

RISQUES LIÉS AUX PHTALATES : ARTICLES PARUS DE JUILLET A SEPTEMBRE 2011 DANS LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE (Source PubMed)

ANALYSE GÉNÉRALE

A. EFFETS CHEZ L'HOMME :

● Effets physiopathologiques :

- Sur 6246 garçons nouveau-nés de la région niçoise, 1,6% des garçons présentent une **cryptorchidie** associée à d'autres anomalies (**micropénis**) et à des risques familiaux et environnementaux (antirouilles et phtalates) conjoints.
- L'exposition prénatale à certains phtalates (**DEHP** notamment), peut avoir une répercussion négative sur le **développement neurocomportemental** des nouveau-nés âgés 26 semaines.
- Une étude de l'INSERM n'a pas trouvé d'association de type « monotone » entre les métabolites de phtalates présents dans l'urine de femmes enceintes et le poids de naissance de leurs garçons, à l'inverse des résultats positifs trouvés avec certains phénols.

● Effets in vitro :

- Le phtalate de diéthylhexyle (**DEHP**) et le phtalate de monoéthylhexyle (**MEHP**) ont la capacité d'induire **l'apoptose dans les cellules du système immunitaire** aux concentrations trouvées dans l'environnement.

B. EFFETS CHEZ L'ANIMAL :

● Chez le rat :

- Le DEHP administré à des rats en post natal aurait un impact négatif sur le **développement de l'hippocampe** (J16 à J22) chez les mâles mais pas chez les femelles.
- Les phtalates de **DHPP** et **DnOP** ont un **effet toxique** sur le développement à partir de 0,25g/kg/j correspondant à la Dose Minimale ayant un Effet Indésirable Observé (DMEIO).

● Chez la souris :

- Le phtalate de dibenzyle (**DBzP**) est plus **toxique** que le phtalate de benzyle et de butyle (**BBP**) et ne devrait donc pas être utilisé comme plastifiant alternatif.

C. EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE

● Etudes d'imprégnation humaine :

- Diminution de l'exposition humaine aux phtalates dont la réglementation en a restreint l'utilisation (**DnBP**, **DEHP**, et **BzBP**) alors que l'exposition à leurs substituts a augmenté (**DINP**) sur une période de 20 ans.
- En Allemagne, 18 métabolites de phtalates sur 21 ont été détectés dans l'excrétion urinaire de **104 mères et leurs enfants** en âge d'être scolarisés, les niveaux les plus élevés étant ceux du **DIBP** et du **DEHP**.
- A Uppsala en Suède, des niveaux sériques de métabolites de phtalates et de BPA ont été détectés **chez presque tous les sujets étudiés** (1016), âgés de 70 ans.

- **Contamination environnementale :**

- Des phtalates ont été retrouvés dans les **eaux embouteillées** en contenant plastique avec des concentrations plus élevées lorsque les bouteilles sont stockées à 4°C ou si elles sont stockées à l'extérieur. (rôle de la température et/ou du soleil dans la dégradation des phtalates avec le temps).

D. REVUES GÉNÉRALES

- Revue des effets des xénobiotiques perturbateurs endocriniens sur la **fonction ovarienne**, comprenant des pesticides (dont le DDT et le méthoxychlore) des plastifiants (dont le bisphénol A et les phtalates), les dioxines, les polychlorobiphényles et les hydrocarbures aromatiques polycycliques.
- Revue de la littérature qui montre que les phtalates, surtout le **DEHP**, sont quantifiés dans les **eaux usées**. Leur taux d'élimination est supérieur à **90%**, alors que celui des **antibiotiques**, du **BPA**, des **analgésiques**, **anti-inflammatoires** et **bétabloquants** n'est respectivement que de **50%**, **71%** et **30%-40%**.
- Revue qui traite de l'impact des agents nocifs présents dans l'environnement intérieur sur la santé des enfants. Parmi eux on retrouve les composés semi-volatiles comme les phtalates ou les aldéhydes.
- Revue qui porte sur les mécanismes et les modes d'action par lesquels les perturbateurs endocriniens (PE) modifient la **signalisation hormonale**. L'impact sanitaire des PE est aussi abordé.
- Revue décrivant l'impact perturbateur des substances chimiques comme les PCB, les phtalates, le BPA etc. sur le fonctionnement de la **thyroïde**.

