

Lien entre les concentrations en phtalates dans différents milieux biologiques chez les femmes enceintes ou allaitantes et l'exposition *in utero* ou du nourrisson

Période : septembre 2009 à décembre 2009

Céline BOUDET et Nathalie HAYAUD

Ineris – Direction des Risques Chroniques, Unité Impact Sanitaire et Expositions – Verneuil-en-Halatte

Mots clés : Biomarqueurs, Exposition, Homme, Lait, Phtalates, Urine

La famille des phtalates regroupe plusieurs congénères (DEHP⁽¹⁾, BBzP⁽²⁾, DnBP⁽³⁾, DEP⁽⁴⁾, DMP⁽⁵⁾...) qui entrent dans la composition de nombreux articles à base de PVC, de certains produits d'hygiène corporelle et de matériaux à usage médical, voire de certains médicaments. Leur présence est ubiquitaire dans l'environnement.

Les phtalates peuvent migrer à partir des produits qui les renferment et conduire à une exposition humaine *via* l'ingestion, l'inhalation ou par contact cutané.

Certains phtalates, connus comme des perturbateurs endocriniens chez les animaux, sont suspectés toxiques pour le développement et pour l'appareil reproducteur (atrophie ou malformation testiculaire) chez l'humain. Dans ce contexte, le fœtus et le nourrisson sont considérés comme une population présentant un risque particulièrement élevé du fait de leur exposition à des stades précoces de leur développement.

Les phtalates sont rapidement métabolisés par hydrolyse et par plusieurs réactions successives d'oxydation et sont principalement excrétés *via* l'urine. Plusieurs études ont évalué l'exposition aux phtalates de la population générale par la mesure de leurs métabolites urinaires : les métabolites primaires (monoesters) ou secondaires (dérivés oxydés) pour certains phtalates. Cependant, les données humaines sur l'exposition fœtale et celle des nouveau-nés sont peu nombreuses. Afin d'évaluer l'exposition de cette population vulnérable aux phtalates, quelques études récentes ont mesuré et analysé les concentrations de métabolites de phtalates dans des échantillons de différents milieux biologiques prélevés chez la femme enceinte ou la femme allaitante. La comparaison de ces résultats permet une meilleure connaissance et orientation des recherches sur les milieux biologiques capables de refléter l'exposition aux phtalates *in utero* ou chez les nouveau-nés.

Concentrations des métabolites de phtalates dans le lait, l'urine, la salive et le sérum de femmes allaitantes en Caroline du Nord (États-Unis)

Analyse

La connaissance sur l'exposition aux phtalates des femmes allaitantes est limitée. Une étude américaine récente de l'US-EPA (Hines *et al.*, 2009) a mesuré et comparé les concentrations en métabolites de phtalates (MCPP⁽⁶⁾, MECPP⁽⁷⁾, MEHHP⁽⁸⁾, MEOHP⁽⁹⁾, MBP⁽¹⁰⁾, MBzP⁽¹¹⁾, MEHP⁽¹²⁾, MEP⁽¹³⁾, MMP⁽¹⁴⁾, MiBP⁽¹⁵⁾) dans le lait, le sérum, la salive et les urines de 33 femmes durant leur lactation. L'objectif est d'évaluer la distribution des phtalates dans ces différents fluides corporels pendant l'allaitement afin de qualifier son impact potentiel sur l'exposition des nourrissons *via* la nutrition. Parmi les 10 métabolites recherchés, peu (moins de 10 % des échantillons) sont détectés dans le lait et la salive. Un seul métabolite (MECPP) est essentiellement retrouvé dans le sérum de 80 % des échantillons. La majorité

des métabolites (7 sur 10) est retrouvée dans presque tous les échantillons d'urine, avec une concentration particulièrement élevée en MEP. Un questionnaire réalisé en parallèle révèle une corrélation entre la teneur élevée de métabolites dans les urines et/ou le sérum et l'utilisation fréquente de vernis à ongle, ainsi qu'avec des niveaux plus importants de glucose, de triglycérides et d'immunoglobuline A. Les résultats indiquent ainsi que les métabolites secondaires de phtalates sont essentiellement détectés dans les urines. Ces concentrations urinaires reflètent donc l'exposition maternelle, mais ne sont pas représentatives ni prédictives des métabolites des autres fluides, en particulier le lait.

Commentaire

Parmi les milieux évalués, l'urine est un bon révélateur de l'exposition maternelle aux phtalates. Toutefois, il n'y a pas de corrélation entre des concentrations urinaires en métabolites secondaires plus ou moins importantes et des concentrations dans le lait, rarement détectées dans cette étude. Ainsi, même

chez les femmes pour lesquelles des concentrations en divers métabolites de phtalates ont été mesurées dans les urines, cette rare détection dans le lait prône en faveur de la continuité à promouvoir l'allaitement maternel.

