

BULLETIN DE VEILLE SCIENTIFIQUE

EN SECURITE SANITAIRE DE L'ENVIRONNEMENT* ET DU TRAVAIL

Période : octobre 2007 à février 2008

* « L'environnement étant ici considéré comme l'ensembles des agents – d'ordre physique, chimique ou microbiologique – auxquels l'homme est exposé directement ou indirectement au travers de ses milieux de vie, compte non tenu des facteurs liés aux comportements individuels ».

Thématique de la veille

Biomonitoring des perturbateurs endocriniens

Titre de la note d'actualité scientifique

Les phtalates : une exposition ubiquitaire et des modalités spécifiques pour certains groupes de population.

Responsable scientifique de la veille

Nom, prénom	MOSQUERON Luc	Organisme	INERIS
Appartenance (laboratoire, Unité, etc...)	Direction des Risques Chroniques, Unité Evaluation des Risques Sanitaires	Ville	60 550 Verneuil-en-Halatte

Rédacteurs participant à la thématique

Mosqueron Luc

Mots clés : phtalates ; homme ; biomonitoring ; urines ; exposition

La famille des phtalates regroupe plusieurs composés (BBzP¹, DBP², DEHP³, DEP⁴, DMP⁵, DOP⁶...) qui entrent dans la composition de nombreux articles à base de PVC comme les emballages plastiques, dans celle de certains produits d'hygiène corporelle (cosmétiques, parfums...), et dans celle de matériaux à usage médical (transfusion, dialyse...), voire de certains médicaments.

Les phtalates peuvent migrer à partir des produits qui les renferment (emballages alimentaires par exemple) et conduire à une exposition humaine via l'ingestion, l'inhalation ou par contact cutané. Plusieurs études ont ainsi montré leur présence dans divers produits alimentaires ou dans l'air et/ou les poussières domestiques. Parmi les populations américaines et allemandes, il a été observé une exposition quasi ubiquitaire, avec la présence dans les urines d'adultes ou d'enfants de plusieurs métabolites de phtalates (métabolites primaires –monoesters- ou secondaires –dérivés oxydés- pour certains phtalates). Rapidement métabolisés (en quelques heures ou quelques jours), les phtalates n'ont pas tendance à s'accumuler dans l'organisme humain mais ils peuvent franchir la barrière placentaire chez les animaux et chez l'homme.

Il apparaît aujourd'hui clairement que certains phtalates, en particulier le DEHP et le DBP, agissent comme des perturbateurs endocriniens chez les animaux (propriétés anti-androgéniques du DEHP et du DBP). Chez l'homme, en revanche, les effets des phtalates sur le système endocrinien sont nettement moins consensuels ; sont notamment suspectés des effets sur la reproduction et le développement (atrophie ou malformation testiculaire), ainsi que de possibles effets antagonistes sur la fonction thyroïdienne. Ces perturbations endocriniennes seraient principalement dues aux métabolites et non aux composés mères.

Influence de la consommation de produits alimentaires sous emballage plastifié réchauffés par micro-ondes

Une étude taiwanaise, réalisée sur un échantillon de 60 adultes (**Chen et al.**), a montré la présence de MMP⁷, MBP⁸ et MEHP⁹ dans les urines de plus de 90 % des sujets. Les auteurs ont ensuite estimé les apports journaliers en phtalates. Selon leur estimation, la Dose Journalière Tolérable fixée par l'Union Européenne pour le DEHP (TDI = 37 µg/kg.j) serait dépassée chez 37 % des sujets, et la dose de référence de l'US-EPA (RfD = 20 µg/kg.j) serait dépassée pour 85 % des individus. Ces résultats indiquent que l'exposition au DEHP des taiwanais est plus forte que celle rapportée par ailleurs chez les allemands ou les américains par exemple. Selon les auteurs, la forte charge corporelle des taiwanais reflèterait la consommation massive de produits alimentaires conservés dans des emballages plastiques et chauffés au micro-ondes, le chauffage au micro-ondes favorisant le relargage de DEHP à partir des emballages. Alors qu'aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration a fixé depuis la fin des années 90 une teneur limite de 3 % de DEHP dans les matériaux utilisés pour la conservation des aliments, il n'existe pas de réglementation de ce type à Taiwan ; c'est pourquoi, au regard de leurs résultats, les auteurs préconisent la mise en place d'une réglementation du PVC pour les préparations alimentaires, en particulier pour le DEHP.