ANALYSE DE CHAQUE ARTICLE

A . EFFETS CHEZ L'HOMME

I. Physiopathologie des effets des phtalates

➤ Reproduction / malformations congénitales

Wagner-Mahler K, Kurzenne JY, Delattre I, Bérard E, Mas JC, Bornebush L, Tommasi C, Boda-Buccino M, Ducot B, Boullé C, Ferrari P, Azuar P, Bongain A, Fénichel P, Brucker-Davis F. **Prospective study on the prevalence and associated risk factors of cryptorchidism in 6246 newborn boys from Nice area, France.** *Int J Androl.* 2011 Aug 10. doi: 10.1111/j.1365-2605.2011.01211.x. [Epub ahead of print]

Pediatrics Department, CHU Nice, Nice, France Conseil Général Des Alpes Maritimes, Nice, France Pediatrics Department CHG Grasse, Grasse, France Endocrinology Department, Hôpital l'Archet, CHU Nice, Nice, France INSERM Unit, le Kremlin Bicêtre, France Department of Clinical Research Innovation CHU Nice, France Biochemistry Laboratory, Hôpital Saint-Roch, CHU Nice, Nice, France Obstetrics Department, CHG Grasse, Grasse, France Obstetrics Department, Hôpital l'Archet 2, CHU Nice, Nice, France INSERM Unit, Nice, France.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21831232>

En bref :

Cette étude prospective menée sur 3 ans dans des maternités à Nice visait à déterminer l'incidence des cryptorchidies chez les nouveau-nés. 102 enfants sur 6246 sont nés avec une cryptorchidie (prévalence 1,6%), persistant encore chez la moitié des enfants à 3 et 12 mois, avec 10% de ré-ascension secondaire (cryptorchidie récurrente) à 12 mois justifiant un suivi à plus long terme. La cryptorchidie à la naissance était associée avec une délivrance instrumentale, des hernies inguinales et des malformations urogénitales, surtout des micro-pénis et des histioires paternelles de cryptorchidie. Les résultats de l'étude suggèrent que l'exposition maternelle aux anti-rouilles ou aux phtalates peut être un facteur de risque alors que la consommation quotidienne de fruits semble avoir un facteur protecteur. La prévalence des cryptorchidies dans la région française de l'étude est inférieure à ce que l'on connaît dans d'autres pays et est associée à des risques familiaux et environnementaux conjoints.

➤ Système nerveux

Yolton K, Xu Y, Strauss D, Altaye M, Calafat AM, Khoury J. **Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and infant neurobehavior.** *Neurotoxicol Teratol.* 2011 Aug 10. [Epub ahead of print]

Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 3333 Burnet Avenue, Cincinnati, OH 45229-3039, United States.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21854843>

En bref :

Cette étude s'est intéressée aux répercussions neurocomportementales chez 350 nouveau-nés de 5 semaines en rapport avec l'exposition intra-utérine au bisphénol A (BPA) et à des phtalates usuels, via des mesures de concentrations de ces substances dans le sang maternel à 16 et 26 semaines de grossesse. Des répercussions positives et négatives varient en fonction des différents phtalates, le DHEP étant associé avec des réflexes atténués chez l'enfant mâle, et seulement pour les mesures à 26 semaines. Il n'y a pas, dans cette étude d'association évidente entre l'exposition prénatale au BPA et la présence d'anomalies neurocomportementales chez le nouveau-né de 5 semaines.

➤ Poids de naissance

Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, Petit C, Calafat AM, Ye X, Silva MJ, Brambilla C, Pin I, Charles MA, Cordier S, Slama R. **Exposure to Phthalates and Phenols during Pregnancy and Offspring Size at Birth.** *Iron Health Perspect.* 2011 Sep 7. [Epub ahead of print] *Inserm.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900077>

En bref :

Les auteurs ont étudié les relations entre l'exposition prénatale aux phtalates et aux phénols et la croissance fœtale parmi des garçons nouveau-nés. Les résultats sont issus d'une étude de cas-témoins portant sur les

malformations génitales masculines chez deux cohortes mère-enfant recrutées entre 2002 et 2006 en France. Les résultats montrent qu'il existe une association inverse entre le 2,4-dichlorophénol (DCP) et une association positive entre le Benzophénone-3 (BP3) et le poids de naissance des enfants, mais il n'a pas été mis en évidence d'association de type « monotone » entre les phtalates et le poids de naissance.