Exposition pendant la période d'allaitement aux phtalates (Italie du sud)

Analyse

Cette étude récente (Latini *et al.*, 2009) s'est penchée sur l'exposition des femmes aux phtalates pendant l'allaitement. Réalisée dans le sud de l'Italie sur 62 femmes, elle a mesuré les métabolites (MnBP⁽¹⁶⁾, MiBP, MBzP, MEHP, 5OH-MEHP, 5oxo-MEHP, 5cx-MEPP⁽¹⁷⁾, 2cx-MMHP⁽¹⁸⁾, OH-MiNP⁽¹⁹⁾, oxo-MiNP, cx-MiNP) issus de 5 phtalates dans le lait maternel. Les résultats indiquent essentiellement la présence de métabolites primaires, et notamment de deux d'entre eux, le MiBP et le MEHP (issus du DiBP⁽²⁰⁾ et du DEHP), dans tous les échantillons. Malgré le fait que les métabolites secondaires soient généralement considérés comme les biomarqueurs d'exposition aux phtalates les plus fiables dans tous les milieux biologiques (car insensibles à une contamination externe), les données présentées dans cette étude suggèrent que ceux-ci, de part leur caractère hydrophile, seraient de moins bon biomarqueurs dans le lait que les métabolites primaires (monoesters). Cependant, une contamination externe par les phtalates n'a pu être complètement exclue. Enfin, la mise en perspective de ces résultats avec d'autres données publiées, confirme que le lait maternel pourrait représenter une source d'exposition additionnelle potentielle aux phtalates pour les nourrissons. Les auteurs suggèrent un profil d'usage différent des butylphtalates en Europe, en comparaison aux États-Unis.

Commentaire

Cette étude complète les données se rapportant au potentiel d'exposition par le lait maternel du nourrisson, sur une nouvelle zone géographique (l'Italie) et apporte des orientations différentes par rapport à l'étude américaine précédente. Ces deux études conduites chez la femme allaitante mettent en évidence la difficulté à utiliser le lait maternel comme milieu pertinent et significatif de l'exposition du nourrisson en fonction des métabolites mesurés (primaires dans l'étude européenne, secondaires dans l'étude américaine), ainsi que la nécessité d'approfondir les connaissances sur le métabolisme des phtalates au niveau du lait. Elles montrent également l'importance de conduire des études dans différents pays du fait de l'impact des différents modes de vie.

Exposition fœtale aux phtalates

Analyse

Les données sur l'exposition fœtale humaine aux phtalates sont encore rares. Dans une étude pilote initiée par l'Agence Fédérale Allemande de l'Environnement (Wittassek *et al.*, 2009), 11 paires d'échantillons de liquide amniotique prélevé à terme et d'urine maternelle correspondante, ont été rassemblées afin de mesurer et comparer les concentrations en métabolites (MnBP, MiBP, MBzP, MEHP, 5OH-MEHP, 5oxo-MEHP, 5cx-MEPP, 2cx-MMHP, OH-MiNP, oxo-MiNP, cx-MiNP) issus de 5 phtalates. Les niveaux mesurés dans les échantillons de liquide amniotique sont nettement plus bas que ceux mesurés dans les échantillons d'urine. Pour la première fois, des métabolites secondaires sont détectés dans le liquide amniotique. Parmi eux, deux métabolites issus du DEHP présents dans tous les échantillons.

Ces dernières données suggèrent que plusieurs phtalates ou leurs métabolites peuvent traverser la barrière placentaire et atteindre le fœtus. Pour la plupart des métabolites analysés, on n'observe pas de corrélation significative entre les deux milieux biologiques (liquide amniotique et urine). Les résultats indiquent que les niveaux urinaires, plus élevés, demeurent plus adaptés pour évaluer une longue période d'exposition fœtale et maternelle que le liquide amniotique qui, lui, est continuellement renouvelé et de ce fait ne représente qu'une durée d'exposition courte.

Commentaire

Cette étude montre à nouveau que l'urine est un bon révélateur de l'exposition aux phtalates non seulement de la mère mais aussi du fœtus. Elle met également en évidence la difficulté à obtenir des données fiables sur les milieux biologiques, ici le liquide amniotique, contenant une activité enzymatique (estérases) - capable d'hydrolyser les diesters de phtalates en monoesters (métabolites primaires) - et où la contamination ne peut être exclue. Elle montre la nécessité d'approfondir les connaissances sur le métabolisme fœtal des phtalates afin d'évaluer l'exposition *in utero* et les conséquences sur le développement reproducteur du fœtus.

Remarque: une autre étude (Yan *et al.*, 2009) du même type réalisée sur le sérum et l'urine maternels, ainsi que sur le sérum du cordon (prélevés au terme de la grossesse) confirme l'exposition fœtale aux phtalates et par la même occasion le passage de la barrière placentaire. L'urine est là aussi considérée comme le milieu biologique le plus fiable pour détecter l'exposition aux phtalates de la mère et de l'enfant à venir.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ces études récentes ont permis de démontrer que les concentrations en métabolites de phtalates mesurées dans l'urine maternelle demeurent à l'heure actuelle les meilleurs biomarqueurs disponibles pour l'évaluation de l'exposition du fœtus et de la mère. Toutefois, les concentrations urinaires ne sont pas prédictives des concentrations dans le lait maternel et donc de l'exposition du nourrisson par cette voie. Quant aux concentrations mesurées dans le lait, elles sont très variables selon que l'on s'intéresse aux métabolites primaires ou secondaires, sachant que les usages et mode de vie semblent expliquer une part importante de la variabilité. En l'état actuel des connaissances, ces résultats ne semblent toutefois pas remettre en cause les bénéfices de l'allaitement.

