



RISQUES LIES AUX PHTALATES

**ARTICLES PARUS DE JANVIER A MARS 2012
DANS LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE
(Source Pubmed)**

Réseau Environnement Santé

148 rue du Faubourg Saint-Denis
75010 PARIS

ANALYSE GÉNÉRALE

A. EFFETS CHEZ L'HOMME :

• Effets physiopathologiques :

- Il existe une relation positive entre les concentrations urinaires MEP, la somme des phtalates de faible poids moléculaire (MEP, MBP et MiBP) et l'IMC / tour de taille chez les enfants en surpoids.
- Quatre métabolites de phtalates ont été détectés dans le sérum de 96% des personnes âgées de 70 ans étudiées dans l'étude PIVUS. Chez les femmes, il existe une corrélation entre les concentrations de MiBP et l'augmentation de la masse grasseuse dans la région abdominale sous-cutanée.
- Etude de cas-témoins qui n'a pas mis en évidence l'existence d'un risque accru d'anomalies génitales suite à une exposition aux phtalates.
- L'exposition professionnelle paternelle aux phtalates au cours de la période périconceptionnelle est associée à une augmentation du risque de malformations cardiaques congénitales chez l'enfant.
- Il existe une association entre certains métabolites de phtalates (MMP, MEP and MiBP) et certains facteurs de risque de maladies coronariennes (cholestérol LDL, pression artérielle diastolique et glycémie à jeun) chez les personnes âgées de 70 ans.
- Un retard de la pubarchie est associé à une forte excrétion en phtalates urinaires chez 725 écolières danoises en bonne santé, ce qui pourrait suggérer une action anti-androgénique des phtalates.
- Les troubles de la masculinisation (altération de la production de testostérone) constatés chez le rat après une exposition au DBP ne se confirment pas chez l'humain.

• Effets in vitro :

- Etude qui donne un aperçu des mécanismes pouvant expliquer la modulation de la progression du cancer des testicules à la suite d'une exposition au phtalate de MEHP (métabolite du DEHP).
- Le DEHP et le MEHP peuvent inhiber la production de testostérone dans le testicule adulte humain. Ces résultats sont cohérents avec les résultats récents d'études épidémiologiques sur le sujet.

B. EFFETS CHEZ L'ANIMAL :

• Chez le rat :

- L'exposition à un mélange de phtalates et de BPA durant la période du développement fœtal induit des effets délétères pour la reproduction sur plusieurs générations. Des biomarqueurs épigénétiques spécifiques ont été identifiés.
- Les femmes en âge de procréer pourraient ne pas être suffisamment protégées contre les effets anti-androgéniques d'une exposition combinée à plusieurs perturbateurs endocriniens, même lorsqu'ils sont présents individuellement à très faible dose.

• Chez la souris :

- L'exposition gestationnelle tardive de souris au MEHP induit chez la descendance femelle des effets multiples et latents sur la reproduction, tels qu'une sénescence ovarienne prématurée et une hyperplasie mammaire.

C. EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE - IMPREGNATION

● Etudes d'imprégnation humaine :

- L'évaluation des risques cumulatifs de l'exposition à quatre phtalates montre que chez certains jeunes danois le quotient de danger était dépassé pour la Σ DBP et DIBP ou pour le DEHP ; Certains enfants dépassaient aussi l'indice de risque cumulé pour 3 ou 4 phtalates.

● Contamination environnementale :

- Des tests de migration montrent que les biberons en PP et en silicone diffusent le plus de substances et en plus grandes quantités dans les solutions de migration (phtalates : DiBP, DBP, DEHP, alcanes etc.).
- Deux phtalates, du BPA, des alkylphénols et des herbicides du groupe des triazines ont été détectés à de très faibles concentrations dans quelques échantillons d'eaux de source destinées à être embouteillées en Espagne.
- Il n'y a pas de différence de contamination notable aux PE (BPA, alkylphénols, phtalates etc.) entre la zone marine recevant les eaux du déversoir du système d'assainissement de Santander en Espagne et les zones non traitées, sauf pour le 4-tert-octylphénol.
- Description des incidents graves survenus à Taïwan en 2011 où des industriels ont délibérément ajouté des phtalates (DEHP et DINP) à certaines denrées alimentaires en tant qu'émulsifiants de substitution.
- Les auteurs ont identifié 50 médicaments vendus sur ordonnance, 40 produits pharmaceutiques en vente libre et 26 compléments alimentaires commercialisés aux USA qui utilisent des ortho-phtalates (DEP et DBP) comme excipients.
- Les produits de consommation courante (cosmétiques, nettoyants ménagers, produits de soins personnels) contiennent des mélanges de substances chimiques liées à l'asthme ou ayant un potentiel de perturbation endocrinienne.
- Présence de certains phtalates (DEHP, du DINP, du DIBP, du DBP, du DIBP, et du BBP) dans certains jouets du marché japonais, mais surtout présence de nombreux nouveaux plastifiants venant se substituer aux phtalates.