II. Etudes in vitro

➤ Cytotoxicité

Rosado-Berrios CA, Vélez C, Zayas B. **Mitochondrial permeability and toxicity of diethylhexyl and monoethylhexyl phthalates on TK6 human lymphoblasts cells.** *Toxicol In Vitro.* 2011 Aug 16. [Epub ahead of print] *Universidad Metropolitana, School of Environmental Affairs, PO Box 21150, San Juan 00928-1150, Puerto Rico.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21864672>

En bref :

Le but de cette étude était d'évaluer l'inhibition de la viabilité cellulaire et l'induction de l'apoptose sur une lignée cellulaire (lymphoblastes humains TK6) induites par du phtalate de diéthylhexyle (DEHP) et du phtalate de monoéthylhexyle (MEHP). Des paramètres clés ont été mesurés [perméabilité de la membrane mitochondriale, génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et activations des caspases 3 et 7 (enzymes d'induction de l'apoptose : cascade des caspases)]. Les résultats montrent que le MEHP est le plus toxique (plus de ROS et d'activation des caspases) et les conclusions de l'étude suggèrent que le DEHP et le MEHP ont la capacité d'induire l'apoptose dans les cellules du système immunitaire aux concentrations trouvées dans l'environnement

B. EFFETS CHEZ L'ANIMAL

a) RAT

➤ Système nerveux

Smith CA, Macdonald A, Holahan MR. **Acute postnatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate adversely impacts hippocampal development in the male rat.** *Neuroscience.* 2011 Oct 13;193:100-8. Epub 2011 Jul 18. *Department of Neuroscience, Carleton University, Ottawa, ON K1S5B6, Canada.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21782900>

En bref :

Le but de ce travail mené chez le rat était d'étudier les effets de l'exposition aiguë aux phtalates pendant la période post-natale de développement de l'hippocampe. Il est montré que le DEHP administré en post natal lors de cette période, 10 mg/kg de J16 à J22, aurait un impact négatif sur le développement de l'hippocampe chez les mâles mais pas chez les femelles.

➤ Toxicité développementale

Saillenfait AM, Roudot AC, Gallissot F, Sabaté JP. **Prenatal developmental toxicity studies on di-n-heptyl and di-n-octyl phthalates in Sprague-Dawley rats.** *Reprod Toxicol.* 2011 Sep 3. [Epub ahead of print] *Institut National de Recherche et de Sécurité, 1 rue du Morvan, CS 60027, 54519 Vandoeuvre cedex, France.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21907788>

En bref :

Afin d'évaluer la toxicité sur le développement de deux esters phtaliques de dialkyle, le DHPP et le DnOP, les auteurs ont administré par gavage 0; 0,25; 0,50; ou 1g/kg/j de DHPP ou de DnOP à des rates gestantes du 6^{ème} au 20^{ème} jour de gestation. Les résultats montrent une hausse significative de fœtus présentant des côtes lombaires rudimentaires. La distance anogénitale des fœtus mâles était nettement plus courte avec la dose la plus élevée de DHPP, mais pas avec le DnOP. En conclusion, la Dose Minimale ayant un Effet Indésirable Observé (DMEIO) pour la toxicité sur le développement est de 0,25g/kg/j pour le DHPP et le DnOP.

b) SOURIS

➤ Oestrogénicité des substituts

Zhang Z, Hu Y, Zhao L, Li J, Bai H, Zhu D, Hu J. **Estrogen agonist/antagonist properties of dibenzyl phthalate (DBzP) based on in vitro and in vivo assays.** *Toxicol Lett.* 2011 Aug 27. [Epub ahead of print] *College of Urban and Environmental Sciences, MOE Laboratory for Earth Surface Processes, Peking University, No. 5 Yiheyuan Road, Haidian District, Beijing 100871, China.*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893177>

En bref :

Le phthalate de dibenzyle (DBzP) est utilisé comme une alternative possible aux phtalates dont l'utilisation est interdite ou restreinte. Les auteurs ont mis en évidence les propriétés agonistes/antagonistes du DBzP par des tests d'oestrogénicité sur levures et par dosages utéro-tropiques chez la souris immature. Les résultats montrent que l'activité agoniste/antagoniste du BDzP sur les œstrogènes est plus importante que celle du phtalate de benzyle et de butyle (BBP), suggérant que le DBzP est plus toxique que le BBP et ne devrait donc pas être utilisé comme plastifiant alternatif.

C. EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE

• Etudes d'imprégnation humaine :

➤ Population allemande

Göen T, Dobler L, Koschorreck J, Müller J, Wiesmüller GA, Drexler H, Kolossa-Gehring M. **Trends of the internal phthalate exposure of young adults in Germany-Follow-up of a retrospective human biomonitoring study.** *Int J Hyg Environ Health.* 2011 Sep 1. [Epub ahead of print] *Institute und Outpatient Clinic of Occupational, Social and Environmental Medicine, University of Erlangen-Nuremberg, Schillerstrasse 25/29, D-91054 Erlangen, Germany.*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21889907>

En bref :

Cette étude de biosurveillance allemande a recherché les métabolites des 5 phtalates les plus courants dans des échantillons d'urine de 24h issus de la *Banque allemande d'Echantillons de l'Environnement*. Ils ont été prélevés chez 240 sujets, hommes et femmes, âgés de 19 à 29 ans sur les années 2002, 2004, 2006 et 2008. En se basant sur l'excrétion des métabolites urinaires et sur des résultats d'études antérieures, les résultats montrent une diminution de l'exposition humaine aux phtalates qui sont légalement restreints (DnBP, DEHP, et BzBP) alors que l'exposition à leurs substituts a augmenté (DINP).

➤ Mères-enfants Allemands

Kasper-Sonnenberg M, Koch HM, Wittsiepe J, Wilhelm M. **Levels of phthalate metabolites in urine among mother-child-pairs - Results from the Duisburg birth cohort study, Germany.** *Int J Hyg Environ Health.* 2011 Oct 7. [Epub ahead of print] *Department of Hygiene, Social and Environmental Medicine, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany.*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21983396>

En bref :

Cette étude allemande a examiné 208 échantillons d'urine provenant de 104 mères et de leurs enfants en âge d'être scolarisés afin d'y rechercher les métabolites de 21 phtalates primaires et secondaires. Les analyses ont détecté 18 sur 21 métabolites de phtalates au-dessus des limites de quantification dans presque tous les échantillons d'urine, à la fois chez les enfants et leurs mères. Parmi les phtalates à faible poids moléculaire, le niveau d'excrétion des métabolites ΣDiBP était le plus élevé chez les enfants (103.9µg/l), suivi par le

Σ DnBP et le MEP. Pour leurs mères, le niveau le plus élevé de Σ DiBP était de 66.6 μ g/l), suivi par le MEP et le Σ DnBP. Parmi les phtalates à haut poids moléculaire, le Σ DEHP était le plus élevé chez les enfants et leurs mères (55.7/28.9 μ g/l). Les résultats trouvés chez les enfants confirment, dans l'ensemble, les valeurs de référence antérieures et sont corrélés avec l'âge et l'indice de masse corporelle. Chez les mères en revanche, les taux de phtalates à faible poids moléculaire étaient beaucoup plus élevés. Les enfants avaient des niveaux d'excrétion plus élevés que ceux de leurs mères pour les métabolites secondaires.

➤ **Imprégnation des personnes âgées**

Olsen L, Lampa E, Birkholz DA, Lind L, Lind PM. **Circulating levels of bisphenol A (BPA) and phthalates in an elderly population in Sweden, based on the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS).** *Occupational and Environmental Medicine*. 2011 Sep 26. [Epub ahead of print] *Department of Medical Sciences, Uppsala University, 751 85 Uppsala, Sweden.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21955883>

En bref :

Cette enquête suédoise portant sur 1016 sujets âgés de 70 ans visait à étudier les concentrations sériques des métabolites de BPA et de phtalates chez les séniors. Les résultats montrent que les métabolites du BPA ainsi que dix métabolites de phtalates ont été détectés chez presque tous les sujets. Ni les niveaux de circulation du BPA ni ceux des métabolites de phtalates ne différaient entre les sexes dans cette population de personnes âgées.

• **Contamination environnementale**

➤ **Eaux en bouteilles plastique**

Al-Saleh I, Shinwari N, Alsabbaheen A. **Phthalates residues in plastic bottled waters.** *J Toxicol Sci.* 2011;36(4):469-78.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21804311>

En bref :

Cette étude visait à déterminer la présence de phtalates (phtalate de Diméthyle (DMP), phtalate de diéthyle (DEP), phtalate de di-n-butyle (DBP), phtalate de benzyle et de butyle (BBP) et phtalate de di-(2-éthylhexyle) (DEHP)) par relargage ou contamination lors de l'embouteillage, dans 10 **marques** différentes d'eau en bouteilles « plastiques », stockées dans des conditions différentes dans les magasins saoudiens. Les bouteilles stockées à 4°C contiennent de plus **fortes** concentrations de DMP, DEP, BBP et DEHP que l'eau stockée à température ambiante du magasin et celle-ci contient moins de DMP, DDP et BBP que l'eau stockée à l'extérieur (rôle de la température et/ou du soleil dans la dégradation des phtalates avec le temps).