Un approfondissement de la recherche sur le métabolisme des phtalates permettrait une meilleure évaluation de l'exposition fœtale puis post-natale du nourrisson (*via* l'ingestion de lait maternel) et des conséquences possibles sur leur développement.

Lexique

- (1) DEHP: Di-(2-ethylhexyl)phtalate.
- (2) BBzP: Butyl-benzylphtalate.
- (3) DnBP: Di-n-butylphtalate.
- (4) DEP: Di-n-ethylphtalate.
- (5) DMP: Di-n-methylphtalate.
- (6) MCPP: Mono (3-carboxypropyl) phtalate.
- (7) MECPP: Mono (2-ethyl-5-carboxypentyl) phtalate.
- (8) MEHHP: Mono (2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phtalate.
- (9) MEOHP: Mono (2-ethyl-5-oxohexyl) phtalate.
- (10) MBP: Mono butyl phtalate (métabolite du DnBP).
- (11) MBzP: Mono benzyl phtalate (métabolite du BBzP).
- (12) MEHP: Mono (2-ethylhexyl) phtalate (métabolite du DEHP).
- (13) MEP: Mono ethyl phtalate (métabolite du DEP).
- (14) MMP: Mono-methyl phtalate (métabolite du DMP).
- (15) MiBP: Mono-isobutyl phtalate.
- (16) MnBP: Mono-n-butyl phtalate.
- (17) MEPP: Mono ethylpentyl phtalate.
- (18) MMHP: Mono-methylhexyl phtalate.
- (19) MiNP: Mono-isononyl phtalate.
- (20) DiBP: Di-iso-butylphtalate.

Publications analysées

Hines EP, Calafat AM, Silva MJ *et al.* Concentrations of phtalate metabolites in milk, urine, saliva, and Serum of lactating North Carolina women. *Environ. Health Perspect.* 2009; 117(1):86-92.

Latini G, Wittassek M, Del Vecchio *et al.* Lactational exposure to phtalates in Southern Italy. *Environ. Int.* 2009; 35(2):236-9.

Wittassek M, Angerer J, Kolossa-Gehring M *et al.* Fetal exposure to phtalates--a pilot study. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2009; 212(5):492-8.

Publications de référence

Adibi JJ, Whyatt RM, Williams PL *et al.* Characterization of phtalate exposure among pregnant women assessed by repeat air and urine samples. *Environ. Health Perspect.* 2008; 116(4):467-73.

Center for Disease Control and Prevention (CDC). Third national report on human exposure to environment chemicals. National Center for Environmental Health. Division of Laboratory Sciences. Atlanta, Georgia. 2005; NCEH Pub. No.05-0570.

Foster PM. Disruption of reproductive development in male rat offspring following *in utero* exposure of phtalate esters. *Int. J. Androl.* 2006; 29:140-47 discussion 181-5.

Koch HM, Preuss R, Angerer J. Di(2-ethylhexyl)phtalate (DEHP): human metabolism and internal exposure-- an update and latest results. *Int. J. Androl.* 2006; 29(1):155-65.

Silva MJ, Samandar E, Preau JL *et al.* Urinary oxidative metabolites of di(2-ethylhexyl) phtalate in humans. *Toxicology.* 2006; 219(1-3):22-32.

Swan SH, Main KM, Liu F *et al.* Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phtalate exposure. *Environ. Health Perspect.* 2005; 113(8):1056-61.

Wittassek M, Wiesmüller GA, Koch HM *et al.* Internal phtalate exposure over the last two decades--a retrospective human biomonitoring study. *Int. J Hyg Environ Health.* 2007; 210(3-4):319-33.

Revue de la littérature

Koch HM, Calafat AM. Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2009; 364(1526):2063-78.

Meeker JD, Sathyanarayana S, Swan SH. Phtalates and other additives in plastics: human exposure and associated health outcomes. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 2009; 364(1526):2097-113.

Samandar E, Silva MJ, Reidy JA *et al.* Temporal stability of eight phtalate metabolites and their glucuronide conjugates in human urine. *Environ. Res.* 2009; 109(5):641-6.

Publications non sélectionnées

Yan X, Calafat A, Lashley S *et al.* Phtalates Biomarker Identification and Exposure Estimates in a Population of Pregnant Women. *Hum. Ecol. Risk Assess.* 2009; 15(3):565-78.

Etude présentant des données redondantes aux 3 articles présentés ci-dessus. Mais quelques informations complémentaires s'y référant ont été rajoutées en remarque du commentaire de Wittassek et al. (2009).

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Biomonitoring, Human, Milk, Phtalates, Urine.