

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة سعيدة - د. مولاي الطاهر
Université de Saida - Dr. MOULAY Tahar



N° d'Ordre

كلية العلوم
Faculté des Sciences
قسم البيولوجيا
Département de Biologie

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master
En Sciences biologiques
Spécialité : Biochimie Appliquée

La toxicité des phtalates

Présenté par :

- Melle : KASSOUAR Wassila

Soutenu le : 25/06/2023

Devant le jury composé de :

Président	Dr. ADLI Djallal Eddine Houari	MCA Université UMTS
Examineur	Dr. ZIANI Kaddour	MCA Université UMTS
Rapporteur	Pr. KAHLOULA Khaled	Pr Université UMTS

Année universitaire 2022/2023

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة سعيدة - د. مولاي الطاهر
Université de Saida - Dr. MOULAY Tahar



N° d'Ordre

كلية العلوم
Faculté des Sciences
قسم البيولوجيا
Département de Biologie

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master

En Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

La toxicité des phtalates

Présenté par :

- Melle : KASSOUAR Wassila

Soutenu le : 25/06/2023

Devant le jury composé de :

Président	Dr. ADLI Djallal Eddine Houari	MCA Université UMTS
Examineur	Dr. ZIANI Kaddour	MCA Université UMTS
Rapporteur	Pr. KAHLOULA Khaled	Pr Université UMTS

Dédicaces

Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.

Je dédie ce mémoire:

À ma chère mère Fatiha

Si Dieu a mis le paradis sous les pieds des mères, ce n'est pas pour rien.

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

À mon très cher père Mourad

Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es. Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation. Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

À mes chères sœurs Amani et Maria

Pour leur dévouement, leur compréhension et leur grande tendresse, qui en plus de m'avoir encouragé tout le long de mes études, m'ont consacré beaucoup de temps et disponibilité, et qui par leur soutien, leurs conseils et leur amour, m'ont permis d'arriver jusqu'à ici car elles ont toujours cru en moi. Merci d'avoir toujours soutenu et merci pour tous les bons moments passé ensemble. Le bonheur c'est d'avoir des sœurs sur laquelle on peut compter.

Que Dieu vous apporte le bonheur, vous aide à réaliser tous vos vœux et vous offre un avenir plein de succès.

À ma meilleure copine Amel BENTAHAR

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mes pensées, tu es pour moi une sœur sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

À tous, je présente mes sincères remerciements et ma profonde gratitude.

Remerciements

Tout d'abord je tiens à remercier ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la santé, la volonté, le courage et la patience pour mener à terme et pourvoir réaliser ce travail de recherche.

En guise de reconnaissance, je tiens à remercier très sincèrement **Mr. KAHLOULA Khaled** professeur à l'Université de SAIDA, d'avoir accepté de m'encadrer et de diriger ce travail. Je tiens aussi à dire combien j'apprécie pour son encadrement de qualité, sa motivation professionnelle, ses précieux conseils et critiques constructives, ses corrections, son ouverture d'esprit, sa gentillesse, sa spontanéité et sa patience, ainsi pour le temps qu'il a consacré à la réalisation de ce travail. J'ai eu l'honneur et la chance de bénéficier de ses connaissances et compétences, de ses conseils et de son suivi tout au long de notre parcours académique. Je n'aurais pas tant réussi si je n'avais pas reçu tout ça. Je le remercie infiniment, et que Dieu lui protège.

J'adresse mes vifs et remerciements à **Dr. ADLI Djallal Eddine Houari**, enseignant à la faculté des sciences à l'Université de SAIDA, d'avoir accepté la présidence du jury, qu'il trouve ici l'expression de mon profond respect.

J'adresse aussi mes vifs remerciements à **Dr. ZIANI Kaddour**, enseignant à la faculté des sciences à l'Université De SAIDA, pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de juger ce travail, qu'il trouve ici l'expression de mon profond respect.

Liste des abréviations

ANSM: Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé.

ANSES: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

AMM: Autorisation de mise sur le marché.

ADN: Acide désoxy ribose nucléique.

BBP: Butyl benzyl phtalate.

BDP: Butyl decyl phthalate.

BBzP: Phtalate de benzyle et de n-butyle.

BzBP: Phtalate de benzylbutyle.

BCP: Butyle cyclohexyle phthalate.

C: Carbone.

CO₂: Dioxyde de carbone.

CH₃: Méthyle.

CAS: Chemical Abstracts Service.

CAP: Cellulose acetate phthalate.

HPLC: High performance liquid chromatography.

CG: Chromatographie en phase Gazeuse.

CGC: Capillary gas chromatography.

CAR: Constitutive activated receptor.

CIRC: Centre international de recherche sur le cancer.

CD: Cellules Dendritiques.

CMR: Cancérogène, Mutagène ou toxique pour la Reproduction.

CPSIA: Consumer Product Safety Improvement Act.

DEHP: Phtalate de bis(2-éthylhexyle).

- DiNP:** Phtalate de diisononyle.
- DEP:** Phtalate de diéthyle.
- DBP:** Phtalate de dibutyle.
- DMP:** Phtalate de diméthyle.
- DIBP:** Phtalate de diisobutyle.
- DNPP:** Di-n-pentyle phthalate.
- DnBP:** Phtalate de di-nbutyle.
- DIHpP:** Diisoheptyl phthalate.
- DCP:** Dicyclohexyl phthalate.
- DNOP:** Di (n-octyle).
- DUP:** Diundécyl phthalate.
- DIDP:** Phtalate de diisodécyle.
- DAP:** Phtalate de diallyle.
- DPP:** Di-n-propyle phthalate.
- DnHP:** Di-n-hexyle phthalate.
- DIHxP:** Diisohexyle phthalate.
- DIOP:** Phtalate de diisooctyle.
- DPHP:** Di (2-propylheptyl) phthalate.
- DTDP:** Phtalate de ditridécyle.
- DIUP:** Diisotridécyle phthalate.
- DEHP-d4:** Bis(2-ethylhexyl) Phthalate-d4.
- DnOP-d4:** Di-n-octyl Phthalate-d4.
- DM:** Dispositifs médicaux.
- DINCH:** Di(isononyl) cyclohexane-1,2-dicarboxylate.
- ECS:** Etat des connaissances scientifiques.
- EMA:** European medicine agency.

ECD: Electronic capture detection.

ECMO: Extra corporel membrane oxygénation.

EHESP: Ecole des hautes études en santé publique.

EPA: Environmental protection agency.

ECHA: European chemicals agency.

FID: Flame ionization detection.

FIV: Fécondation in vitro.

FIPAR: Fédération des industries de la parfumerie.

GPC: Gel partition chromatography.

H: Hydrogène.

H₂O: Monoxyde de dihydrogène.

HPMCP: Phtalate d'hypromellose.

HERMOSA: Health and environmental research on make-up of salinas adolescents – Californie.

INRS: Institut national de recherche et de sécurité.

INSERM: Institut national de la santé et de la recherche médicale.

IL-4: Interleukine 4.

INF- γ : Interferon gamma.

Th2: T helper 2.

IFN- α : Interferon alpha.

IFN β : Interferon beta.

K: Constante d'équilibre.

K_{oe}: Coefficient de partage octanol/eau.

K_{co}: Coefficients de sorption sur du carbone organique.

LMS: Limites de migration spécifique.

MEHP: Mono-(2- phtalate d'éthylhexyle).

MOD: Matières organiques dissoutes.

MBP: Phtalate de monobutyle.

MEP: Mono-éthylphtalate.

MBP: Phtalate de monobutyle.

MBzP: Mono-benzylphtalate.

MEHHP: Phtalate de mono-(2-éthyl-5-hydroxyhexyle).

MEOHP: Phtalate de mono-(2-éthyl-5-oxohexyl).

MECPP: Phtalate de mono-(2-éthyl-5-carboxypentyl).

MiBP: Phtalate de mono-isobutyle.

MCPP: Phtalate de mono-(3-carboxypropyl).

mBP-glu: Glucuronide de phtalate de monobutyle.

mBzP-glu: Glucuronide de phtalate de monobenzyle.

MEHP: Mono-2- ethylhexyl phthalate.

MCMHP: Mono-2-carboxymethyl phthalate.

MMP: Mono-methyl phthalate.

MbzP: Monobenzyl phthalate.

MBP minor: Mono-n-butyl phthalate.

MCPPn minor: Mono-3-carboxypropyl phthalate.

MiNP: Mono-iso-nonyl phthalate.

MiBP: Mono-isobutyl phthalate.

MS: Mass spectroscopy.

Nd: Non détecté.

Oxo: Atome d'oxygène doublement lié.

ODP: N-Octyl phtalate de ndécyle.

PVC: Chlorure de polyvinyle.

PVAP: Polyvinyl acetate phthalate.

PFE: Pressurized fluid extraction.

PPAR: Peroxisome proliferator activated receptor.

PXR: Pregnan X receptor.

PDP: Pre-dendretic plasmacytoid.

PE: Perturbateur endocrinien.

PCP: Phencyclidine.

REACH: Registration, evaluation and qutorisation of chemicals.

RCP: Réunion de concertation pluridisciplinaire.

ROHS: Restriction of hazardous substances.

RSD: Relative standard deviation.

SCENIHR: Scientific committee on emerging and newly identified health risks.

SPE: Solid phase extraction.

SPME: Solid-phase micro extraction.

ScE BRA: Scenario based risk assessment approach.

TR: Thyroid receptor.

TSCA: Toxic substances control act.

UV: Ultraviolet.

UE: Union européenne.

V₂O₅: Oxyde de vanadium.

VTR: Valeur toxique de référence.

Liste des tableaux

Tableau 1: classification des phtalates de faibles poids moléculaires.....	7
Tableau 2: classification des phtalates intermédiaires.....	7
Tableau 3: classification des phtalates de haut poids moléculaire.....	7
Tableau 4: classification des phtalates selon leur nomenclature en fonction des radicaux greffés aux fonctions carboxylates.....	8
Tableau 5: Principaux phtalates dans des produits de consommations.....	14
Tableau 6: Utilisation des phtalates.....	22
Tableau 7: les médicaments identifiés comme contenant un phtalate potentiellement toxique pour l'espèce humaine, en l'occurrence le DBP, en quantités supérieures à celles recommandées par l'Agence européenne.....	26
Tableau 8: Conditions de mise en œuvre des méthodes de dosages de phtalates.....	29
Tableau 9: Emissions industrielles de DIDP en Europe.....	33
Tableau 10: Emissions industrielles de DINP en Europe.....	33
Tableau 11: quelques concentrations alimentaires pour le BBP.....	41
Tableau 12: Teneurs en phtalates dans les aliments (ng/g PS) et dans les eaux de boissons (ng/L).....	45
Tableau 13: contribution de chaque couple milieu/voie d'exposition totale des adultes...	48
Tableau 14: contribution de chaque couple milieu/voie d'exposition totale des enfants...	48
Tableau 15: principales sources et voies d'exposition pour certains phtalates Pour l'heure, on considère que l'exposition par inhalation est due principalement aux poussières mais dans une proportion moindre que l'ingestion.....	50
Tableau 16: exposition journalière interne pour 8 phtalates en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ pour 5 groupes de consommateurs. Estimations basées sur un suivi ambiant et des scénarios de calcul pour l'ingestion d'aliments, d'air, d'eau de produits de consommations, de poussières intérieures,	

de succion de jouets, ... Pour l'heure, on considère que l'exposition par inhalation est due principalement aux poussières mais dans une proportion moindre que l'ingestion.....	50
Tableau 17: Phtalates, composés parents et leurs métabolites.....	56
Tableau 18: effets cancérogènes pour les six principaux phtalates.....	67
Tableau 19: Classification réglementaire (Règlement CLP 1272/2008).....	83
Tableau 20 : Liste des LMS définies dans le règlement (UE) N° 10/2011.....	85

Liste des figures

Figure 1: structure chimique de base des phtalates.....	6
Figure 2: structure chimique de l'acide phtalique.....	6
Figure 3: La structure chimique générale d'un diester de phtalate (chaînes alkyles désignées par R) en plus des structures chimiques des phtalates et des principaux métabolites du diester les plus couramment étudiés.....	10
Figure 4: structures chimiques des phtalates les plus couramment utilisés.....	11
Figure 5: structure chimique de l'anhydride phtalique.....	15
Figure 6: structure chimique de l'acide phtalique.....	15
Figure 7: la synthèse de L'anhydride phtalique et L'acide phtalique.....	16
Figure 8: la synthèse de L'anhydride phtalique à partir du chauffage et déshydratation de l'acide phtalique.....	17
Figure 9: Des plastifiants peuvent pénétrer dans la chaîne de production et de transformation du lait par contact direct entre le lait et des matières plastiques contenant des phtalates.....	24
Figure 10: Il faut s'assurer que les matériaux entrant en contact avec le lait et les produits laitiers sont certifiés sans phtalates par le fabricant ou le fournisseur.....	25
Figure 11: schéma qui représente nombreux compartiments environnementaux et les différents cheminements des phtalates.....	35
Figure 12: contribution des différents milieux à l'exposition totale Pour l'heure, on considère que l'exposition par inhalation est due principalement aux poussières mais dans une proportion moindre que l'ingestion.....	51
Figure 13: Représentation schématique générale des métabolisations primaire et secondaire des diester phtaliques à chaînes carbonées longues.....	57
Figure 14: Représentation schématique de la métabolisation primaire du Di-2-EthylHexyl-Phtalate.....	58
Figure 15: Organes cibles des phtalates chez l'être humain.....	60

Figure 16: Voie du métabolisme des phtalates dans le corps humain.....61

Figure 17: Effets in vitro des phtalates sur les cellules germinales fœtales mâles
humaines.....69

Résumé

La présente étude bibliographique cible à mettre en relief l'impact d'utilisation à large spectre de certains composés chimiques synthétiques dans notre quotidien connu sous le nom des phtalates. Ce sont des composés huileux solubles dans les graisses et dont la solubilité est inversement proportionnelle à la longueur de la chaîne carbonée greffée. La nature des groupes latéraux ester, qui peut être linéaire, ramifiée ou cyclique, détermine à la fois l'identité du phtalate et ses propriétés physiques et toxicologiques. Les plus utilisés sont le Di (2-éthylhexyle) (DEHP), le phtalate de dibutyle (DBP), le Butylbenzylphtalate (BBP).