D. MÉTABOLISME, BIOMONITORING

- Le pourcentage des métabolites de phtalates urinaires présents sous leur forme libre est instable dans le temps et n'est donc pas un bon indicateur de susceptibilité métabolique, excepté pour le MEHP.
- L'étude d'échantillons de fluide amniotique montre que les concentrations en phtalates et PFOS sont plus élevées avec l'avancée en âge gestationnel et que, les années passant, l'exposition au DEHP diminue alors que l'exposition au DINP augmente.

E. REVUE GÉNÉRALE SUR LES PHTALATES

- Article qui fait le point sur les études de biosurveillance déjà menées et à venir en Israël. Une étude menée à Jérusalem chez des femmes enceintes a montré une exposition généralisée aux phtalates et aux pesticides.
- Le rapport d'un groupe de travail du « National Toxicology Program » de 2011 conclut qu'il existe des liens entre l'exposition à plusieurs substances chimiques (phtalates, pesticides etc.), le diabète de type 2 et un risque accru d'obésité.
- Il existe des preuves chez l'animal de l'effet obésogène de substances chimiques polluantes telles que le DES, la génistéine, le BPA, les organoétains et les phtalates. En revanche, il y a peu de données chez l'humain.
- Revue qui rapporte que le BPA et les phtalates, ainsi que les polluants organiques persistants, seraient associés aux facteurs de risques cardiovasculaires et aux maladies cardiovasculaires.
- Les toxiques environnementaux (organochlorés, biphényles polychlorés, phtalates, etc.) pourraient jouer un rôle important dans le développement des tumeurs des cellules germinales testiculaires.
- L'exposition périnatale aux PE (phtalates, BPA, pesticides, PCB etc.) semble être associée à la survenue de troubles du spectre autistique et du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH).

F. METHODOLOGIE

- Le principe de l'addition des concentrations permet d'analyser les effets anti-androgéniques des phtalates et du BPA. L'évaluation des risques devrait tenir compte des effets cocktails en appliquant cette méthode.

ANALYSE DE CHAQUE ARTICLE

A . EFFETS CHEZ L'HOMME

I. Physiopathologie des effets des phtalates

➤ Obésité

Teitelbaum SL, Mervish N, Moshier EL, Vangeepuram N, Galvez MP, Calafat AM, Silva MJ, Brenner BL, Wolff MS. **Associations between phthalate metabolite urinary concentrations and body size measures in New York City children.** *Environ Res.* 2012 Jan; Epub 2012 Jan 4. *Mount Sinai School of Medicine, Department of Preventive Medicine, One Gustave L. Levy Place, Box 1057, NY 10029, USA.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22222007>

En bref :

Cette étude prospective a été menée chez 387 enfants hispaniques et noirs, âgés de 6 à huit ans et issus de la ville de New York. Les auteurs ont identifié une relation positive entre les concentrations urinaires en phtalate de monoéthyle (MEP), la somme des phtalates de faible poids moléculaire (MEP, MBP and MiBP) et l'IMC / tour de taille chez les enfants en surpoids.

Lind PM, Roos V, Ronn M, Johansson L, Ahlstrom H, Kullberg J, Lind L. **Serum concentrations of phthalate metabolites related to abdominal fat distribution two years later in elderly women.** *Environ Health.* 2012 Apr 2; [Epub ahead of print]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22472124>

En bref :

1016 personnes âgées de 70 ans ont été examinées dans l'étude PIVUS. Quatre métabolites de phtalates ont été détectés dans le sérum de 96% de ces sujets. Chez les femmes seulement, il existe une corrélation positive avec le tour de taille, la masse totale de graisse et la masse du tronc ainsi que le tissu adipeux sous-cutané. Dans une moindre mesure, il y a une corrélation entre les concentrations de MMP (phtalate de mono-méthyle) et la masse grasse du tronc.

