérent à la multi-contamination de l'air intérieur ainsi que des données d'exposition utiles à une évaluation des risques sanitaires. Celles-ci montrent que l'inhalation peut représenter une voie d'exposition à certains composés PE non négligeable, surtout pour les populations sensibles telles que les jeunes enfants.

Mots clés : Perturbateur endocrinien, air intérieur, analyse chromatographique, spectrométrie de masse, analyse biologique *in vitro*, analyse dirigée par les bio-essais

### Abstract

The main objective of this project was to develop a bio-analytical approach leading to the assessment of the inherent hazard of the indoor air multi-contamination. It is based on chemical and in vitro biological analyses. Multi-residue chromatographic methods combined with mass spectrometry were developed and validated for 62 target molecules known or suspected as endocrine-disrupting (ED) compounds. The two atmospheric phases (gaseous and particulate) of air sampled in four living places (day nursery, house, apartment, office) during two contrasted seasons (summer and winter) were studied for their contamination in target compounds and ED potential. The latter was assessed by cellular bioassays measuring perturbations of transcriptional activity. The data showed that the predominant families of compounds in indoor air were in the following descendant order: phthalates > musks > alkylphenols > parabens. The ED contaminants were mainly present in gaseous phase, and the most contaminated locations were the day nursery and the house. Chemical analyses of outdoor air have highlighted the indoor origin of the majority of the studied compounds. An estrogenic, thyroid and anti-androgenic potential was attributed to indoor air. In agreement with its contamination profile, the biological activity of the latter was concentrated predominantly in the gaseous phase, and tended to be higher in the day nursery and the house. An increase in ED potential of indoor air was observed from summer to winter, while its chemical contamination was tending to decrease in cold period. These seasonal profiles differences suggest the indoor contamination by non-studied ED compounds or interactive effects between molecules in indoor air, named "cocktail effects". In this context, an effect-directed analysis (EDA) was carried out to identify the target chemicals responsible for the ED effects of indoor air. A gaseous phase extract sampled in the day nursery in winter has undergone an analytical fractionation in order to reduce its complexity and to divide its ED activity between fractions produced using the logKow of the target compounds. The following chemicals were identified as being potentially responsible for the observed ED effects: phthalates, methyl-Paraben, alkylphenols, cypermethrin and synthetic musks. This study allowed to show that is was feasible to apply the EDA methodology to the contamination of an atmospheric matrix. This work provides both knowledge about the inherent hazard of the indoor air multi-contamination and exposure data useful in health risk assessment. The latter have shown that the gaseous phase can represent a substantial exposure route to ED contaminants by inhalation, especially for sensitive populations such as the young children.

Keywords: Endocrine disruptors, indoor air, chromatographic analysis, mass spectrometry, *in vitro* biological assay, effectdirected analysis