Ils peuvent être ajoutés à de nombreux produits à usage général comme plastifiants des matières plastiques, telles que le polychlorure de vinyle (PVC), les jouets, les produits de soins personnels et domestiques, les cosmétiques pour voitures, divers solvants, adhésifs, colles, pesticides, emballage alimentaire, dispositifs médicaux, électronique, tubes et matériaux de construction.

La population mondiale est exposée à ces xénobiotiques à travers différentes sources. Leur introduction dans l'organisme humain, entraîne leur métabolisation rapide et leur toxicité est portée sur les différents systèmes en particulier le système reproducteur. Certains de ces composants sont considérés comme des perturbateurs du système endocrinien, par conséquent, présence d'effet tératogène et cela surtout sur la descendance.

Ces produits sont aussi considérés comme des polluants environnementaux ubiquitaires, plusieurs recherches d'écotoxicologie ont révélé leur effet néfaste sur les autres organismes vivants surtout au niveau aquatique.

Enfin, l'ensemble de ces effets dangereux pour la santé publique, à entrainer la prise de certaines mesure réglementaires d'une part, pour limiter voir interdire l'usage de ces produits dans les différents domaines et d'autre part, à encourager l'utilisation des substituant, afin de réduire l'exposition à la population mondiale surtout la jeune qui est plus vulnérable à la toxicité des phtalates.

Mots clés : phtalates, polychlorure de vinyle, di (2-éthylhexyle), reprotoxicité.

Abstract

This bibliography study aims to highlight the impact of broad-spectrum use of certain synthetic chemical compounds in our daily lives known as phthalates. They are oily compounds soluble in fats and whose solubility is inversely proportional to the length of the grafted carbon chain. The nature of the ester side groups, which can be linear, branched or cyclic, determines both the identity of the phthalate and its physical and toxicological properties. The most commonly used are Di (2-ethylhexyl) (DEHP), dibutyl phthalate (DBP), Butylbenzylphthalate (BBP). They can be added to many general purpose products as plasticizers of plastics, such as polyvinyl chloride (PVC), toys, personal and household care products, car cosmetics, various solvents, adhesives, glues, pesticides, food packaging, medical devices, electronics, tubes and building materials.

The world's population is exposed to these xenobiotics through different sources. Their introduction into the human organism leads to their rapid metabolism and their toxicity is carried on the different systems, in particular the reproductive system. Some of these components are considered endocrine disruptors, therefore, presence of teratogenic effect and this especially on the offspring.

These products are also considered ubiquitous environmental pollutants, several ecotoxicological studies have revealed their harmful effect on other living organisms, especially at the aquatic level.

Finally, all these dangerous effects for public health, to lead to the taking of certain regulatory measures on the one hand, to limit or prohibit the use of these products in the various fields and on the other hand, to encourage the use of substitutes, in order to reduce exposure to the world population, especially young people who are more vulnerable to phthalate toxicity.

Keywords: phthalates, polyvinyl chloride, di (2-ethylhexyl), reprotoxicity.

ملخص

تهدف هذه الدراسة الببليوغرافية إلى تسليط الضوء على تأثير الاستخدام واسع الطيف لبعض المركبات الكيميائية الاصطناعية في حياتنا اليومية المعروفة باسم الفثالات. وهي مركبات زيتية قابلة للذوبان في الدهون وتتناسب قابليتها للذوبان عكسياً مع طول سلسلة الكربون المطعمة. تحدد طبيعة المجموعات الجانبية للأستر ، والتي يمكن أن تكون خطية أو متفرعة أو دورية ، هوية الفثالات وخصائصها الفيزيائية والسمية. الأكثر استخداماً هي دي (2-إيثيل هكسيل) (DEHP) ، ثنائي بوتيل الفثالات (DBP) ، بوتيل بنزيل فثالات (BBP). يمكن إضافتها إلى العديد من المنتجات ذات الأغراض العامة كملدنات للبلاستيك ، مثل البولي فينيل كلوريد (PVC) ، ولعب الأطفال ، ومنتجات العناية الشخصية والمنزلية ، ومستحضرات التجميل للسيارات ، والمذيبات المختلفة ، والمواد اللاصقة ، والمواد اللاصقة ، والمبيدات الحشرية ، وتغليف المواد الغذائية ، والأجهزة الطبية ، والإلكترونيات ، والأنابيب ومواد البناء.

يتعرض سكان العالم لهذه الكائنات الحية من خلال مصادر مختلفة. يؤدي إدخالها في الكائن البشري إلى عملية التمثيل الغذائي السريع ويتم تنفيذ سميتها على الأنظمة المختلفة ، ولا سيما الجهاز التناسلي. تعتبر بعض هذه المكونات اضطرابات الغدد الصماء ، وبالتالي ، وجود تأثير ماسخ وهذا خاصة على النسل.

تعتبر هذه المنتجات أيضاً ملوثات بيئية في كل مكان، وقد كشفت العديد من الدراسات السمية البيئية عن تأثيرها الضار على الكائنات الحية الأخرى، خاصة على المستوى المائي.

أخيراً ، كل هذه الآثار الخطيرة على الصحة العامة ، تؤدي إلى اتخاذ بعض التدابير التنظيمية من ناحية ، للحد من أو حظر استخدام هذه المنتجات في مختلف المجالات ومن ناحية أخرى ، لتشجيع استخدام البدائل ، من أجل الحد من التعرض لسكان العالم ، وخاصة الشباب الذين هم أكثر عرضة لسمية الفثالات.

الكلمات المفتاحية: الفثالات ، كلوريد البولي فينيل ، دي(2-إيثيل هكسيل)، السمية التناسلية.

Table des matières

Introduction générale	1
Chapitre I: généralité sur les phtalates	4
1. Définition.....	5
2. Classification en fonction de la longueur de la chaîne carbonée.....	6
3. Les différentes phtalates.....	8
4. Les propriétés physico-chimiques des phtalates.....	11
6. Sources des phtalates.....	13
7. La synthèse des phtalates.....	15
8. Dégradation des phtalates.....	18
8.1. L'hydrolyse.....	19
8.2. La Photodégradation.....	19
8.3. La Biodégradation.....	20
9. Production et utilisation des phtalates.....	20
9.1. Production.....	20
9.2. Utilisation.....	20
10. Analyse des phtalates.....	27
10.1. Préambule.....	27
10.2. Les méthodes analytiques des diester phtaliques.....	28
10.3. Méthodes d'analyse du di (2-éthylhexyle) (DEHP).....	31
10.3.1. Préparation échantillon.....	31
10.3.2. Prise d'essai.....	31
10.3.3. L'étape d'extraction.....	31
10.3.4. Le solvant d'extraction.....	31
10.3.5. L'étape de purification.....	31
10.3.6. Autres paramètres de validation.....	32
10.3.6.1. Etalonnage interne.....	32

10.3.6.2. Rendements.....	32
10.3.6.3. Précision.....	32
10.3.6.4. Blancs.....	32
11. Rejets dans l'environnement.....	32
12. Distribution dans l'environnement.....	34
Chapitre II: exposition, toxicité et écotoxicité des phtalates.....	35
1. Exposition aux phtalates.....	38
1.1. Les phtalates dans l'environnement.....	38
1.2. Exposition à la population.....	39
1.2.1. L'alimentation.....	40
1.2.2. Les jouets et articles de puériculture.....	42
1.2.3. Les cosmétique.....	42
1.2.4. Les dispositifs médicaux (DM).....	42
1.2.5. Les médicaments et compléments alimentaires.....	43
1.2.6. L'air intérieur, les poussières, les sols.....	44
2. Les voies d'expositions.....	45
2.1. Par inhalation.....	45
2.2. Par ingestion.....	46
2.3. Par contact et absorption cutanée.....	48
3. Détermination de la contribution par phtalates par l'exposition.....	50
4. La toxicocinétique des phtalates.....	53
4.1. Absorption.....	53
4.1.1. Le tractus gastro-intestinal.....	53
4.1.2. Le tractus respiratoire.....	54
4.1.3. La peau.....	54
4.2. Distribution.....	54
4.3. Métabolisme.....	54

4.4. Mécanisme d'action.....	60
4.5. Organes cibles.....	61
4.6. Elimination.....	62
5. la toxicité.....	64
5.1. Toxicité aiguë.....	66
5.2. Toxicité chronique ou à long terme.....	66
5.3. Toxicité des métabolites.....	66
5.4. Les effets cancérogènes.....	67
5.4.1. Cancer du sein.....	67
5.4.2. Cancer testiculaire.....	67
5.5. Les effets reprotoxiques.....	70
5.5.1. Chez les hommes.....	70
5.5.2. Chez les femmes.....	72
5.5.3. Chez les petites filles.....	74
5.6. Effet mutagène.....	74
5.7. Trouble de développement.....	75
5.7.1. Diabète.....	75
5.7.2. Asthme.....	76
5.7.3. L'obésité.....	78
6. Ecotoxicité des phtalates.....	78
6.1. La toxicité pour les organismes aquatiques.....	79
6.2. La toxicité pour les organismes vivants dans les sédiments.....	80
6.3. La toxicité chez les organismes vivants dans le sol.....	80
6.4. La toxicité pour la faune.....	81
Chapitre III: réglementation.....	82
1. La réglementation de l'Union Européenne.....	83

1.1. Contact alimentaire.....	87
1.2. Les jouets et articles de puériculture.....	88
1.3. Les cosmétique.....	89
1.4. Le matériel médical.....	89
1.5. Câbles, Appareils électriques et électroniques.....	90
2. La réglementation des Etats Unis.....	91
3. La réglementation Algérienne.....	92
Conclusion.....	93
Références bibliographiques.....	95
Annexe.....	105

Introduction générale:

Diverses agences gouvernementales ainsi que des groupes environnementaux sont préoccupés depuis quelques années, et même encore tout récemment, par la présence de plus en plus répandue d'une famille de composés chimiques dans les produits de consommation connue sous le nom de phtalates (**Saint-Laurent et Rhainds, 2004**).

Les phtalates ont été identifiés par un certain nombre d'études et d'examen comme étant certains des additifs chimiques les plus dangereux dans les plastiques pour la santé, en termes de probabilité d'impact par les processus de recyclage, de fréquence d'utilisation dans les produits plastiques primaires et ces risques pour la santé humaine. Ce groupe de produits chimiques a reçu beaucoup d'attention des médias en raison de leur identification comme perturbateurs endocriniens et métaboliques et de l'étendue de leur utilisation dans les plastiques. Ces questions sont également mises en évidence par des consortiums scientifiques mondiaux (**Eales et al., 2022**).

Ils constituent une large famille de produits chimiques utilisés à grande échelle au niveau industriel (**Office Federal De La Sante Publique, 2021**). Ce sont des additifs couramment utilisés dans les plastiques, notamment le chlorure de polyvinyle (PVC) et d'autres matériaux, pour les rendre plus transparents, souples et flexibles (**Agence Nationale De Securite Des Medicaments Et Des Produits De Sante, 2020**).

Les phtalates sont utilisés dans le procédé de plastification des PVCs (PolyVinyl Chlorure) comme fluidifiants de ces composés. On les retrouve donc à l'heure actuelle dans un grand nombre de composés contenant des PVCs (ce qui représente 90% de l'utilisation des phtalates) (**Muczynski, 2011**). L'utilisation notamment de phtalate de dibutyle (DBP) dans les cosmétiques, de phtalate de diisononyle (DINP) dans les jouets et les articles de puériculture, ainsi que de phtalate de di-2-éthylhexyle (DEHP) dans les dispositifs médicaux ont fait l'objet de nombreuses discussions, de rapports et d'avis de santé. Le risque lié au relargage et au potentiel toxique de ces produits constitue une préoccupation pour la santé des humains (**Saint-Laurent et Rhainds, 2004**). Leur usage très répandu favorise une exposition par divers voies chez l'humain (**Almeras et al., 2010**).

Ces produits chimiques sont soupçonnés d'exercer des effets perturbateurs endocriniens et des pressions sélectives sur les microorganismes pouvant engendrer des modifications du fonctionnement des écosystèmes ou un risque sanitaire accru (**Defranceschi et al., 2015**).

Dans notre étude, on aborde dans un premier temps certaines généralités concernant les phtalates, leur classification en fonction de la longueur de la chaîne carbonée, puis les différents phtalates et leurs propriétés seront détaillées, avec leur source et leur utilisation. Dans un second temps, nous essayeront de déterminer, leur synthèse et leur mécanisme de dégradation.