➤ Anomalies génitales

Chevrier C, Petit C, Philippat C, Mortamais M, Slama R, Rouget F, Calafat AM, Ye X, Silva MJ, Charles MA, Cordier S. **Maternal Urinary Phthalates and Phenols and Male Genital Anomalies.** *Epidemiology.* 2012 Mar; *IRSET Inserm University Rennes I Rennes, France (Chevrier, Petit) Inserm U823 Team of Environmental Epidemiology applied to Reproduction and Respiratory Health Institut Albert Bonniot University Joseph Fourier Grenoble Grenoble, France*

En bref :

Les auteurs ont examiné si l'exposition prénatale aux phtalates et aux phénols était associée à la survenue de cas d'hypospadias et de testicules non descendus dans une études de cas-témoins issus des cohortes mère-

enfant EDEN et PELAGIE. Les résultats n'ont pas mis en évidence l'existence d'un risque accru d'anomalies génitales suite à une exposition aux phtalates. Les auteurs ne confirment pas non plus la relation inverse entre l'exposition prénatale au DEHP et la descente testiculaire, comme l'avait suggéré une autre étude qui s'appuyait sur 12 cas. En revanche, les auteurs ont observé une baisse inattendue du risque d'hypospadias corrélée à une augmentation des concentrations en métabolites de phtalates urinaires maternelles.

➤ **Malformations cardiaques**

Snijder CA, Vlot IJ, Burdorf A, Obermann-Borst SA, Helbing WA, Wildhagen MF, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. **Congenital heart defects and parental occupational exposure to chemicals.** Hum Reprod. 2012 Feb 22. [Epub ahead of print] *Division of Obstetrics and Prenatal Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, Erasmus MC, Room EE2271a, PO Box 2040, 3000 CA Rotterdam, The Netherlands.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22357765>

En bref :

Cette étude portant sur 424 mères et 421 pères d'un enfant souffrant de malformations cardiaques congénitales (MCC), ainsi que 480 mères et 477 pères d'un enfant sans malformation, conclut que l'exposition professionnelle paternelle (mais pas maternelle) aux phtalates au cours de la période périconceptionnelle est associée à une augmentation du risque de MCC chez l'enfant. Les résultats sont à interpréter avec prudence car les niveaux d'exposition mesurés reposent sur des techniques rudimentaires.

➤ **Maladies coronariennes**

Olsén L, Lind L, Lind PM. **Associations between circulating levels of bisphenol A and phthalate metabolites and coronary risk in the elderly.** Ecotoxicol Environ Saf. 2012 Jun; Epub 2012 Mar 14. *Department of Medical Sciences, Occupational and Environmental Medicine, Uppsala University, Uppsala, Sweden.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421452>

En bref :

Les auteurs ont trouvé une association entre certains métabolites de phtalates (MMP, MEP and MiBP) et certains facteurs de risque de maladies coronariennes chez les personnes âgées de 70 ans. Ils n'ont pas observé d'association significative entre le BPA et le cholestérol LDL ni d'association entre le BPA, les phtalates, et l'échelle de risque cardiovasculaire de Framingham chez la population âgée.

➤ **Développement pubère**

Frederiksen H, Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Petersen JH, Skakkebaek NE, Andersson AM, Juul A. **High urinary phthalate concentration associated with delayed pubarche in girls.** Int J Androl. 2012 Jun;35(3):216-26. Epub 2012 Mar 19. *Department of Growth and Reproduction, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22428786>

En bref :

Les auteurs ont déterminé les concentrations de 12 métabolites de phtalates dans les premières urines du matin chez 725 jeunes filles danoises en bonne santé ainsi que chez 25 petites filles ayant une puberté précoce. Chez les filles les plus jeunes ayant le développement pubertaire le moins avancé, il a été trouvé les concentrations les plus élevées en isoformes de phtalate de monobutyle (métabolite du DBP), en phtalate de

monobenzyle (MBzP) (métabolite du BBP), en métabolites du DEHP et de DINP. En conclusion, il apparaît qu'un retard de la pubarche, mais pas de la thélarche, est associé à une forte excrétion en phtalates chez les écolières en bonne santé, ce qui pourrait suggérer une action anti-androgénique des phtalates dans le groupe de jeunes filles étudié.

➤ Métabolisme hormonal

Mitchell RT, Childs AJ, Anderson RA, van den Driesche S, Saunders PT, McKinnell C, Wallace WH, Kelnar CJ, Sharpe RM. **Do Phthalates Affect Steroidogenesis by the Human Fetal Testis? Exposure of Human Fetal Testis Xenografts to Di-n-Butyl Phthalate.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Mar. Epub 2012 Jan 11.

Medical Research Council Centre for Reproductive Health, The Queen's Medical Research Institute, 47 Little France Crescent, Edinburgh EH16 4TJ, Scotland, United Kingdom.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22238399>

En bref :

Les auteurs ont vérifié si les troubles de la masculinisation liés à une exposition aux phtalates constatés chez le rat se confirment chez l'humain. Les effets d'une exposition au DBP (phtalate de di-n-butyle) sur la production de testostérone ont été étudiés sur des xénogreffes de testicules fœtaux humains. Les résultats montrent qu'il est peu probable que l'exposition de testicules fœtaux humains au DBP altère la production de testostérone comme c'est le cas chez le rat.