Commentaire :

Cette étude confirme que l'ingestion reste une voie d'exposition prédominante chez les adultes, mais elle suggère également que le mode de vie et d'alimentation des citadins, en particulier la consommation d'aliments contenus dans des emballages plastifiés et réchauffés au micro-ondes, peut influencer le niveau d'exposition de la population.

Exposition cutanée : une modalité d'exposition importante chez les très jeunes enfants

Si certaines études ont montré que les teneurs en métabolites de phtalates dans les urines des enfants sont plus élevées que chez les adultes, l'exposition des très jeunes enfants reste assez mal caractérisée. Parmi les sources d'exposition potentielles chez les enfants, l'utilisation de produits de soins corporels est parfois suspectée mais peu de travaux ont réellement permis d'estimer son influence. C'est pourquoi, une étude américaine récente (**Sathyanarayana et al.**) a cherché à explorer la relation entre les teneurs en métabolites urinaires chez de jeunes enfants (163 enfants d'âge moyen compris entre 9 et 16 mois) et l'application de produits de soins cutanés dans les 24 heures précédant le recueil de leurs urines. Parmi les 9 métabolites recherchés, on observe la présence d'au moins l'un d'entre-eux chez l'ensemble des enfants ; chez plus de 80 % des enfants, on observe la présence de 7 métabolites, les plus fréquemment détectés étant le MEP et le MBP. Les résultats indiquent que l'exposition aux phtalates augmente lorsque les parents appliquent à leurs enfants des lotions (MMP et MEP¹⁰), des poudres (MBP) ou des shampoings (MMP) ; la relation la plus forte est retrouvée chez les très jeunes enfants (< 8 mois).

Commentaire :

Ces résultats indiquent, pour certains phtalates, qu'une exposition cutanée par application de produits d'hygiène peut être une voie d'exposition importante chez les très jeunes enfants, confirmant que les modalités d'exposition aux phtalates chez les enfants peuvent différer de celles des adultes. Ainsi, des modalités d'exposition particulières aux enfants comme par exemple l'ingestion de poussières domestiques ou le portage à la bouche de produits plastifiés pourraient expliquer les différences adultes/enfants fréquemment décrites par ailleurs. Rappelons à ce propos que 6 phtalates ont été interdits dans les jouets pour enfants par l'Union Européenne en 2006.

Modification de l'activité thyroïdienne chez la femme enceinte

Une équipe de recherche taiwanaise (**Huang et al.**) a étudié chez 76 femmes enceintes la relation entre leur exposition aux phtalates et leur activité thyroïdienne, en dosant simultanément durant le second trimestre de leur grossesse des métabolites urinaires (MBP, MBzP¹¹, MEP, MEHP, MMP) et les teneurs sanguines en hormones thyroïdiennes (TSH¹², T3¹³, T4¹⁴). Après ajustement sur l'âge, l'indice de masse corporelle et la période de grossesse, les résultats indiquent une corrélation inverse modérée, mais significative, entre les teneurs en MBP dans les urines et les teneurs en thyroxine ; ils suggèrent que l'exposition au di-n-butyl phtalate peut modifier l'activité thyroïdienne chez les femmes enceintes.

Commentaire :

Malgré un échantillon de taille limitée, cette étude met en évidence pour la première fois une association significative entre l'exposition aux phtalates et une modification de l'homéostasie thyroïdienne chez les femmes durant leur grossesse. Même si les mécanismes d'action biologiques mis en jeu restent mal compris, les effets de certains phtalates sur l'équilibre thyroïdien chez la femme enceinte méritent d'être plus largement étudiés.