Leur présence dans l'environnement présentera l'une des sources les plus importante de son l'exposition qui entrainera une toxicité ainsi que leur effets néfastes sur les différents organismes vivants seront trait.

Enfin, nous présenteront la réglementation adaptée concernant ses substances en fonction de leurs utilisations.

Chapitre I:
Généralité sur les phtalates

1. Définition:

Les phtalates, produits pour la première fois dans les années 1920 (Almeras et al., 2010). Ce sont des composés chimiques synthétiques pseudo-persistants (Derakhshan et al., 2021). Comme ils sont importants pour l'industrie et sont donc produits en grande quantité (Office Federal de la Sante Publique OFSP, 2021). Pendant longtemps. Dans les années 1950 ils ont connu un essor important avec l'apparition du Chlorure de Polyvinyle (PVC) (German, 2014). Le PVC est le deuxième plastique le plus utilisé dans le monde en raison de son utilisation dans les tuyaux, la construction matériaux, câblage électronique et des milliers d'autres applications (Yu et al., 2022), il est possible d'exsuder et de migrer les phtalates des produits en PVC parce que ils sont physiquement dispersés dans le PVC (Ambe et al., 2019). Leur production mondiale n'a cessé de croître pour passer de 1,8 millions de tonnes à 4,3 millions de tonnes en 2006 (Marques, 2015).

Ils sont de ce fait des molécules hydrophobes, très peu solubles dans l'eau. A l'état pur, ils se présentent sous la forme de liquides visqueux et transparents (Dubernet et al., 2016).

Les phtalates constituent une famille composée de nombreuses substances (Saillenfait et, Laudet-Hesbert, 2005), ils font partie d'une famille de produits chimiques constitués d'un anneau benzénique et de deux groupements carboxylates (figure 1) générant une structure de type diester (Almeras et al., 2010), dont la taille des chaînes alkyles est variable (Marques, 2015). La famille de ces composants regroupe les sels et les esters de l'acide phtalique (acide benzène-1, 2-dicarboxylique) (figure 2), ils sont un groupe diversifié d'esters synthétiques de l'acide phtalique qui varient en longueur et en ramification des chaînes latérales alkyle (Eleftheria et al., 2021). La plupart de ces substances sont des liquides incolores, légèrement volatils, presque inodores et sont principalement utilisées comme plastifiants dans les plastiques. Du point de vue chimique, ils possèdent la même structure de base, se différenciant par les chaînes latérales R1 et R2 (figure 1) (Office Federal de la Sante Publique OFSP, 2021).

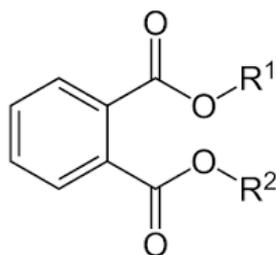


Figure 1: structure chimique de base des phtalates (Saillenfait et Laudet-Hesbert, 2005).

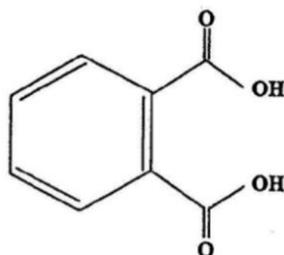


Figure 2: structure chimique de l'acide phtalique (Dargnat, 2004).

On les trouve également sous la dénomination "esters phtaliques" car ils sont produits à partir d'une réaction entre un acide phtalique et un alcool .ce derniers peut aussi bien être un méthanol ou un éthanol qu'un iso-décanol. Ces réactions produisent donc une grande variété de phtalates, ce qui fournit une vaste gamme de propriétés physico-chimiques en vue d'utilisations différentes l'appellation des différentes phtalates est fonction des radicaux substitués (Almeras et al., 2010), ce sont des composés synthétiques qui sont principalement utilisés comme plastifiants pour améliorer la douceur, la flexibilité et l'extensibilité d'une variété de produits en plastique (Karaçonji et al., 2017).

Ce sont des perturbateurs endocriniens, c'est à dire des substances capables d'altérer le fonctionnement des systèmes endocriniens d'organismes vivants ou de leur progéniture, comme l'a montré leur capacité à diminuer la production de testostérone fœtale (Ahmadpour et al., 2022).

2. Classification en fonction de la longueur de la chaîne carbonée:

Tous ces produits peuvent être classés en trois grandes catégories, selon leurs propriétés physico-chimiques et toxicologiques: les phtalates de bas poids moléculaires, de haut poids moléculaires, et intermédiaires (Almeras et al., 2010).

Selon la longueur du squelette carboné (c.-à-d. la plus longue chaîne rectiligne de carbone) de leurs groupes latéraux ester. Les phtalates à chaîne courte ont un squelette carboné

comportant un ou deux atomes de carbone, ceux à chaîne moyenne ont un squelette comportant de trois à sept atomes de carbones, et ceux à chaîne longue ont un squelette de huit atomes de carbone ou plus. La nature des groupes latéraux ester, qui peut être linéaire, ramifiée ou cyclique, détermine à la fois l'identité du phtalate et ses propriétés physiques et toxicologiques (**Environnement Et Changement Climatique Canada Sante Canada, 2020**).

1. Phtalates de faible poids moléculaire (chaîne latérale principale \leq C3).
2. Phtalates intermédiaires (chaîne latérale principale C4-C6).
3. Phtalates de haut poids moléculaire (chaîne latérale principale \geq C7) (**German, 2014**).

Tableau 1: classification des phtalates de faibles poids moléculaires (**German, 2014**).

Nom	Abréviation	Nombre de carbones de la chaîne principale
Le phtalate de diméthyle	DMP	C1
Le phtalate de diéthyle	DEP	C2
Le phtalate de diisobutyle	DIBP	C3
Di-n-pentyle phthalate	DNPP	C3

Tableau 2: classification des phtalates intermédiaires (**German, 2014**).

Nom	Abréviation	Nombre de carbones de la chaîne principale
Le phtalate de di-nbutyle	DnBP	C4
Butylbenzylphtalate	BBP	C4, C6
Di-n-pentyle phthalate	DNPP	C5
Di (2-éthylhexyle)	DEHP	C6
Diisoheptyl phthalate	DIHP	C5, C8

Tableau 3: classification des phtalates de haut poids moléculaire (**German, 2014**).

Nom	Abréviation	Nombre de carbones de la chaîne principale
Dicyclohexyl phthalate	DCP	C6
Di (n-octyle)	DNOP	C8
Diisononylphthalate	DINP	C9
Diundécyl phthalate	DUP	C11
Le phtalate de diisodécyle	DIDP	C10

3. Les différentes phtalates:

Il existe une gamme importante de phtalates différents, chacun ayant ses propriétés, ses usages et ses effets distincts sur la santé (German, 2014).

Les phtalates ou esters phtaliques sont le produit d'estérification d'un acide phtalique avec un ou plusieurs alcools. Selon l'alcool d'estérification on distingue des esters phtaliques symétriques où les deux fonctions acides sont estérifiées par le même alcool (DEHP, DBP), dissymétriques où les deux fonctions acides sont estérifiées par des alcools différents (BBP) et non totalement définis lorsque les fonctions acides sont estérifiées par des alcools de type oxo (DINP, DIDP) (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2009).

On distingue une variété de ces molécules classées suivant leur nomenclature en fonction des radicaux greffés aux fonctions carboxylates (German, 2014). Dans le Tableau 4 est donné un aperçu de différents phtalates (nom chimique, abréviation, formule moléculaire et finalement numéro CAS d'enregistrement):

Tableau 4: classification des phtalates selon leur nomenclature en fonction des radicaux greffés aux fonctions carboxylates (German, 2014).

Nom	Abréviation	Formule développée	N° CAS
Le phtalate de diméthyle	DMP	$C_6H_4 (COOCH_3)_2$	131-11-3
Le phtalate de diéthyle	DEP	$C_6H_4 (COOC_2H_5)_2$	84-66-2
Le phtalate de diallyle	DAP	$C_6H_4 (COOCH_2CH)$	131-17-9
Di-n-propyle phthalate	DPP	$C_6H_4 [COO(CH_2)_2CH_3]_2$	131-16-8
Le phtalate de di-nbutyle	DnBP	$C_6H_4 [COO(CH_2)_3CH_3]_2$	84-74-2
Le phtalate de diisobutyle	DIBP	$C_6H_4 [COOCH_2CH(CH_3)]_2$	84-69-5
Butyle cyclohexyle phthalate	BCP	$CH_3(CH_2)_3OOC C_6H_4 COOC_6H_{11}$	84-64-0
Di-n-pentyle phthalate	DNPP	$C_6H_4 [COO(CH_2)_4CH_3]_2$	131-18-0
Dicyclohexyl phthalate	DCP	$C_6H_4 [COOC_6H_{11}]_2$	84-61-7
Butylbenzylphthalate	BBP	$CH_3(CH_2)_3OOC C_6H_4 COOCH_2C_6H_5$	85-68-7
Di-n-hexyle phthalate	DnHP	$C_6H_4 [COO(CH_2)_5CH_3]_2$	84-75-3
Diisohexyle phthalate	DIHxP	$C_6H_4 [COO(CH_2)_3CH(CH_3)]_2$	146-50-9
Diisoheptyl phthalate	DIHpP	$C_6H_4 [COO(CH_2)_4CH(CH_3)]_2$	41451-28-9
Butyle phtalate decyl	BDP	$CH_3(CH_2)_3OOC C_6H_4 COO(CH_2)_9CH_3$	89-19-0

Di (2-éthylhexyle)	DEHP	$C_6H_4[COOCH_2CH(C_2H_5)(CH_2)_3CH_3]_2$	117-81-7
Di (n-octyle)	DNOP	$C_6H_4[COO(CH_2)_7CH_3]_2$	117-84-0
Le phtalate de diisooctyle	DIOP	$C_6H_4[COO(CH_2)_5CH(CH_3)_2]_2$	27554-26-3
n-octyl phtalate de ndécyle	ODP	$CH_3(CH_2)_7OCC_6H_4COO(CH_2)_9CH_3$	119-07-3
Diisononylphthalate	DINP	$C_6H_4[COO(CH_2)_6CH(CH_3)_2]_2$	28553-12-0
Di (2-propylheptyl) phthalate	DPHP	$C_6H_4[COOCH_2CH(CH_2CH_2CH_3)(CH_2)_4CH_3]_2$	53306-54-0
Le phtalate de diisodécyle	DIDP	$C_6H_4[COO(CH_2)_7CH(CH_3)_2]_2$	26761-40-0
Diundécyl phthalate	DUP	$C_6H_4[COO(CH_2)_{10}CH_3]_2$	3648-20-2
Diisoundecyl phthalate	DIUP	$C_6H_4[COO(CH_2)_8CH(CH_3)_2]_2$	85507-79-5
Le phtalate de ditridécyle	DTDP	$C_6H_4[COO(CH_2)_{12}CH_3]_2$	119-06-2
Diisotridécyle phthalate	DIUP	$C_6H_4[COO(CH_2)_{10}CH(CH_3)_2]_2$	68515-47-9

Ce sont des substances chimiques importantes pour l'industrie et sont donc produits en grande quantité. Pendant longtemps, le DEHP a été le phtalate le plus utilisé. Le DNOP, DINP, DIDP, DBP et le BBP ont été également produits et employés dans une large mesure. Ces dernières années, l'industrie a remplacé ces phtalates avec les chaînes latérales courtes par des phtalates moins nocifs avec les chaînes latérales plus longues (DiNP et DiDP) ou par des substitués "non-phtalates" (**Office Federal de la Sante Publique OFSP, 2021**).

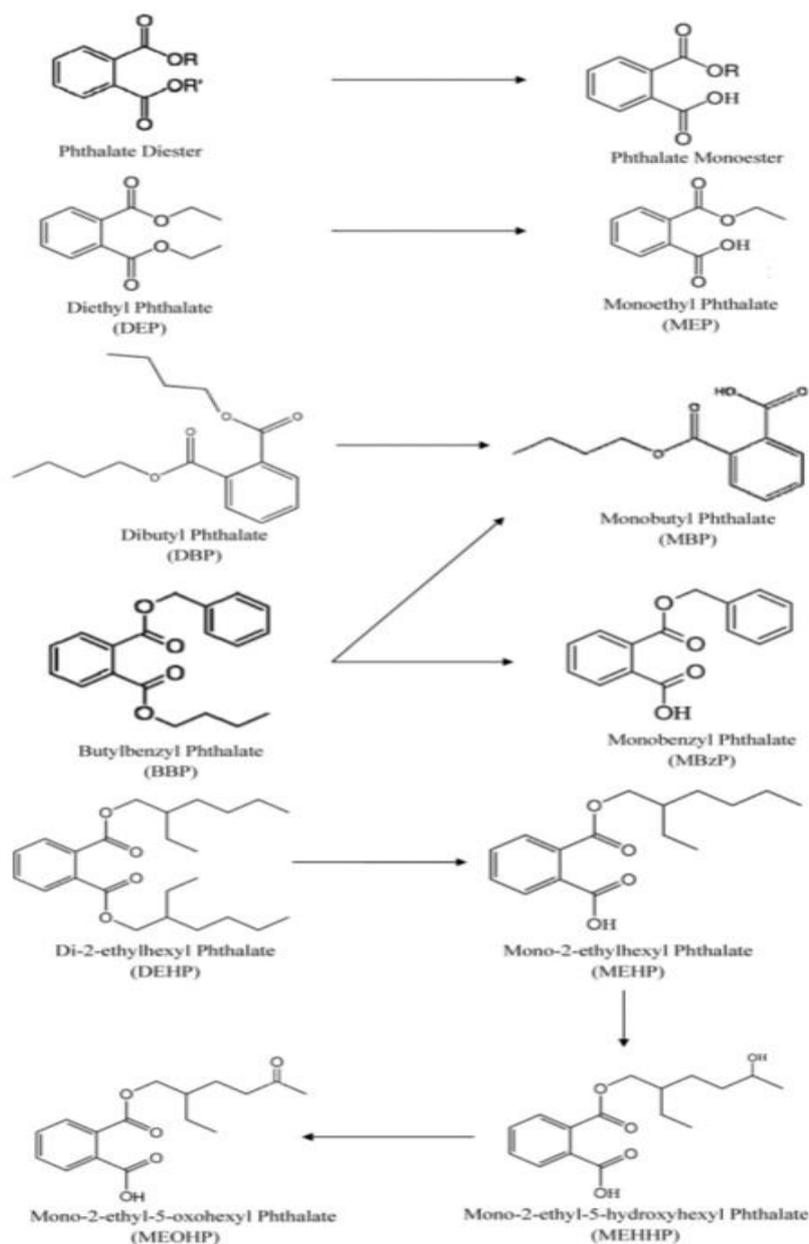


Figure 3: La structure chimique générale d'un diester de phtalate (chaînes alkyles désignées par R) en plus des structures chimiques des phtalates et des principaux métabolites du diester les plus couramment étudiés (Kay et al., 2013).