II. Etudes in vitro

➤ Cancer

Yao PL, Lin YC, Richburg JH. **Mono-(2-Ethylhexyl) Phthalate (MEHP) Promotes Invasion and Migration of Human Testicular Embryonal Carcinoma Cells.** *Biol Reprod.* 2012 Feb 8. [Epub ahead of print]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22321834>

En bref :

Cette étude donne un aperçu des mécanismes pouvant expliquer la modulation de la progression du cancer des testicules à la suite d'une exposition au phtalate de MEHP (métabolite du DEHP). Les auteurs montrent notamment que le MEHP induit l'expression de la métalloprotéinase matricielle 2 (MMP-2) dans la lignée pro-neuronale de carcinome embryonnaire testiculaire NT2/D1, mais n'a pas d'effet significatif sur l'expression de MMP-9. Les cellules NT2/D1 ont aussi des niveaux plus élevés du gène c-myc (MYC)¹ après traitement au MEHP.

Note¹ : proto-oncogène qui est surexprimé dans certains cancers humains

➤ Inhibition de la stéroïdogénèse

Desdoits-Lethimonier C, Albert O, Le Bizec B, Perdu E, Zalko D, Courant F, Lesné L, Guillé F, Dejucq-Rainsford N, Jégou B. **Human testis steroidogenesis is inhibited by phthalates.** *Hum Reprod.* 2012 Mar 8. [Epub ahead of print] *Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale), IRSET, U1085, Campus de Beaulieu, F-35042 Rennes CEDEX, France.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22402212>

En bref :

Cette étude, dont l'objectif était d'évaluer les effets directs du DEHP et du MEHP sur des testicules humains adultes mis en culture ainsi que sur une lignée cellulaire humaine, montre que le DEHP et le MEHP peuvent inhiber la production de testostérone dans le testicule adulte humain. Ces résultats sont cohérents avec les résultats récents d'études épidémiologiques montrant une corrélation inverse entre exposition au MEHP et concentrations de testostérone.

B. EFFETS CHEZ L'ANIMAL

a) RAT

➤ Effets transgénérationnels

Manikkam M, Guerrero-Bosagna C, Tracey R, Haque MM, Skinner MK. **Transgenerational actions of environmental compounds on reproductive disease and identification of epigenetic biomarkers of ancestral exposures.** PLoS One. 2012. Epub 2012 Feb 28. *Center for Reproductive Biology, School of Biological Sciences, Washington State University, Pullman, Washington, United States of America.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22389676>

En bref :

Les auteurs ont démontré que l'exposition transitoire de rats femelles à un mélange de plastifiants (BPA et phtalates), aux dioxines (TCDD) ou à un mélange d'hydrocarbures (carboréacteur JP8) favorise le déclenchement précoce de la puberté chez les descendants de la troisième génération. L'apoptose des cellules de la spermatogenèse est également affectée sur plusieurs générations, tout comme la taille du pool des follicules primordiaux de l'ovaire. Des biomarqueurs épigénétiques spécifiques ont été identifiés, ce qui pourrait permettre une évaluation des expositions environnementales ancestrales pouvant rendre compte de la survenue de la maladie.

➤ Modélisation effet cocktail chez l'Homme

Christiansen S, Kortenkamp A, Axelstad M, Boberg J, Scholze M, Jacobsen PR, Faust M, Lichtensteiger W, Schlumpf M, Burdorf A, Hass U. **Mixtures of endocrine disrupting contaminants modelled on human high end exposures: an exploratory study in rats.** Int J Androl. 2012 Feb 28. [Epub ahead of print] *National Food Institute, Technical University of Denmark, Division of Toxicology and Risk Assessment, Søborg, Denmark Institute for the Environment, Brunel University, Kingston Lane, Uxbridge, Middlesex, UK F+B Environmental Consulting, Bremen, Germany GREEN Tox and University of Zurich, Zurich, Switzerland Department of Public Health, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22372636>

En bref :

Les auteurs ont examiné les données disponibles montrant les effets in vivo d'une exposition à plusieurs perturbateurs endocriniens (phtalates, pesticides, filtres UV, bisphénol A, parabènes et paracétamol) chez le

rat, comprenant également des informations sur l'exposition humaine. Leurs observations suggèrent que les groupes de population les plus exposés, notamment les femmes en âge de procréer, pourraient ne pas être suffisamment protégés contre les effets anti-androgéniques d'une exposition combinée à plusieurs de ces substances chimiques, même lorsqu'elles sont présentes individuellement à très faible dose. Elles affectent le système hormonal et peuvent induire des effets sur la différenciation sexuelle masculine.