Conclusion générale

La littérature scientifique sur les phtalates est de plus en plus riche, tant d'un point de vue toxicologique que de connaissance des expositions (Heudorf et al. 2007) ; les progrès analytiques et l'évolution de l'état de l'art en terme de devenir de ces composés dans l'organisme humain permettent aujourd'hui de mesurer de plus en plus précisément l'exposition aux phtalates (Silva et al., 2007). Si l'ingestion semble rester la voie d'exposition prédominante, en particulier chez les adultes (Chen et al., Fromme et al., 2007), les modalités d'exposition spécifiques chez les enfants (Sathyanarayana et al.) peuvent conduire à des niveaux d'exposition plus importants que chez les adultes ; par ailleurs, au regard des effets possibles que pourraient jouer certains phtalates (DEHP et DBP notamment) sur le système endocrinien chez l'homme, il est essentiel de mieux décrire et comprendre l'impact des expositions *in utero* (Huang et al., 2007) et durant la petite enfance (Sathyanarayana).

Lexique

- 1 BBzP : butyl-benzylphtalate
- 2 DBP : di-n-butylphtalate
- 3 DEHP : di-(2-ethylhexyl)phtalate
- 4 DEP : di-n-ethylphtalate
- 5 DMP : di-n-méthylphtalate
- 6 DOP : di-n-octylphtalate
- 7 MMP : mono méthyl phtalate (métabolite du DMP)
- 8 MBP : mono butyl phtalate (métabolite du DBP)
- 9 MEHP : mono-(2-ethylhexyl) phtalate (métabolite du DEHP)
- 10 MEP : mono ethyl phtalate (métabolite du DEP)
- 11 MBzP : mono benzyl phtalate (métabolite du BBzP)
- 12 TSH : thyroïde-stimulating-hormone
- 13 T3 : triiodothyronine
- 14 T4 := tétraiodothyronine ou thyroxine

Publications analysées

Chen ML, Chen JS, Tang CL et al. The internal exposure of Taiwanese to phthalate--an evidence of intensive use of plastic materials. *Environ. Int.* 2008 ; 34(1):79-85?
Huang PC, Kuo PL, Guo YL et al. Associations between urinary phthalate monoesters and thyroid hormones in pregnant women. *Hum. Reprod.* 2007 ; 22(10):2715-22.
Sathyanarayana S, Karr CJ, Lozano P et al. Baby care products: possible sources of infant phthalate exposure. *Pediatrics* 2008 ; 21(2):e260-e268.

Revue de la littérature

Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J. Phthalates: toxicology and exposure. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2007 ; 210(5):623-34.
Sathyanarayana S. Phthalates and children's health. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care.* 2008 ; 38(2):34-49.

Publications de Référence

Adibi JJ, Perera FP, Jedrychowski W et al. Prenatal exposures to phthalates among women in New York City and Krakow, Poland. *Environ. Health Perspect.* 2003 ; 111(14):1719-22.
Becker K, Seiwert M, Angerer J et al. DEHP metabolites in urine of children and DEHP in house dust. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2004 ; 207(5):409-17
Koch HM, Drexler H, Angerer J. Internal exposure of nursery-school children and their parents and teachers to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2004 ; 207(1):15-22.
Bornehag CG, Sundell J, Weschler CJ et al. The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested case-control study. *Environ. Health Perspect.* 2004 ; 112(14):1393-7.
Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Third national report on human exposure to environmental chemicals. Atlanta (Georgia) : National center for environmental health, Division of laboratory sciences. 2005 ; 468pp. (NCEH Pub. No. 05-0570)
Swan SH, Main KM, Liu F et al. Study for Future Families Research Team. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ. Health Perspect.* 2005 ; 113(8):1056-61. Erratum in: *Environ. Health Perspect.* 2005 ; 113(9):A583.
Wittassek M, Wiesmüller GA, Koch HM et al. Internal phthalate exposure over the last two decades--a retrospective human biomonitoring study. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2007 ; 210(3-4):319-33.

Publications non sélectionnées

Fromme H, Gruber L, Schlummer M et al. Intake of phthalates and di(2-ethylhexyl)adipate: results of the Integrated Exposure Assessment Survey based on duplicate diet samples and biomonitoring data. *Environ. Int.* 2007 ; 33(8):1012-20.

Silva MJ, Samandar E, Preau JL Jr et al. Quantification of 22 phthalate metabolites in human urine. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2007 ; 860(1):106-12.

Mots clés : phthalates ; human ; biomonitoring ; urines ; exposure