Le terme « phtalate plus récent » désigne les phtalates qui ont remplacé le phtalate de di(2-éthylhexyle) (DEHP). Ils ne sont pas nécessairement « nouveaux », puisque beaucoup sont utilisés depuis plus de 10 ans (Fréry et al., 2020). Le phtalate de di(2-éthylhexyle) (DEHP) est un ester dominant de l'acide phtalique, est l'un des composés les plus fréquemment détectés dans les environnements incontaminés (Ma et al., 2017). Après l'exposition, le DEHP est rapidement hydrolysé par estérases dans l'intestin, le foie et le

sang en mono-(2- phtalate d'éthylhexyle (MEHP), que l'on croit être la molécule active (Abd-Ellah et al., 2016).

Les plus couramment utilisés sont le phtalate de di-(2 éthylhexyle) (DEHP), le phtalate de di-isononyle (DiNP) et le phtalate de di-isodécyle (DiDP) (Tsai et al., 2012).

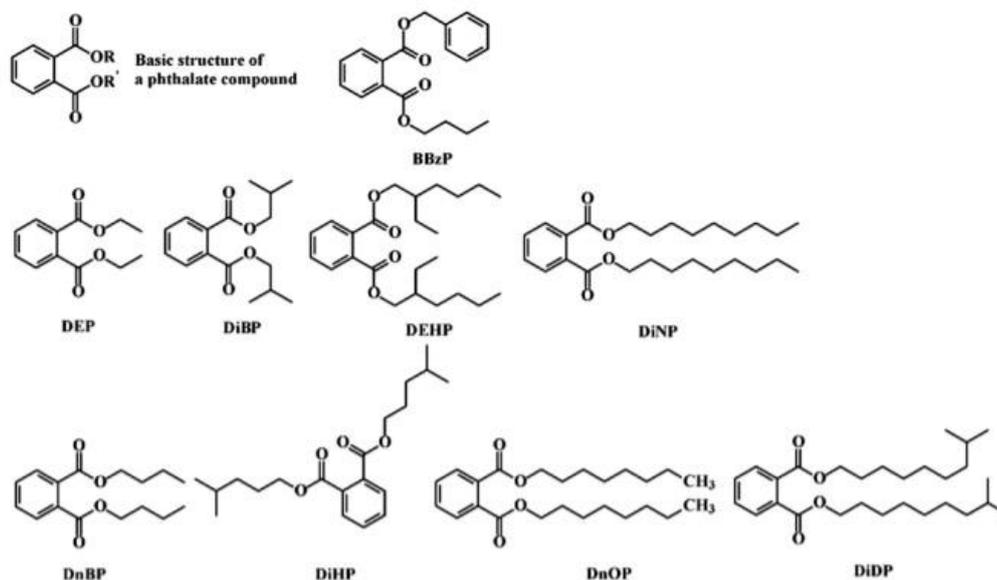


Figure 4: structures chimiques des phtalates les plus couramment utilisés (Tsai et al., 2012).

4. Les propriétés physico-chimiques des phtalates:

Habituellement, les phtalates sous leur forme pure sont incolores, des liquides huileux inodores aux propriétés lipophiles élevées et peu solubles dans l'eau (Hannon et Flaws, 2015).

Ce sont des diesters d'acides phtaliques. Ils ont un large éventail de propriétés physiques et chimiques (Bølling et al., 2020).

Les propriétés chimiques des phtalates sont principalement déterminées par le volume molaire des substances et la longueur des chaînes latérales alkyle substituées sur les groupes diester (Environnement Et Changement Climatique Canada Sante Canada, 2020).

Les substances de ce groupe sont des liquides huileux aux températures ambiantes types. Le point de fusion de ces substances se situe entre -64 °C et 66 °C, et leur point d'ébullition entre 205 °C et 463 °C. Par conséquent, à basse température, certains phtalates

du groupe peuvent être présents à l'état solide dans l'environnement. En règle générale, la solubilité dans l'eau et la pression de vapeur diminuent avec la hausse du volume molaire et la longueur de la chaîne latérale alkyle, tandis que la tendance à s'adsorber sur les matières organiques et les particules augmente (**Environnement Et Changement Climatique Canada Sante Canada, 2020**).

Par exemple, le phtalate à chaîne courte DMP présente une très grande hydrosolubilité (4000 mg/l), une pression de vapeur modérée (0,4 Pa) et de faibles coefficients de partage ($\log K_{oe} = 1,6$, $\log K_{oc} = 1,9 - 2,5$), tandis que le phtalate à chaîne longue DIDP a une très faible hydrosolubilité, une très faible pression de vapeur et des coefficients de partage dont la valeur varie d'élevée à très élevée. Pour les phtalates à chaîne moyenne, les valeurs des propriétés chimiques sont intermédiaires entre celles des phtalates à chaîne courte et ceux à chaîne longue. Des renseignements détaillés sur les propriétés chimiques des substances du groupe de substances des phtalates sont présentés dans les rapports ECS (**Environnement Et Changement Climatique Canada Sante Canada, 2020**).

A température ambiante, les phtalates sont des liquides organiques visqueux et transparents. Dans les conditions usuelles, ils n'émettent dans l'atmosphère que très peu de vapeurs. Ils ont une forte affinité pour les graisses et les alcools lourds (éther, chloroforme, acétone, benzène, esters, huiles végétal) et leur coefficient de partage octanol/eau, qui augmente du DMP au DnOP, permet de prévoir leur affinité vis-à-vis de la matière organique et des lipides. A contrario, ils sont très peu à non soluble dans l'eau, leur solubilité s'étendant de 1 µg/L pour les plus lourds à quelques g/L pour les plus légers (**Almeras et al., 2010**).

Certaines des propriétés physico-chimiques, comme par exemple, la solubilité dans l'eau, le coefficient de partage octanol/eau, permettent d'expliquer et de prévoir le comportement des substances dans l'environnement (**Defranceschi et al., 2015**).

Les coefficients de partage octanol/eau, qui caractérisent l'aptitude d'une substance à franchir les membranes biologiques dans l'eau, sont tous supérieurs à 4. Tous les phtalates ciblés par l'étude sont donc lipophiles, excepté le DMEP dont le $\log K$ ne s'élève qu'à 1,1 (**Defranceschi et al., 2015**).

Dans l'eau, on s'attendra donc à trouver les phtalates adsorbés sur les sédiments ou les boues de traitements physico-chimiques ou biologiques (**Defranceschi et al., 2015**).

Par ailleurs, la présence de matières organiques dissoutes (MOD) dans les sédiments ou les sols peut accroître l'attractivité des phtalates pour ces matrices (**Defranceschi et al., 2015**).

C'est notamment le cas du DEHP. On s'attend donc à le retrouver en concentrations supérieures dans les boues d'épuration biologiques, riches en carbone organique. Au vu de toutes ces données, un phtalate semble se détacher des autres en raison de ses propriétés physico-chimiques, il s'agit du DMEP. Ce composé, soluble dans l'eau, peu lipophile et non volatil, aura certainement, dans l'environnement, un comportement différent des autres phtalates étudiés. On s'attend notamment à le retrouver majoritairement dans le compartiment aquatique (**Defranceschi et al., 2015**).

Leur propriétés physico-chimiques déterminent leurs applications industrielles, la cinétique environnementale et, par conséquent, les principales voies d'exposition humaine (**Bølling et al., 2020**).

6. Sources des phtalates:

L'origine naturelle des phtalates décrite dans certains produits pétroliers bruts, paraît négligeable (**Dargnat, 2004**).

Bien que les activités anthropiques sont la principale source de ces xénobiotiques dans l'environnement (**Environnement et Changement climatique Canada Santé Canada, 2020**), donc ils sont présents partout dans notre environnement, on les retrouve dans différents domaines tel que : les jouets pour enfant, les outils, la peinture, le matériel médical, les cosmétiques (**German, 2014**).

Ils sont des liquides organiques visqueux, très peu solubles dans l'eau, qui présentent une forte affinité pour les graisses et les alcools lourds. Dans le domaine alimentaire, les phtalates contenus dans les emballages peuvent migrer facilement vers les aliments riches en graisses (lait, fromages, viandes, poissons...). Dans le domaine des dispositifs médicaux, l'administration de composés lipophiles par perfusion ou par voie entérale est particulièrement favorable au relargage de phtalates (**Bagel et al., 2011**).

Ils sont utilisés comme plastifiants des matières plastiques particulièrement du polychlorure de vinyle (PVC). Le PVC est un matériau rigide par nature et l'adjonction de composés tels les phtalates lui confère la souplesse, l'extensibilité et l'élasticité désirées. Plusieurs phtalates sont utilisés comme plastifiants, les fabricants de matériaux en PVC

choisissent ceux qu'ils considèrent les mieux adaptés à leur produit en particulier (**Bagel et al, 2011**).

Ce type des composants sont également utilisés dans les tubes souples des dispositifs médicaux et comme excipients dans les médicaments. Les plus couramment utilisés comprennent le phtalate de di (2-éthylhexyle) (DEHP), le phtalate de diisononyle (DINP), le dibutylphtalate (DBP), le diméthylphtalate (DMP), le diéthylphtalate (DEP). Dans les plastiques, les phtalates ne sont pas liés de façon covalente à la structure, ce qui signifie qu'ils s'écoulent des produits et finissent par contaminer les aliments, l'eau, le sol, l'air et la poussière. Les populations générales sont exposées aux phtalates et à leurs mélanges principalement par ingestion d'aliments contaminés ainsi que par inhalation de phtalates d'origine atmosphérique et par contact direct avec la peau avec des produits contenant des phtalates (**Eleftheria et al., 2021**).

Les produits cosmétiques et les produits de soins personnels sont l'un des principaux phtalates présents dans l'urine humaine. Des études ont signalé des concentrations élevées de ces molécules dans l'air intérieur et les poussières. En fait, parmi les divers contaminants mesurés dans la poussière intérieure, les phtalates, en particulier le DEHP et le DEP, sont les principaux contaminants dans la poussière et l'air intérieurs. On a également signalé la présence de phtalates dans les produits pharmaceutiques, en particulier dans les médicaments en vente libre et les sirops, et dans les comprimés à revêtement entérique (**Wang et al., 2019**).

Tableau 5: Principaux phtalates dans des produits de consommations (**Marques, 2014**).

Phtalates	Nom	Abréviation	Sources communes
Faible poids moléculaire	Phtalate de diméthyle	DMP	Insectifuges, bouteilles en plastique, aliments
	Phtalate de diéthyle	DEP	Parfums, déodorants, produits cosmétiques, savons
	Phtalate de di-n-butyle	DnBP	Cosmétiques, médicaments, emballages alimentaires, aliments, matériaux en PVC
	Phtalate de diisobutyle	DiBP	Cosmétiques, aliments, emballages alimentaires
Poids moléculaire élevé	Phtalate de butylbenzyle	BBzP	Revêtements de sol en PVC, aliments, emballages alimentaires
	Phtalate de dicyclohexyle	DCHP	Aliments, emballages alimentaires
	Phtalate de di (2-éthylhexyle)	DEHP	Matériaux en PVC, jouets, cosmétiques, aliments, emballages alimentaires, sacs de sang, cathéters

	Phtalate de di-n-octyle	DnOP	Matériaux en PVC, aliments, emballages alimentaires
	Phtalate de diisononyle	DiNP	Matériaux en PVC, jouets, revêtements de sol, tapisserie
	Phtalate de diisodécyle	DiDP	Matériaux en PVC, jouets, fils et câbles, revêtements de sol

7. La synthèse des phtalates:

La synthèse des phtalates est réalisée généralement par réaction de l'anhydride phtalique avec un ou plusieurs molécules de l'alcool correspondant (German, 2014).

L'anhydride phtalique est un composé relativement peu stable: en présence d'humidité, il s'hydrolyse lentement en donnant de l'acide phtalique (Institut national de recherche et de sécurité, 2016).