b) SOURIS

➤ Reproduction

Moyer B, Hixon ML. **Reproductive Effects in F1 Adult Females Exposed In Utero to Moderate to High Doses of Mono-2-ethylhexylphthalate (MEHP)**. *Reprod Toxicol*. 2012 Mar 5. [Epub ahead of print] *Department of Pathology and Laboratory Medicine, Brown University, Providence, Rhode Island, 02912*.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22401849>

En bref :

Les auteurs ont exposé des souris gravides à 100, 500, ou 1000mg/kg de MEHP du 17^{ème} au 19^{ème} jour de gestation. Les résultats sur la descendance femelle montrent qu'une exposition gestationnelle tardive au MEHP induit des effets multiples et latents sur la reproduction tout au long de la vie des souris, tels qu'une sénescence prématurée des ovaires et une hyperplasie mammaire.

C. Exposition Environnementale

Etudes d'imprégnation humaine :

➤ Risque cumulatif chez les enfants et adolescents

Søeborg T, Frederiksen H, Andersson AM. **Cumulative risk assessment of phthalate exposure of Danish children and adolescents using the hazard index approach**. *Int J Androl*. 2012 Feb 9. [Epub ahead of print] *Department of Growth and Reproduction, Section 5064, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark*.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22320716>

En bref :

Les auteurs ont évalué les risques cumulatifs de l'exposition aux phtalates chez 129 enfants et adolescents danois. Ils ont utilisé des données de biosurveillance ainsi que l'apport journalier estimé pour quatre phtalates. En se basant sur la DJA de l'EFSA, 12 enfants dépassaient le quotient de danger pour la somme de DBP et de DIBP ; un enfant dépassait le quotient de danger pour le DEHP. Dix-neuf enfants dépassaient l'indice de risque cumulé pour 3 phtalates. Enfin, un enfant dépassait à la fois le quotient de danger pour le DEHP et l'indice de risque cumulé pour 4 phtalates. En utilisant l'approche du niveau acceptable de l'EFSA (DJA), plus restrictive, c'est la somme de DBP et DIBP qui est associée au risque le plus élevé alors qu'avec la dose de référence pour l'anti-androgénicité déterminée par Kortenkamp et Faust, c'est le DEHP qui présente le risque le plus élevé.

Contamination environnementale :

➤ Substitution - biberons

Simoneau C, Van den Eede L, Valzacchi S. **Identification and quantification of the migration of chemicals from plastic baby bottles used as substitutes for polycarbonate.** Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2012 Mar. *European Commission, Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection, Unit Chemical Assessment and Testing*, T.P. 260, Ispra Va I-21027, Italy.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22257226>

En bref :

Les auteurs ont réalisé des tests de migration sur 277 biberons composés de substituts au polycarbonate (PC) et issus de 26 pays de l'UE, du Canada, de Suisse et des USA. Parmi les matériaux utilisés, on trouve divers plastiques tels que le polyamide (PA), le polyéthylsulfone (PES), le polypropylène (PP), le silicone et, aux USA, un co-polyester dont le nom commercial est Tritan™. Les résultats montrent que les biberons faits de PP et de silicone avaient un plus grand nombre de substances (des alcanes, des dérivés du benzène, des plastifiants et des antioxydants) présentes dans les solutions de migration et en plus grande quantité. Certaines substances ne figuraient pas sur la liste Communautaire des substances autorisées (DIPN ; le 2,4-di-tert-butyle-phényle). Le bisphénol A (BPA) a été détecté et quantifié dans les biberons en PA mais limité à une seule marque et à un modèle spécifique (mais labellisée « sans BPA »). Les tests réalisés avec les biberons en silicone montrent la présence de composants utilisés pour les encres (benzophénone, diisopropyle, naphthalène - DIPN) dans les solutions de migration, vraisemblablement liée aux feuillets d'instruction dans les biberons, mais aussi de phtalates (DiBP, DBP et DEHP).