D. REVUES GÉNÉRALES

➤ **Reproduction**

Craig ZR, Wang W, Flaws JA. **Endocrine disrupting chemicals in ovarian function: effects on steroidogenesis, metabolism and nuclear receptor signaling.** *Reproduction.* 2011 Aug 23. [Epub ahead of print] *Z Craig, Comparative Biosciences, University of Illinois, Urbana, United States.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862696>

En bref :

Cette revue résume les effets des xénobiotiques perturbateurs endocriniens sur la fonction ovarienne (anovulation, infertilité, déficience oestrogénique, défaillance ovarienne prématurée entre autres) en décrivant comment ils interfèrent avec les signaux hormonaux par 2 mécanismes : altération de la disponibilité des hormones ovariennes et altération de la liaison et de l'activité de l'hormone au niveau des récepteurs. Parmi les xénobiotiques étudiés on trouve des pesticides (dont le DDT et le méthoxychlore) des plastifiants (dont le bisphénol A et les phtalates), les dioxines, polychlorobiphényles et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (dont le benzo[a]pyrène).

➤ **Traitement des eaux usées**

Deblonde T, Cossu-Leguille C, Hartemann P. **Emerging pollutants in wastewater: A review of the literature.** *Int J Hyg Environ Health.* 2011 Aug 30. [Epub ahead of print] *DESP - SERES (Département Environnement et Santé Publique - Service d'Etudes et de Recherche en Environnement et Santé), Inserm U954, Faculté de Médecine, 9 avenue de la forêt de Haye, 54500 Vandoeuvre les Nancy, France.*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885335>

En bref :

Cet article passe en revue les données sur les concentrations de polluants émergents (phtalates, BPA, produits pharmaceutiques) présents dans les eaux usées, ainsi que dans les affluents et effluents des usines de traitement des eaux usées. En ce qui concerne les phtalates, le DEHP, qui est le plus utilisé, est quantifié dans les eaux usées. Le taux d'élimination des phtalates est supérieur à 90% en général. Celui des antibiotiques est d'environ 50% et celui du BPA est de 71%. Quant aux analgésiques, anti-inflammatoires et bêtabloquants, ce sont les plus résistants aux traitements avec un taux d'élimination de 30 à 40% seulement.

➤ **Environnement intérieur**

Le Cann P, Bonvallot N, Glorennec P, Deguen S, Goeury C, Le Bot B. **Indoor environment and children's health: Recent developments in chemical, biological, physical and social aspects.** *Int J Hyg Environ Health.* 2011 Aug 31. [Epub ahead of print] *EHESP-School of Public Health, Rennes, France; IRSET-Research Institute for Environmental and Occupational Health, Rennes, France.*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21889403>

En bref :

Cette revue traite de l'impact des substances chimiques et autres agents nocifs présents dans l'environnement intérieur (microbes, champs électro-magnétiques, bruit) sur la santé des enfants. Les composés semi-volatils, tels que les phtalates ou les aldéhydes, sont associés avec des effets neurotoxiques, reprotoxiques et respiratoires. L'article met en avant les nouvelles recherches et discute des interactions entre ces agents dans l'environnement intérieur.

➤ **Signalisation hormonale**

Schug TT, Janesick A, Blumberg B, Heindel JJ. **Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility.** *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011 Aug 27. [Epub ahead of print] *National Institute of Environmental Health Sciences, Division of Extramural Research and Training, Cellular, Organ and Systems Pathobiology Branch, Research Triangle Park, NC 27709, USA.*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21899826>

En bref :

Cette revue porte sur les mécanismes et les modes d'action par lesquels les perturbateurs endocriniens (phtalates, BPA, produits pharmaceutiques, dioxines, pesticides et PCB) modifient la signalisation hormonale. Les auteurs donnent également un aperçu de l'impact sanitaire associé à la perturbation endocrinienne.

➤ **Effets sur la thyroïde**

Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM. **Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals.** *Mol Cell Endocrinol.* 2011 Sep 10. [Epub ahead of print] *Department of Growth and Reproduction GR, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Denmark.*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21939731>

En bref :

Cet article traite des effets perturbateurs pour la thyroïde des substances chimiques présentes dans l'environnement, avec une inquiétude particulière pour les femmes enceintes et les nourrissons. Les auteurs rendent compte du manque d'études disponibles chez l'humain et de la difficulté d'effectuer des études à long terme, non seulement en raison du large éventail de substances chimiques auxquelles nous sommes exposés, mais aussi à cause des variations physiologiques des niveaux d'hormones thyroïdes entre les individus. Les auteurs concluent qu'il y a cependant suffisamment de preuves montrant que les PCB ont des effets perturbateurs pour la thyroïde et que de nouvelles preuves vont dans le même sens concernant les phtalates, le BPA, les retardateurs de flamme et les perfluorés.