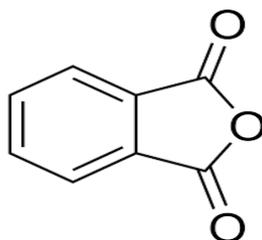


Figure 5: structure chimique de l'anhydride phtalique (Institut national de recherche et de sécurité, 2016).

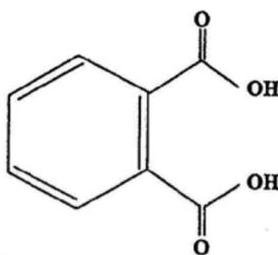
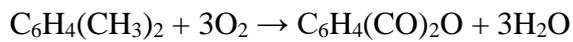


Figure 6: structure chimique de l'acide phtalique (Dargnat, 2004).

Les méthodes de fabrication au XIX^{ème} siècle ont inclus l'oxydation du tétrachloronaphtalène par l'acide nitrique, ou par, l'oxydation du naphtalène par l'acide sulfurique au contact de mercure ou de son sulfate comme catalyseur, suivi de son hydrolyse (German, 2014). Jusque dans les années 1960, l'anhydride phtalique était produit par oxydation catalytique du naphtalène (Lepou, 2001). L'anhydride phtalique se présente généralement sous la forme de paillettes blanches, facilement sublimables par chauffage, d'odeur piquante (Institut national de recherche et de sécurité, 2016).



Il fut à partir des années 1960, synthétisé à partir de l'ortho-xylène



Dans les deux cas, on utilise un réacteur catalytique, le catalyseur est l'oxyde de vanadium (Lepeu, 2001).

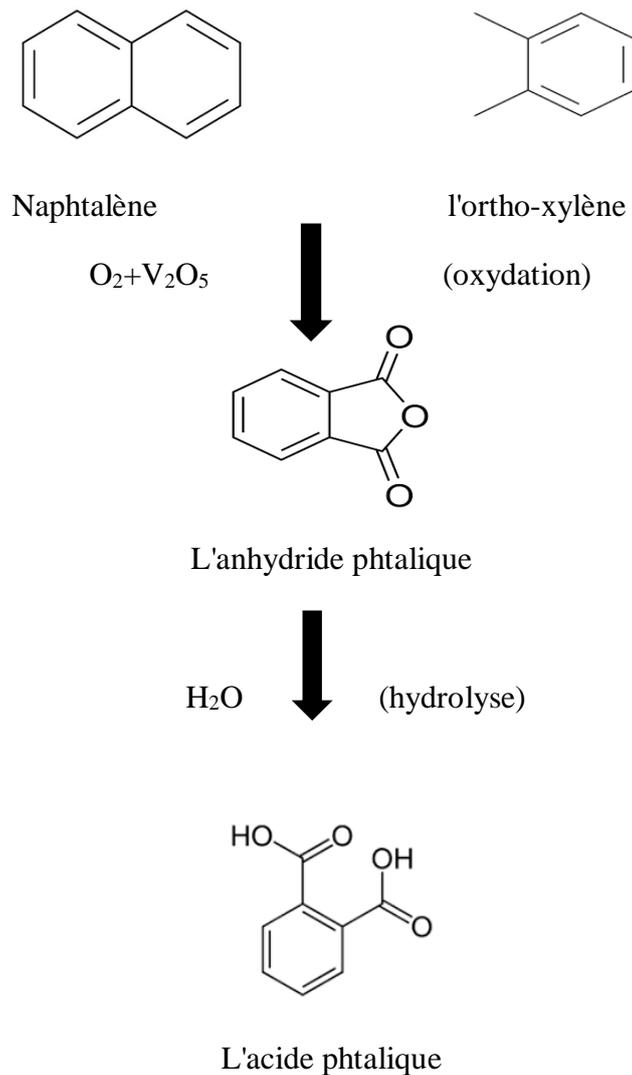


Figure 7: la synthese de L'anhydride phtalique et L'acide phtalique (German, 2014).

En laboratoire, l'anhydride phtalique est obtenu par chauffage et déshydratation de l'acide phtalique.

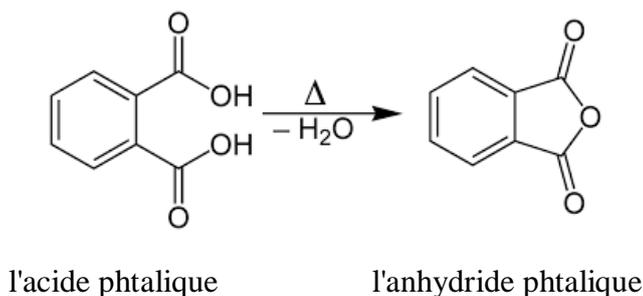


Figure 8: la synthèse de L'anhydride phtalique à partir du chauffage et déshydratation de l'acide phtalique (Lepeu, 2001).

Les phtalates, résultent de l'alcoolyse de l'anhydride phtalique (German, 2014).

La réaction débute par l'ouverture de l'anhydride phtalique par un alcool ROH, conduisant au mono ester:



La deuxième estérification est plus difficile et exige le déplacement de la molécule d'eau :



Exemple 1: Le phtalate de diéthyle.

Est produit par la réaction de l'anhydride phtalique avec l'éthanol en présence d'un catalyseur, un concentré acide sulfurique (German, 2014).

Exemple 2: Le phtalate de diméthyle.

On l'obtient en deux étapes par réaction du méthanol CH₃OH sur l'anhydride phtalique C₆H₄C₂O₃, qui alcoolyse rapidement ce dernier pour donner le demi-ester méthylique de l'acide phtalique, lequel peut subir à son tour une seconde estérification, plus lente, sous catalyse acide (German, 2014).

8. Dégradation des phtalates:

Les phtalates sont biodégradables et ne devraient pas persister dans l'environnement, bien que les vitesses de dégradation varient selon la taille des molécules de phtalate et leurs propriétés physico-chimiques, la concentration du substrat et les conditions environnementales (Environnement et Changement climatique Canada Santé Canada, 2020). La dégradation est plus lente dans les conditions de faibles concentrations d'oxygène, comme celles existant dans les sédiments et les sols, ce qui peut accroître la période d'exposition des organismes habitant ces milieux (Environnement et Changement climatique Canada Santé Canada, 2020).

Dans l'environnement, les phtalates sont biodisponibles, mais ne présentent pas un grand potentiel de bioaccumulation et de bioamplification, en raison de leur vitesse de biotransformation élevée dans le biote (**Environnement et Changement climatique Canada Santé Canada, 2020**). Les études ont démontré que les phtalates à chaînes latérales courtes peuvent être rapidement biodégradés et minéralisés, tandis que les phtalates présentant des chaînes latérales plus longues ont tendance à être moins biodégradables (**Environnement et Changement climatique Canada Santé Canada, 2020**).

Ils ont été détectés dans l'eau douce dans le monde entier, et ils ont tendance à s'adsorber sur les sédiments. La plupart des phtalates sont rapidement biodégradés dans les eaux de surface. Dans les sédiments, les microorganismes aérobies et anaérobies peuvent les dégrader. En raison de leur fort degré de sorption attribuable à leur hydrophobicité, les phtalates peuvent présenter de longues demi-vies dans les sédiments, et ce, malgré leur biodégradabilité inhérente (**Environnement et Changement climatique Canada Santé Canada, 2017**).

Dans le sol, les vitesses de biodégradation sont généralement très similaires à celles observées dans l'eau. Les conditions environnementales, dont la température, l'humidité du sol et les concentrations d'oxygène, ainsi que les concentrations initiales de la substance et le type de sol, ont toutes un effet sur la vitesse de biodégradation. Par exemple, la demi-vie du DEHP dans différents types de sol allait de 2 jours dans un sol loameux à 69,3 jours dans le sable (**Environnement et Changement climatique Canada Santé Canada, 2020**).

Les mécanismes de dégradation des esters phtaliques peuvent se transformer dans l'environnement par hydrolyse, photodégradation et biodégradation (**Defrancesch et al., 2015**).

8.1. L'hydrolyse: L'hydrolyse des esters de phtalates subit deux étapes :

La première étape est la production d'un monoester et d'un alcool et la deuxième résulte en un acide phtalique et un second alcool. Les alcools s'oxydent ensuite en aldéhyde puis finalement en acide carboxylique (**Defranceschi et al., 2015**).

8.2. La Photodegradation: Les phtalates sont facilement dégradés par les rayonnements UV, ils s'oxydent rapidement dans l'atmosphère. Aucun autre processus n'a été renseigné (ex. réactions avec d'autres photo-oxydants). Les réactions avec les radicaux hydroxyles semblent donc être le principal processus influant sur le devenir des phtalates dans l'atmosphère. En revanche, la contribution de la photolyse dans l'eau est négligeable, de même que l'hydrolyse (**Defranceschi et al., 2015**).

8.3. La Biodégradation: De nombreuses études ont montré que l'action microbienne est le principal mécanisme intervenant dans la dégradation des phtalates à la fois dans le compartiment aquatique et terrestre. Les données indiquent également que les phtalates sont plus facilement dégradés sous conditions aérobies. Leur biodégradation est donc supposée plus lente dans les sédiments, les couches profondes du sol et les eaux souterraines (**Defranceschi et al., 2015**).

On s'attend à ce que l'eau soit le principal milieu récepteur des phtalates, bien qu'ils puissent également être rejetés dans l'air. Lorsqu'ils sont déversés dans l'environnement, les phtalates à chaîne courte devraient se diffuser dans l'eau, l'air et le sol, tandis que les phtalates à chaîne longue se répartiront surtout dans le sol et les sédiments, avec des proportions moindres dans la colonne d'eau. Les substances du sous-groupe à chaîne moyenne présentent une plage de propriétés physico-chimiques. Par conséquent, leur répartition prévue entre les différents milieux variera d'une substance à l'autre (**Environnement et Changement climatique Canada Santé Canada, 2020**).

9. Production et utilisation:

9.1. Production:

La production annuelle mondiale de plastifiants s'élève à environ 8,4 millions de tonnes. L'Europe en produit près de 1,5 million de tonnes par année, dont 70 % sont des phtalates (**Ingenhoff et al., 2020**).

Les phtalates sont produits en très grande quantité (**Almeras et al, 2010**), Ils sont présents partout à des niveaux différents dans notre environnement quotidien (**German, 2014**). Leurs productions mondiales avoisinent 6 millions de tonnes (**Bergé et al., 2013**), la production européenne de phtalates a été estimée à environ 1 million de tonnes (**Almeras et al., 2010**).

Parmi cette production le DEHP présente environ 50% de la production total des phtalates, même si on observe depuis plusieurs années une diminution de sa proportion. La production de BBP et de DBP présente environ un dixième de celle de DEHP (**Almeras et al., 2010**).

9.2. Utilisation:

Les phtalates sont des composés chimiques dérivés de l'acide phtalique (**Bagel et al., 2011**). Plus de 18 milliards de livres de ces constituants sont utilisées chaque année (**Lovekamp-Swan et Davis, 2003**). Ils sont utilisés dans une grande variété de produits (**Monneret, 2017**).

La majorité de ces composants produits industriellement sont utilisés comme plastifiants des matières plastiques, telles que le polychlorure de vinyle (PVC), la nitrocellulose ou le caoutchouc synthétique. Les phtalates peuvent représenter jusqu'à 80 % du poids du produit final (**Eleftheria et al., 2021**). L'adjonction de phtalates augmente la flexibilité, l'élasticité et la résistance des matières plastiques, les tuyaux, les films plastiques, les revêtements de sol, les câbles, les peintures et vernis, les lubrifiants non gras, les agents antimousse figurent parmi les groupes de produits dans lesquels des xénobiotiques sont couramment utilisés comme additifs plastiques (**Ingenhof et al., 2020**).

De nos jours, les plastifiants modernes sont fabriqués chimiquement par L'homme, la majorité étant des esters tels que les phtalates (**Almeras et al., 2010**).

Les consommateurs ne les utilisent jamais seuls puisqu'ils sont toujours incorporés dans un produit de consommation, comme par exemple un objet en PVC. La majorité des articles rigides, semi rigides (environ 60% des utilisations) ou souple à base de PVC contiennent donc les phtalates (**Almeras et al., 2010**).

En faible quantité, les phtalates sont également présent dans les cadres pour fenêtres, les anneaux de dentition, les ballons, les rideaux de douches, les colles, les lubrifiants (**Almeras et al., 2010**).

Selon l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), ces molécules se retrouvent dans notre environnement quotidien via les aliments (lait, fromage, viande, etc.), suite à leur migration depuis les emballages, les cosmétiques (parfums, déodorants, shampoings, etc.) et les produits de santé (**Marques, 2015**).

La cosmétique est le deuxième domaine d'application dans lequel on les retrouve. Une étude réalisée avait pour but de déterminer les niveaux de phtalates dans les cosmétiques du marché canadien. 252 produits, y compris 98 pour bébés ont été recueillis dans les magasins dans plusieurs provinces à travers le Canada (**German, 2014**).

Ces produits comprennent les parfums, les produits de soins capillaires (laques, mousses et gels, déodorants), vernis à ongles, lotions (lotions pour le corps et crèmes pour le corps), nettoyants pour la peau, et produits bébés (huiles, lotions, shampoings et crèmes couche). Les phtalates les plus détectés sont : le phtalate de diéthyle - DEP (103 sur 252 produits), le phtalate de di-n-butyle - DnBP (15/252), le phtalate de diisobutyle - DiBP (9/252), le phtalate de di-2-ethylhexyle- DEHP (8/252), le phtalate de diméthyle - DMP (1/252), le butylbenzyl phtalate, et le di (n-octyle) phtalate (**German, 2014**).