➤ Eau de source

Bono-Blay F, Guart A, de la Fuente B, Pedemonte M, Pastor MC, Borrell A, Lacorte S. **Survey of phthalates, alkylphenols, bisphenol A and herbicides in Spanish source waters intended for bottling.** Environ Sci Pollut Res Int. 2012 Mar 16. [Epub ahead of print] *Department of Environmental Chemistry, Barcelona, Spain.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421799>

En bref :

Les auteurs ont évalué la présence de phtalates, alkylphénols, triazines, chloroacétamides et bisphénol A dans 131 sources d'eau espagnoles destinées à être mises en bouteilles. Les résultats montrent, entre autres, que le BPA, des herbicides du groupe des triazines, des alkylphénols et deux phtalates ont été détectés à très faibles concentrations et seulement dans quelques échantillons. Les auteurs concluent que les eaux de source destinées à la consommation en bouteille sont de bonne qualité en Espagne.

➤ Pollution marine

de Los Ríos A, Juanes JA, Ortiz-Zarragoitia M, López de Alda M, Barceló D, Cajaraville MP. **Assessment of the effects of a marine urban outfall discharge on caged mussels using chemical and biomarker analysis.** Mar Pollut Bull. 2012 Mar;64(3):563-73. Epub 2012 Jan 31. *Laboratory of Cell Biology and Histology, Science and Technology Faculty, University of the Basque Country, Sarriena z/g, 48940 Leioa, Basque Country, Spain.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22296624>

En bref :

La contamination environnementale de la zone où se trouve le déversoir marin du système d'assainissement de Santander en Espagne a été étudiée. Des moules y ont donc été placées pendant un à trois mois. Le BPA, les alkylphénols, les métaux, les phtalates ont notamment été recherchés ainsi que des biomarqueurs de stress et de perturbation endocrinienne. Les résultats n'ont pas montré de différence notable entre le site traité et les moules témoins, sauf pour le 4-tert-octylphénol dont les taux étaient plus élevés sur le site du déversoir.

➤ **Produits alimentaires frelatés**

Wu MT, Wu CF, Wu JR, Chen BH, Chen EK, Chao MC, Liu CK, Ho CK. **The public health threat of phthalate-tainted foodstuffs in Taiwan: The policies the government implemented and the lessons we learned.** Environ Int. 2012 Feb 21. [Epub ahead of print] *Department of Public Health, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan; Department of Family Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22361240>

En bref :

Cet article fait état des incidents graves qui sont survenus à Taiwan entre les mois d'avril et juillet 2011 où des industriels ont délibérément ajouté des phtalates (DEHP et DINP) à certaines denrées alimentaires en tant qu'émulsifiants de substitution. Cinq catégories d'aliments ont principalement été touchées : les boissons pour sportifs, les jus de fruits, les boissons au thé, les confitures ainsi que des compléments alimentaires. Les auteurs décrivent les événements (gestion de la crise par le gouvernement).

➤ **Médicaments et compléments alimentaires**

Tillett T. **Mining Label Data: Assessing the Presence of ortho-Phthalates in Pharmaceuticals and Dietary Supplements.** Environ Health Perspect. 2012 Mar;120(3):a123. *Tanya Tillett, MA, of Durham, NC, is a staff writer/editor for EHP. She has been on the EHP staff since 2000 and has represented the journal at national and international conferences.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22381148>

En bref :

Les auteurs ont cherché à déterminer l'étendue et la portée de l'utilisation des ortho-phtalates comme excipients dans les produits pharmaceutiques et dans les compléments alimentaires commercialisés aux USA depuis 1995. 100 produits ont été identifiés, y compris 50 médicaments vendus sur ordonnance, 40 produits pharmaceutiques en vente libre et 26 compléments alimentaires. La plupart d'entre eux contenaient du DEP, 9 contenaient du DBP et 1 contenait du DEP et du DBP.

➤ **Produits de consommation**

Dodson RE, Nishioka M, Standley LJ, Perovich LJ, Brody JG, Rudel RA. **Endocrine Disruptors and Asthma-Associated Chemicals in Consumer Products.** Environ Health Perspect. 2012 Mar 8. [Epub ahead of print] *Silent Spring Institute.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22398195>

En bref :

Les auteurs ont sélectionné 213 produits commerciaux représentant 50 types de produits (cosmétiques, produits d'entretien, écrans solaires etc.) afin d'y quantifier la présence de perturbateurs endocriniens et de substances chimiques liées à l'asthme. 55 composés ont été détectés parmi lesquels le DEHP (phtalate) dans les produits en vinyle. Dans les autres produits, ce sont les fragrances des produits parfumés, les purificateurs d'air, les écrans-solaires et les feuilles pour sèche-linge qui avaient les concentrations de composés chimiques les plus élevés et en plus grand nombre. Nombreuses étaient les substances chimiques détectées non indiquées sur les étiquettes.