Dans ces cas ils permettent par exemple d'éviter que le vernis à ongles ne s'écaille, de faire tenir les parfums plus longtemps (**Almeras et al., 2010**).

Les phtalates comportant des chaînes R1 et R2 de faible poids moléculaire sont utilisés comme solvants et fluides porteurs dans les pesticides, les cosmétiques et les parfums. Le DBP (phtalate de dibutyle) et le BBP (phtalate de benzylbutyle) sont ainsi produits et employés en grandes quantités. En raison de propriétés très similaires, le DIBP (phtalate de di-isobutyle) représente une alternative importante au DBP (**Ingenhoff et al., 2020**).

Ils sont divisés en deux groupes distincts très différents, tant du point de vue de leurs applications que du point de vue physico-chimique ou toxicologique (**Defranceschi et al., 2015**).

On distingue, selon le nombre d'atomes de carbone de la chaîne comportant la fonction alcool : les phtalates C1 et C2, ils ne sont pas utilisés en tant que plastifiants, les phtalates C3 à C7 sont utilisés lorsqu'un arrangement rapide et une haute résistance sont requis (vêtement en cuir, mousse, revêtement de sol, ...), les phtalates C8, C9 et C10 sont les plastifiants les plus largement utilisés, notamment pour les revêtements de sol, muraux et pour le matériel médical, -les phtalates C11, C12 et C13 sont utilisés lorsqu'une stabilité à haute température est requise (**Defranceschi et al., 2015**).

Les phtalates de masse moléculaire moyenne ou élevée (ou à longue chaîne alkyle), comme le DINP, le DIDP, le DPHP, sont ceux qui ont au moins 7 atomes de carbone dans

leur structure principale. Ils représentent environ 85% des phtalates du marché européen, les phtalates de faible masse moléculaire (à courte chaîne moléculaire) représentent environ 11% du marché des phtalates utilisés en Europe. Il s'agit par exemple du DBP, BBP, DIBP et du DEHP, qui possèdent de 3 à 6 atomes de carbone dans leur chaîne principale. Il est important de noter que le DEHP qui est un phtalate comportant une chaîne à huit atomes de carbone est en fait toujours considéré comme un phtalate à chaîne courte. Les chaînes alkyle du DEHP sont des chaînes ramifiées et la chaîne principale ne comporte que six atomes de carbone (Defranceschi et al., 2015).

Tableau 6: Utilisation des phtalates (Karačonji et al., 2017).

Nom	Abréviation	Utilisations	Produits
Le phtalate de diméthyle	DMP	Principalement utilisé comme solvant	Cosmétiques, parfums, crèmes, bougies, shampooings
Le phtalate de diéthyle	DEP	Principalement utilisé comme solvant et fixateur dans les parfums	Cosmétiques, parfums, crèmes, bougies, shampooings, pesticides
Le phtalate de dibutyle	DBP	Principalement utilisé comme solvant	Cosmétiques, parfums, crèmes, bougies, shampooings, adhésifs, peintures
Butylbenzyl phtalate	BBP	Utilisé comme plastifiant pour le PVC et comme solvant	Revêtement de sol en vinyle, scellants, adhésifs, colles, produits d'entretien automobile, peinture extérieure, bandes transporteuses alimentaires, matériaux d'emballage alimentaire, papiers peints, rideaux de douche, argile à modeler
Phtalate de dibutyle	DBP	Utilisé comme plastifiant pour le PVC et le caoutchouc. Également utilisé comme solvant et fixateur dans les peintures et les cosmétiques	Adhésifs au latex, produits d'étanchéité, produits d'entretien automobile, cosmétiques, encres et teintures, pesticides, matériaux d'emballage alimentaire, ameublement, peintures, vêtements et revêtements pharmaceutiques

Phtalate de Dioctyle	DOP	Principalement utilisé comme plastifiant pour le PVC	Revêtements de sol, doublures de bouchon de bouteille, bandes transporteuses, tuyaux de jardin, argile à modeler
Di (2-éthylhexyle)	DEHP	Principalement utilisé comme plastifiant pour le PVC	Jouets, chaussures, vêtements, appareils médicaux (tubes en plastique et sacs de rangement intraveineux), meubles, rembourrage d'automobiles, appareils électroniques, plomberie, carreaux de plancher, argile à modeler
Diisononylphthalate	DINP	Principalement utilisé comme plastifiant pour le PVC	Dentition, balles, cuillères, jouets, gants, pailles à boire, caoutchouc, adhésifs, encre, scellant, peintures et laques, emballages alimentaires, vêtements, chaussures, voiture et transports publics intérieur, revêtement de sol
Le phtalate de diisodécyle	DIDP	Principalement utilisé comme plastifiant pour le PVC	Cordons électriques, cuir pour intérieur de voiture et revêtement de sol en PVC

Le plastifiant universel le plus utilisé au monde a longtemps été le DEHP. Reconnu comme perturbateur endocrinien en raison de sa toxicité pour la reproduction, le DEHP a été partiellement remplacé par le DINP et le DIDP, des phtalates de poids moléculaire plus élevé (**Ingenhof et al., 2020**).

Une étude belge, a examiné la chaîne des processus des producteurs et transformateurs de lait. Elle a démontré que des phtalates étaient déjà détectables dans le lait cru des vaches et que le DEHP et le DIBP pouvaient être absorbés par le biais de l'alimentation animale (ensilage et, dans le cas du DEHP, également au pâturage). Les manchons trayeurs et les tuyaux flexibles des installations de traite, de même que les tubes en matière plastique permettent au BBP, comme au DEHP, de pénétrer dans le lait (**Ingenhof et al., 2020**).

Une nouvelle hausse de la concentration en DEHP a pu être observée lors de la centrifugation, de la pasteurisation, de la standardisation et du refroidissement du lait en laiterie. Dans ces cas, les sources de contamination possibles sont les matériaux contenant du DEHP, tels que tuyaux et matériel d'étanchéité, qui entrent en contact direct avec les aliments. Il est d'autre part acquis que le DEHP a un coefficient de diffusion plus élevé à haute qu'à basse température (**Ingenhof et al., 2020**).

On suppose donc que le chauffage du lait, au cours de la pasteurisation, pourrait significativement accélérer la migration du DEHP (**Ingenhof et al., 2020**).



Figure 9: Des plastifiants peuvent pénétrer dans la chaîne de production et de transformation du lait par contact direct entre le lait et des matières plastiques contenant des phtalates (**Ingenhof et al., 2020**).

Il faut s'assurer que les matériaux entrant en contact avec le lait et les produits laitiers sont certifiés sans phtalates par le fabricant ou le fournisseur (figure 10). Des produits non certifiés doivent être testés par un laboratoire accrédité avant l'utilisation. L'analyse des phtalates est généralement effectuée par chromatographie en phase gazeuse ou liquide, couplée à une spectrométrie de masse (**Ingenhof et al., 2020**).



Figure 10: Il faut s’assurer que les matériaux entrant en contact avec le lait et les produits laitiers sont certifiés sans phtalates par le fabricant ou le fournisseur (**Ingenhof et al., 2020**).

Concernant les médicaments, les phtalates sont principalement utilisés comme plastifiant pour l’enrobage gastro-résistant des comprimés ou l’enrobage des formes pharmaceutiques à libération prolongée. Ainsi, dans un communiqué de l’Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) en juillet 2013, cinq phtalates ont été répertoriés comme excipient dans les spécialités pharmaceutiques : le phtalate de dibutyle, le phtalate de diéthyle, l’acétate phtalate de polyvinyle (PVAP), le phtalate d’hypromellose (HPMCP), et l’acétate phtalate de cellulose (CAP). Ces cinq phtalates ont également été répertoriés par l’Agence européenne du médicament (EMA) comme étant les plus utilisés dans les médicaments mis sur le marché européen (**Marques, 2015**).

Ce sont largement utilisés dans l’industrie médicale pour rendre les plastiques plus souples et donc plus confortables et plus flexibles. Vous pouvez les trouver dans de nombreux dispositifs médicaux tels que les poches de sang, les sacs intraveineux, les poches de nutrition, les tubes, les cathéters, les masques respiratoires et les gants jetables (**Commission européenne, 2019**).

Dans un précédent avis, le comité scientifique des risques sanitaires émergents et nouveaux (SCENIHR) a conclu que la présence du DEPH [di (2-éthylhexyl) phtalate], l’un des phtalates les plus fréquemment utilisés dans les dispositifs médicaux, peut présenter des

risques pour la santé des groupes vulnérables de patients, tels que les nouveau-nés (**Commission européenne, 2019**).

En Suisse, ils ne font pas partie des excipients soumis à l'obligation de déclarer (**Office Fédéral de la Santé Publique OFSP, 2021**).

Dans les médicaments autorisés en France, les phtalates sont utilisés comme excipients principalement dans l'enrobage gastro-résistant des comprimés ou des gélules à libération modifiée, l'ANSM a identifié cinq phtalates entrant dans la composition d'environ 150 spécialités pharmaceutiques : le phtalate de dibutyle (DBP), le phtalate de diéthyle (DEP), l'acétate phtalate de polyvinyle (PVAP), le phtalate d'hypromellose (HPMCP) et l'acétate phtalate de cellulose (CAP). Parmi ces 5 phtalates, seuls 3 (DBP, DEP, PVAP) sont potentiellement toxiques pour l'espèce humaine, selon les données disponibles (**Agence nationale de sécurité du médicament et de santé, 2020**).

Tableau 7: les médicaments identifiées comme contenant un phtalate potentiellement toxique pour l'espèce humaine, en l'occurrence le DBP, en quantités supérieures à celles recommandées par l'Agence européenne (**Agence nationale de sécurité du médicament et de santé, 2020**).

Medicament	Dénomination commune internationale	Dosage concerné	Forme pharmaceutique concernée
ACADIONE	Tiopronine	250 mg	Comprimé dragéifié
ATRICAN*	Ténonitrozole	250 mg	Capsule molle gastrorésistante
PROKINYL	Métoclopramide	15 mg	Gélule à libération prolongée
ROWASA	Mésalazine	250 mg	Comprimé enrobé gastrorésistant
ROWASA**	Mésalazine	500 mg	Comprimé enrobé gastrorésistant

* médicament en arrêt de commercialisation depuis le 31/03/2012

** une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché pour remplacer le phtalate entrant dans la composition de cette spécialité est en cours d'instruction

Le plus grand marché pour les phtalates dans le monde est la République populaire de Chine, qui représente environ 45 % de tous les usages. L'Europe et les États-Unis représentent ensemble environ 25% de l'utilisation, le reste étant largement répandu dans le monde (**Holland, 2018**).

10. Analyse:

10.1 Préambule:

Les phtalates représentent actuellement un enjeu environnemental, il est donc important de posséder des techniques analytiques capables de les quantifier. Ces techniques doivent être aussi très sensibles étant donné les faibles concentrations en phtalates trouvées dans l'environnement (**German, 2014**).

L'analyse des phtalates est le risque de contamination, puisque ils peuvent être présents dans l'eau, les solvants organiques et dans le matériau plastique. Ce risque est présent dès le prélèvement et la préparation des échantillons, jusqu'à l'analyse chromatographique. Une attention particulière doit donc être apportée sur le choix de la nature des matériaux (**Defranceschi et al., 2015**). Dans le cas des phtalates, pour s'affranchir de faux positifs des précautions particulières doivent être prises pour éliminer toute contamination. Ceci est tout particulièrement important lorsque l'on mesure des quantités faibles (**Defranceschi et al., 2015**).

Tout d'abord, voici les matrices les plus souvent analysées compte-tenu des normes ou des risques encourus : L'eau (potable, de source, rivières), Les plastiques (jouets, emballages alimentaires), Les fluides corporels (sang, urine, plasma, sperme, lymphes, mucus, salive, lait maternel...), Les cosmétiques Les aliments (**German, 2014**).

L'étape-clé dans l'analyse des phtalates va être leur extraction, de nombreuses méthodes sont utilisées dépendamment de la « matrice ». Par exemple, dans une matrice liquide, l'extraction peut être possible en utilisant simplement une extraction liquide-liquide (**German, 2014**).

Des méthodes d'extraction plus récentes sont aussi utilisées comme la SPE (extraction en phase solide), la SPME (micro extraction sur phase solide). Ces dernières semblent plus

adaptées à ce type d'analyse car elles représentent un bon compromis entre temps d'extraction et rendement d'extraction. Il est en effet nécessaire d'avoir un bon rendement lorsqu'il s'agit d'analyse de traces (**German, 2014**).

L'analyse se fait ensuite généralement à l'aide d'un dispositif chromatographique (gazeux ou liquide) couplé à un spectromètre de masse (**German, 2014**).

10.2. Les méthodes analytiques des diester phtaliques:

La séparation et l'analyse des phtalates peuvent être réalisées par des techniques telles que la Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance (CLHP) ou la Chromatographie en phase Gazeuse (CG). La CG est une méthode fiable de séparation des composés gazeux susceptibles d'être vaporisés par chauffage sans décomposition (**Defranceschi et al., 2015**).

Le Chromatographie Capillaire en phase Gaz (CGC) est aussi utilisée. Dans toute méthode chromatographique, les séparations sont fondées sur la distribution des solutés entre deux phases non miscibles, l'une fixe dite phase stationnaire, et l'autre en mouvement dite phase mobile. La phase stationnaire peut être disposée soit dans une colonne et la phase mobile percole celle-ci à débit constant (chromatographie sur colonne), soit en couche mince sur un support plan (plaque de verre, film plastique) et la phase mobile est constituée d'un solvant pur ou le plus souvent d'un mélange de solvants de grande pureté, introduite sur la colonne à débit constant par un système de pompage (**Defranceschi et al., 2015**).

Les phtalates allant des plus volatils comme de DMP jusqu'au di-dodécylphthalate peuvent être analysés par CGC parce qu'ils sont suffisamment volatils et thermostables. La HPLC est une méthode alternative qui peut être utile en cas d'analyse de mélanges (**Defranceschi et al., 2015**).

Selon le type de phtalate à analyser et la limite de quantification souhaitée, différentes méthodes de détection peuvent être utilisées, tels qu'un détecteur UV pour les phtalates les plus solubles (DMP, DEP), un détecteur à fluorescence ou la spectrométrie de masse pour les phtalates les moins solubles (DEHP). La détection par Ionisation de Flamme (FID pour Flamme Ionisation Détection) est la détection la plus courante après une CGC (**Defranceschi et al., 2015**).

La détection par capture électronique (ECD pour Electron Capture Détection) était utilisée il y a quelques temps, mais actuellement on privilégie la détection par spectroscopie de masse (MS pour Mass Spectrométrie ou SM en français). L'ECD comprend une source radioactive qui émet des électrons, et mesure les variations de conductivité lorsque les électrons sont capturés par un composé. La spectrométrie de masse brise les molécules ou associe des ions à des molécules neutres pour former des assemblages électriquement chargés qui peuvent être séparés et identifiés en fonction de leur rapport masse/charge (m/z) dans un analyseur (Defranceschi et al., 2015).

Pour l'analyse des phtalates par CLHP, les phases mobiles les plus souvent utilisées sont un mélange eau/acétonitrile ou eau/méthanol, et les phases stationnaires sont des colonnes de type apolaire (silice greffée avec des groupements alkyl C18). Pour l'analyse CG, les colonnes sont de type capillaire, le gaz vecteur utilisé étant de l'hélium ou de l'azote. L'association des méthodes analytiques (CLHP, CG), avec une technique de détection très sensible comme la spectrométrie de masse, permet une identification moléculaire avec des seuils de détection très faibles (de l'ordre de quelques nano grammes par litre) pour chacun des constituants à identifier. Selon la littérature, plusieurs méthodes analytiques peuvent être choisies pour l'analyse de phtalates. Généralement, la CG présente une meilleure sensibilité que la méthode CLHP, mais cela dépend de plusieurs facteurs comme le prétraitement et les conditions expérimentales. La CLHP peut être utilisée comme une technique particulièrement utile pour les analyses des phtalates et des produits de dégradation non volatiles (Defranceschi et al., 2015).

Différentes conditions d'analyse de phtalates par CG et par CLHP trouvées dans la littérature sont présentées dans le Tableau 8 (Defranceschi et al., 2015).

Tableau 8: Conditions de mise en œuvre des méthodes de dosages de phtalates (Defranceschi et al., 2015).

Phtalate analysé	Méthode analytique	Phase mobile ou gaz vecteur	Débit (mL.min ⁻¹)	Type de colonne	Détecteur
DBP	CLHP	Acétonitril/eau (90/10)	1,0	C 18	UV
DEP	CLHP	Acétonitril/eau (90/10)	0,5	C 18	UV
DMP, DEP, BBP, DBP	CLHP	Acétonitril/eau (95/5)	0,2	C 8	SM
DMP, DBP,	CLHP	Méthanol/eau	1,0	C 18	UV

DEHP		(80/20)			
DBP	CLHP	Acétonitril/eau (5/95)	1,0	C 18	SM
DMP, DBP, BBP, DEHP	CG	Azote	1,5	Colonne capillaire (HP ultra 2)	SM
Sous-produits du DEP	CG	Hélium	1,5	Colonne capillaire (HP-5)	SM
DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP	CG	Hélium	1,0	Colonne capillaire (RTX-5-MS)	SM

Un des problèmes dans l'analyse des phtalates réside dans la contamination inévitable de l'échantillon à cause des nombreux plastiques utilisés de l'extraction à l'analyse (matériel de laboratoire, gants, seringue, bouchon..). De ce fait, il est essentiel de ne pas oublier de soustraire un blanc aux résultats obtenus pour l'échantillon (**German, 2014**).

10.3. Méthodes d'analyse du di (2-éthylhexyle) (DEHP):

10.3.1. Préparation échantillon: Le prétraitement n'est pas détaillé dans cette synthèse où l'effort est mis sur la préparation et le dosage du DEHP. On peut cependant relever que, le plus souvent, l'échantillon est séché, congelé, le cas échéant disséqué et homogénéisé (**Schiavone et Coquery, 2010**).

10.3.2. Prise d'essai: elle varie de 1 à 25 g et se situe en général autour de 10 g poids frais (**Schiavone et Coquery, 2010**).

10.3.3. L'étape d'extraction: cette étape peut être réalisée par l'utilisation des ultrasons au soxhlet, par simple agitation mécanique et par PFE (**Schiavone et Coquery, 2010**).

10.3.4. Le solvant d'extraction: utilisé est le plus souvent un mélange de solvants apolaires : un mélange hexane/dichlorométhane est utilisé 3 fois sur les 9 publications étudiées et un mélange dichlorométhane/acétone 2 fois. Ensuite chaque publication utilise un solvant ou un mélange de solvants différent : un mélange cyclohexane/acétone, de l'hexane, du dichlorométhane ou du cyclohexane (**Schiavone et Coquery, 2010**).

10.3.5. L'étape de purification: dans le cas des végétaux, une publication analyse les plantes sans effectuer aucune purification et l'autre, qui analyse de l'herbe et des choux, effectue une SPE supplémentaire (par rapport à la purification du poisson, également

analysé) pour éliminer les stérols sur une phase Florisil. Dans les 7 autres publications concernant les poissons, mollusques, crustacés et vers, la purification est effectuée dans 3 cas par GPC, dans 2 cas sur colonne silice/alumine, dans 1 cas sur colonne silice, dans 1 cas sur colonne alumine et dans 1 cas par GPC suivie d'une SPE (phase non renseignée). La publication utilisant une purification sur colonne alumine, ajoute une purification supplémentaire sur colonne Florisil dans le cas où les analyses sont faites par GC. De plus, une des publications mentionne l'ajout de cuivre pour l'élimination du soufre (**Schiavone et Coquery, 2010**).

Le solvant d'éluion est le plus souvent un mélange de solvants apolaires : mélange hexane/dichlorométhane dans 3 cas sur 4. Le dichlorométhane est utilisé dans la 4ème publication. Les publications utilisant une purification par GPC n'ont pas été ici prises en compte, le solvant utilisé n'étant pas dans cette technique un paramètre critique (**Schiavone et Coquery, 2010**).

10.3.8. Autres paramètres de validation:

10.3.8.1. Etalonnage interne: 3 publications sur 9 l'utilisent, 2 avec le DEHP-d4 et 1 avec le DnOP-d4, cette dernière molécule servant à analyser d'autres phtalates également (**Schiavone et Coquery, 2010**).

10.3.8.2. Rendements: 1 publication détaille son protocole de dopage et obtient un rendement >88,4% (matrice : plante). 3 autres publications sont aussi détaillées mais les dopages ne sont pas fait dans une matrice d'intérêt pour cette synthèse : huile d'olive, sol et sédiment. 1 autre publication ne détaille pas ses résultats et 4 ne présentent pas de résultats chiffrés de rendements (**Schiavone et Coquery, 2010**).

10.3.8.3. Précision: pratiquement aucune information n'est donnée. Une publication détaille son protocole de dopage dans les plantes et obtient un RSD compris entre 6 et 18%. Deux publications sur les trois détaillent leur protocole de dopage dans des matrices autre que du biote, et obtiennent des RSD compris entre 7 à 26% pour l'une et <15% pour l'autre (**Schiavone et Coquery, 2010**).

10.3.8.4. Blancs: 5 publications vérifient les blancs. Des blancs solvants (blancs analytiques servant à vérifier l'absence de contamination lors de l'étape de dosage), des blancs méthodes (blancs procédures vérifiant l'absence de contamination de tout le

processus d'analyse de l'échantillon, de l'extraction au dosage) et, beaucoup moins souvent, des blancs terrains sont analysés (**Schiavone et Coquery, 2010**).

Dans un cas, la valeur du blanc est retranchée et dans un autre elle est trop élevée pour permettre de rendre des résultats. Dans les autres cas, la valeur maximale admise dans le blanc n'est pas mentionnée (**Schiavone et Coquery, 2010**).

11. Rejets dans l'environnement:

Les rejets peuvent se produire pendant la fabrication et le traitement des phtalates, y compris leur transport et leur stockage, ainsi que pendant la production, l'utilisation et l'élimination des produits qui en contiennent (par exemple, le rejet de cosmétiques comportant des phtalates dans les égouts). Les phtalates présents dans les produits et les articles manufacturés peuvent être rejetés dans l'environnement à mesure que le produit ou l'article se dégrade sous l'effet des agents d'altération, comme la lumière du soleil et les précipitations. Pendant les activités de traitement, les phtalates ne sont pas liés chimiquement à des matrices polymères et, avec le temps, ils peuvent migrer à la surface des produits polymères. Cette migration devrait être lente, et elle sera neutralisée par les forces chimiques et physiques qui cherchent à retenir les phtalates à l'intérieur des polymères. Compte tenu de leurs utilisations dans les produits industriels et de consommation, les phtalates devraient être rejetés surtout dans l'air et dans l'eau (**Environnement et Changement climatique Canada Santé Canada, 2020**).

Les phtalates en tant que produits chimiques industriels sont devenus des polluants environnementaux omniprésents en raison de leur utilisation généralisée (**Karačonji et al., 2017**).

Pour le DIDP comme pour le DINP, les émissions industrielles principales vers l'environnement sont rattachées aux industries de fabrication du PVC qui utilisent le DIDP et DINP comme substituts du DEHP. On remarque également que les quantités rejetées dans l'atmosphère et vers les milieux aquatiques sont sensiblement les mêmes pour les industries utilisant le DIDP et DINP comme réactif de synthèse (**Brignon et Gouzy, 2013**).

Tableau 9: Emissions industrielles de DIDP en Europe (Brignon et Gouzy, 2013).

Etape du cycle de vie	Rejets liquides (t/an)	Rejets atmosphériques (t/an)
Production	63	-
Utilisation dans la fabrication du PVC	66.1	66.1
Utilisation dans la fabrication des polymères non PVC	10.6	10.6
Utilisation comme additif dans la fabrication des colles, joints et adhésifs	4.7	-
Utilisation comme additif dans la fabrication des peintures	4.60	1.20
Total	149	77.9

Tableau 10: Emissions industrielles de DINP en Europe (Brignon et Gouzy, 2013).

Etape du cycle de vie	Rejets liquides (t/an)	Rejets atmosphériques (t/an)
Production	41	-
Utilisation dans la fabrication du PVC	40.2	40.4
Utilisation dans la fabrication des polymères non PVC	4.6	4.6
Utilisation comme additif dans la fabrication des colles, joints et adhésifs	8.2	2.1
Utilisation comme additif dans la fabrication des encres	8.2	2.1
Utilisation comme additif dans la fabrication des peintures	8.2	2.1
Recyclage du papier	5	-
Total	115.4	51.3

12. Distribution dans l'environnement:

Les phtalates sont largement retrouvés dans les différents compartiments de l'environnement (Almeras et al., 2010). Différentes études ont démontré la présence de ces composants dans l'air ainsi que dans les poussières domestiques provenant majoritairement des matériaux de construction et des éléments synthétiques tels que les revêtements de sol ou les peintures (Muczynski, 2011).

Dans l'air, ils sont à la fois présents dans la phase gazeuse et dans la phase particulaire (Dargnat, 2004).

Ils seraient progressivement libérés de leurs matériaux de substrat et s'accumuleraient à une concentration mesurable dans différents environnements tels que l'atmosphère, l'eau douce, les sédiments, les sols et les sites d'enfouissement en raison de leurs caractéristiques réfractaires **(Qian et al., 2020)**.

La répartition dans l'environnement tend à être en grande partie tributaire de la capacité des phtalates de se solubiliser dans l'eau, de se volatiliser ou de s'adsorber sur les particules, tandis que les substances plus solubles et plus petites ont tendance à se retrouver dans les milieux atmosphérique et aquatique, et les substances plus grosses avec une solubilité limitée dans l'eau ont tendance à s'adsorber sur les sédiments ou à demeurer dans les sols. Les phtalates à chaîne courte se répartissent dans l'eau, le sol et l'air, mais pas dans les sédiments, les phtalates à chaîne moyenne se répartissent plus uniformément entre l'eau et les sédiments, tandis que les phtalates à chaîne longue se répartissent surtout dans les sédiments, une proportion moindre restant dans l'eau **(Environnement et Changement climatique Canada Santé Canada, 2020)**.