➤ **Jouets**

Abe Y, Yamaguchi M, Mutsuga M, Hirahara Y, Kawamura Y. [Survey of plasticizers in polyvinyl chloride toys]. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*. 2012;53(1):19-27.[Article in Japanese] *National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan*.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22450665>

En bref :

Les auteurs ont analysé 101 prélèvements de jouets en PVC en vente sur le marché japonais. Du DEHP, du DINP, du DIBP, du DBP, et du BBP ont été trouvés dans certains jouets. Des plastifiants de substitution aux phtalates ont aussi été détectés : 2,2,4-Tributyle-1,3-pentanediol diisobutylate, O-acétylcitrate de tributyle, adipates et diacétyl lauroyle glycérol. Les résultats de l'analyse structurale ont confirmé la présence de di(2-ethylhexyl)terephthalate, citrate de tributyle, et autres qui n'avaient pas encore été signalés au Japon. Pour conclure, il semble que le nombre de nouveaux plastifiants remplaçant les phtalates soit en augmentation.

D. METABOLISME-BIOMONITORING

➤ **Biotransformation des métabolites de phtalates**

Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. **Urinary phthalate metabolites and their biotransformation products: predictors and temporal variability among men and women**. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2012 Feb 22. [Epub ahead of print] *Department of Environmental Health Sciences, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA*.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22354176>

En bref :

Les auteurs ont évalué, entre autres, la variabilité inter- et intra- individuelle ainsi que les facteurs prédictifs des concentrations urinaires en métabolites de phtalates libres et totaux, ainsi que le pourcentage des métabolites de phtalates libres chez 112 hommes et 157 femmes. Les auteurs ont trouvé que le pourcentage des métabolites de phtalates présents sous leur forme libre était moins stable dans le temps que la concentration totale en métabolites. Ils en déduisent que ce n'est pas un bon indicateur de susceptibilité métabolique et remettent en cause l'intérêt des mesures de concentration en métabolites libres en plus de la concentration totale dans les études de grande envergure. Inversement, la proportion des métabolites de DEHP (MEHP) était davantage stable dans le temps chez les individus et pourrait être un bon indicateur de susceptibilité.

➤ **Fluide amniotique**

Jensen MS, Nørgaard-Pedersen B, Toft G, Hougaard DM, Bonde JP, Cohen A, Thulstrup AM, Ivell R, Anand-Ivell R, Lindh CH, Jönsson BA. **Phthalates and Perfluorooctanesulfonic Acid in Human Amniotic Fluid: Temporal Trends and Timing of Amniocentesis in Pregnancy.** *Environ Health Perspect.* 2012 Mar 7. [Epub ahead of print] *Aarhus University Hospital.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22398305>

En bref :

Les auteurs ont étudié 300 échantillons de fluide amniotique provenant de la biobanque danoise de tests de dépistage couvrant une période allant de 1980 à 1996. Ont été détectés : du MECP (0,27 ng/ml), un métabolite du DEHP, du 7carboxy-MMeHP (0,07 ng/ml), un métabolite du DINP, et du PFOS (1,1 ng/ml). Une année civile supplémentaire était associée à une diminution de l'exposition au DEHP de 3,5% alors que l'exposition au DINP augmentait de 7,1%. Les niveaux de polluants environnementaux étaient plus élevés avec l'avancée en âge gestationnel et donc lors des amniocentèses plus tardives (12^{ème} à 22^{ème} semaines).

E. REVUE GÉNÉRALE SUR LES PHTALATES

➤ **Biomonitoring en Israël**

Berman T, Amitai Y, Almog S, Richter ED. **Human biomonitoring in Israel: Past, present, future.** *Int J Hyg Environ Health.* 2012 Feb;215(2):138-41. Epub 2012 Jan 2. *Public Health Services, Israel Ministry of Health, King David Street 20, Jerusalem, Israel.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22218107>

En bref :

Cet article fait le point sur les études de biosurveillance menées en Israël. Les auteurs rapportent qu'une étude menée à Jérusalem chez des femmes enceintes a montré une exposition généralisée aux phtalates, aux pesticides organophosphates et au carbamate bendiocarbe (pesticide). Le ministère de la santé israélien vient de commencer la première étude de biosurveillance nationale (National Biomonitoring Study) afin de mesurer l'exposition de la population israélienne adulte au BPA, phtalates, organophosphates et autres PE. Ces études devraient se développer en collaboration avec d'autres pays afin de d'évaluer la politique de santé environnementale.

➤ **Obésité**

Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR, Gallo MA. **Role of Environmental Chemicals in Diabetes and Obesity: A National Toxicology Program Workshop Report.** *Environ Health Perspect.* 2012 Feb 1. [Epub ahead of print] NIEHS.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22296744>

En bref :

Un atelier organisé en janvier 2011 par une division du « National Toxicology Program » a passé en revue la littérature scientifique s'intéressant aux substances chimiques présentes dans l'environnement (arsenic, POP, tabagisme maternel, organoétains, phtalates, BPA, pesticides) et les facteurs contribuant à l'épidémie de diabète et d'obésité. Le groupe de travail a identifié des liens entre l'exposition à plusieurs substances

chimiques et le diabète de type 2. Ils ont également trouvé des éléments probants montrant que ces substances pourraient augmenter le risque d'obésité en modifiant la différenciation des adipocytes ou en altérant le développement des circuits neuronaux qui régulent le comportement alimentaire.

García-Mayor RV, Larrañaga Vidal A, Docet Caamaño MF, Lafuente Giménez A. **Endocrine disruptors and obesity: obesogens.** *Endocrinol Nutr.* 2012 Jan 31. [Epub ahead of print] *Unidad de Investigación Compartida «Obesógenos» Sergas, Servicio de Endocrinología, Diabetes, Nutrición y Metabolismo, Universidad de Vigo, Vigo, España.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22300604>

En bref :

Cette revue de la littérature scientifique porte sur les substances chimiques polluantes qui pourraient agir comme obésogènes, à savoir le DES, la génistéine, le bisphénol A, les organoétains et les phtalates. Les trois premiers groupes agissent sur les récepteurs des oestrogènes alors que les organoétains et les phtalates activent la PPAR γ . Les auteurs ont conclu qu'il existe des preuves de l'effet obésogène de ces substances sur les tissus ainsi que chez l'animal, mais que peu de données sont disponibles chez l'humain.

➤ Maladies cardiovasculaires

Lind L, Monica Lind P. **Can Persistent Organic Pollutants And Plastic-Associated Chemicals Cause Cardiovascular Disease?** *J Intern Med.* 2012 Feb 28. [Epub ahead of print] *Dept of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden Occupational and Environmental Medicine, Uppsala University, Uppsala, Sweden.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22372998>

En bref :

Cette revue de la littérature scientifique rapporte qu'une association entre les polluants organiques persistants (POP) et les facteurs de risques cardiovasculaires et maladies cardiovasculaires (MCV) a été signalée chez l'humain. Cette même association commence à émerger avec les substances chimiques associées aux plastiques (BPA et phtalates). Les auteurs estiment que des études prospectives basées sur la population sont néanmoins nécessaires. Des études longitudinales et expérimentales devraient être menées pour examiner les effets de l'exposition aux POP et aux plastifiants.

➤ Cancer

Meeks JJ, Sheinfeld J, Eggener SE. **Environmental toxicology of testicular cancer.** *Urol Oncol.* 2012 Mar;30(2):212-5. *Division of Urology, Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY 10065, USA.*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22385991>

En bref :

Cette revue de la littérature scientifique conclut que les toxiques environnementaux (organochlorés, biphényles polychlorés, chlorures de polyvinyle, phtalates, marijuana et tabac) pourraient jouer un rôle important mais indéterminé dans le développement des tumeurs des cellules germinales testiculaires.

➤ **Autisme**

de Cock M, Maas YG, van de Bor M. **Does perinatal exposure to endocrine disruptors induce autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders?** Review. *Acta Paediatr.* 2012 Mar 28. [Epub ahead of print] *Department of Health and Life Sciences, VU University, Amsterdam, The Netherlands.*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22458970>

En bref :

Cette revue de la littérature scientifique portant sur 21 publications conclut que l'exposition périnatale aux perturbateurs endocriniens (phtalates, BPA, pesticides, COV, PCB etc.) semble être associée à la survenue de troubles du spectre autistique et du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), possiblement liés à une perturbation du fonctionnement des hormones thyroïdiennes et à un mécanisme de l'acide gamma-aminobutyrique.

F. MÉTHODOLOGIE

➤ **Concept de l'addition des concentrations**

Christen V, Crettaz P, Oberli-Schrämml A, Fent K. **Antiandrogenic activity of phthalate mixtures: Validity of concentration addition.** *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012 Mar 1;259(2):169-76. Epub 2012 Jan 8. *University of Applied Sciences Northwestern Switzerland, School of Life Sciences, Gründenstrasse 40, CH-4132 Muttenz, Switzerland.*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22245847>

En bref :

Les résultats de cette étude montrent que le principe de l'addition des concentrations est un concept approprié pour prendre en compte les effets anti-androgéniques des phtalates et du bisphénol A. Cette étude souligne qu'une évaluation des risques des phtalates devrait prendre en compte les effets cocktail en appliquant le principe de l'addition des concentrations.