Étant donné les utilisations connues et les rejets des phtalates l'eau est considérée comme étant leur principal milieu récepteur dans l'environnement **(Environnement et Changement climatique Canada Santé Canada, 2020)**.

Ainsi les phtalates se retrouvent dans de nombreux compartiments environnementaux et les différents cheminements sont schématiquement représentés dans le schéma: **(Defranceschi et al., 2015)**.

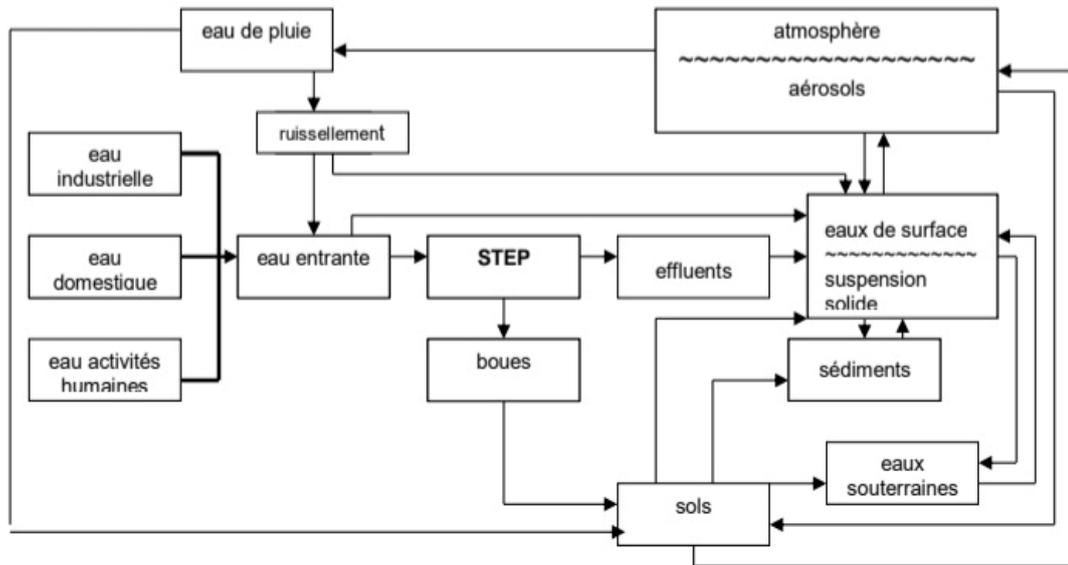


Figure 11: schéma qui représente nombreux compartiments environnementaux et les différents cheminements des phtalates (Defranceschi et al., 2015).

La persistance des phtalates dans l'environnement fait d'eux une préoccupation de santé publique émergente, car ils ont des effets potentiels sur la reproduction, le développement, l'obésité et d'autres problèmes de santé publique. Chez les animaux, ces xénobiotiques sont liposolubles et permettent un stockage facile dans les tissus adipeux pendant de longues périodes (Dutta et al., 2020).

Chapitre II:
Exposition, toxicité et écotoxicité des
phtalates

1. Exposition aux phtalates:

Les phtalates sont des produits chimiques synthétiques à fort volume de production qui présentent des expositions humaines omniprésentes en raison de leur utilisation dans les plastiques et d'autres produits de consommation courants (**Lovekamp-Swan et Davis, 2003**). Les aliments, l'eau et l'air qui sont en contact avec des matières contenant des phtalates peuvent être contaminés et agir comme source d'exposition (**Heidari et al., 2022**).

Tout en reconnaissant que l'exposition aux ces éléments peut provenir de sources non plastiques (par ex., parfums et cosmétiques), le plastique est largement considéré comme une source d'exposition prédominante, en particulier par l'alimentation (**Eales et al., 2022**).

Ils ne sont pas liés de façon covalente au produit par exemple, ils sont détectés dans la poussière domestique. L'exposition cutanée peut également se produire par l'entremise de vêtements, de cosmétiques et d'équipement médical, comme les cathéters et les poches en plastique, par exemple. Ainsi, les humains sont constamment exposés aux phtalates par voie orale, cutanée et par inhalation (**Habert et al., 2014**).

L'exposition à des composés de phtalate de poids moléculaire élevé peut provenir principalement de l'alimentation, tandis que les métabolites de phtalate de faible poids moléculaire dans l'organisme sont susceptibles de provenir d'autres sources, comme les produits de soins personnels, la poussière et l'exposition à l'air intérieur (**Eales et al 2022**).

Il existe deux types de contamination par ces produits: avec des résidus de phtalates, indésirables dans les produits (par exemple, les phtalates dans les boissons et les aliments), et la contamination par des phtalates ajoutés intentionnellement aux produits (par exemple, les phtalates dans les produits en PVC souple) (**Karačonji et al., 2017**).

1.1. Les phtalates dans l'environnement:

Les phtalates peuvent être rejetés dans l'environnement pendant la production, l'utilisation et l'élimination de produits à base de plastique. Dans les systèmes aquatiques, les principales sources de ces xénobiotiques sont le lessivage, le ruissellement et les dépôts atmosphériques. Leur transport et leur devenir dans l'environnement varient en fonction de

leurs propriétés physico-chimiques et des conditions environnementales (**Metcalfé et al., 2022**).

En raison de leur utilisation et de leur rejet généralisés, ainsi que de la propension au transport mondial des plastiques, dont beaucoup contiennent des phtalates, les phtalates se trouvent dans la plupart des milieux environnementaux, par exemple l'air ambiant, les eaux de surface, le sol, les sédiments, etc. Les organismes aquatiques, les poissons et les animaux terrestres sont manifestement exposés au DEHP (**U.S. Environmental Protection Agency, 2012**).

Les esters de phtalates sont des contaminants environnementaux qui présentent une faible toxicité (**Simar-Mentières et al., 2021**).

Les principales voies d'apport ces composants dans l'environnement sont les émissions dans l'air (volatilisation) et les pertes par lessivage à partir de certaines applications (solubilisation). Parmi les sources de rejets dans l'air, on peut noter les émissions au cours de la fabrication et de l'utilisation de phtalates et celles qui sont dues à la combustion incomplète des matières plastiques. Ils se retrouvent ensuite dans les eaux, les sols et les sédiments (**Multon, 2018**).

1.2. Exposition à la population:

Les populations générales sont exposées aux phtalates et à leurs mélanges principalement par ingestion d'aliments contaminés ainsi que par inhalation de phtalates d'origine atmosphérique et par contact direct avec la peau avec des produits contenant des phtalates (**Eleftheria et al., 2021**).

Des études d'épidémiologie récentes ont établi des corrélations entre le développement du testicule fœtal et l'exposition aux phtalates, aux concentrations environnementales dans l'espèce humaine. Ainsi des corrélations entre des niveaux élevés de phtalates dans les urines de la mère pendant la grossesse et une réduction de la masculinisation de l'enfant à la naissance ont été rapportées, de même qu'entre les concentrations de phtalates dans le lait maternel des premiers jours post-partum et différents indicateurs de la fonction des testicules des nourrissons (**Rouiller-Fabre et al., 2011**).

Les femmes ont un profil d'exposition aux ces molécules différent de celui des hommes. Il est intéressant de noter que les femmes en âge de procréer ont les plus hauts niveaux d'exposition au MBP que tout autre groupe d'âge/sexe (**Hannon et Flaws, 2015**).

L'exposition précoce aux phtalates chez les femmes enceintes est également associée à des altérations des hormones thyroïdiennes entraînant des troubles du spectre autistique et des retards du développement (**Monneret, 2017**).

Jusqu'à présent, la majorité des études in vivo portant sur les effets de l'exposition aux ces éléments sur le système nerveux se sont concentrées sur leurs effets lors d'une exposition périnatale, ou lors d'une exposition plus tardive, mais à des doses élevées. En revanche, les effets d'une exposition à de faibles doses de phtalates à l'âge adulte ont été peu étudiés (**Ahmadpour et al., 2022**).

Cette exposition a été associée à des effets néfastes sur la santé, y compris la perturbation endocrinienne, les symptômes respiratoires et les effets sur la reproduction et le neurodéveloppement (**Bølling et al., 2020**). Cependant, les effets de ces composés sur le système reproducteur ont été bien caractérisés chez les animaux, avec une toxicité gonadique observée après une exposition à forte dose (**Simar-Mentières et al., 2021**).

Plusieurs études ont signalé un lien entre l'exposition aux phtalates et les malformations du système reproducteur. Des études antérieures ont démontré que l'exposition aux phtalates entraînait des complications de reproduction chez les hommes (**Heidari et al., 2022**).

Pour certains ester phtalique, les effets néfastes sur le développement du système reproducteur mâle sont les plus graves (**U.S. Environmental Protection Agency, 2022**).

Les sources d'exposition via les produits de consommation sont donc diverses. Il peut s'agir: de l'alimentation, des matériaux d'emballages et des objets usuels (gants en PVC, jouets ...) (**Almeras et al., 2010**).

1.2.1. L'alimentation:

Les gens sont exposés au ce type des molécules en mangeant et en buvant des aliments qui ont été en contact avec des contenants et des produits contenant des phtalates (**Monneret, 2017**). L'exposition à l'eau potable et à l'air ambiant contribue légèrement à l'apport quotidien total (**Karačonji et al., 2017**). Dans une moindre mesure, l'exposition peut se

produire par inhalation de vapeurs de phtalates ou de poussières contaminées par des particules de phtalates (**Monneret, 2017**). La plupart des études portent sur l'exposition humaine au DEHP phtalate le plus abondant dans les produits de consommation (**Karačonji et al., 2017**).

Une revue datant de 2014 identifie les principaux aliments contenant ces esters parmi 35 enquêtes publiées entre 1990 et 2013. Ainsi, d'après ces différentes enquêtes, trois types d'aliments ressortent plus que les autres : les volailles, les graisses (incluant les huiles, le beurre, la margarine et des corps gras comme le lard) et les produits laitiers (crème fraîche et fromage notamment). L'ANSES a publié plusieurs études de l'alimentation totale dans lesquelles un focus sur la contamination par les phtalates est réalisé. Des aliments comme le beurre ou le chocolat semblent présenter de fortes concentrations en phtalates (**tableau 11**). De plus, il a été démontré que manger régulièrement dans des fastfoods augmente le taux de contamination. Enfin, les eaux de consommation et les boissons comme le vin ne sont pas épargnées (**Multon, 2018**).

En ce qui concerne les enfants, l'exposition par l'intermédiaire du lait maternel, en poudre, ou lait de vache est non négligeable. En effet ces trois sortes de laits sont contaminés par du DEHP notamment. L'utilisation de tire-lait en plastique peut également augmenter l'exposition aux phtalates. L'étude de l'alimentation totale infantile de l'ANSES met en évidence un point important. Des concentrations plus élevées sont également observées dans les céréales conditionnés dans des emballages individuels (dosettes) par rapport à celles des céréales conditionnés dans des emballages en carton, mais cette différence n'était pas statistiquement significative.²⁴ Cela permet cependant de prouver qu'il existe bien une migration des phtalates de l'emballage plastique à la nourriture (**Multon, 2018**).

Afin d'illustrer la possible présence de ce phtalate dans l'alimentation du fait de sa migration à partir d'emballage en plastique, nous relevons ci-après certaines concentrations relevées par le passé dans des produits d'alimentation courante. Il s'agit ici d'une étude canadienne, mais nous pouvons considérer que les concentrations ne varient pas fondamentalement pour les types d'aliments considérés (**Almeras et al., 2010**).

Tableau 11: quelques concentrations alimentaires pour le BBP (Almeras et al., 2010).

Migration à partir d'emballage plastique					
Yaourt	Cheddar	Beurre	Jus de légume	Eau embouteillée	Eau potable (robinet)
0.6 µg/g	1,6 µg/g	0,64 µg/g	0,11 µg/g	Entre 1 et 120 ng/L	<0,8 ng/L

1.2.2. Les jouets et articles de puériculture:

Les jouets constituaient une source d'exposition importante pour les enfants notamment du fait qu'ils ont tendance à les porter à la bouche pour les mâcher, les sucres, voire en avaler de petits morceaux. Cela pouvait poser un vrai problème puisque les enfants ont souvent tendance à être exposés que les adultes (Almeras et al., 2010).

La législation en matière de phtalates dans les jouets et articles de puéricultures est assez rigoureuse en France. Cependant, malgré cela, ces produits restent une source de contamination possible pour les enfants d'autant plus que ces derniers ont tendance à tout porter à la bouche. De plus, aucune campagne grand public visant à récupérer les anciens jouets contenant des phtalates aujourd'hui interdits n'ayant été menée, il est vraisemblable que ces objets continuent d'intoxiquer les jeunes enfants dans les familles les moins au fait des risques chimiques (Multon, 2018).

1.2.3. Les cosmétiques:

Les cosmétiques sont également une source d'exposition très connue aux phtalates. Ainsi l'utilisation de certains produits de soins corporels, de maquillages et de fragrances contribuent à la charge de l'organisme en phtalates. On en retrouve notamment dans toute sorte de produits de maquillages, dans les laques et gels pour les cheveux, dans les vernis à ongles, les parfums et composés utilisés pour parfumer les cosmétiques, les déodorants, les crèmes hydratantes et crèmes solaires, les bains de bouche, dans les produits d'hygiène féminine et dans les lingettes (Multon, 2018).

1.2.4. Les dispositifs médicaux (DM):

Les dispositifs médicaux (DM) représentent une part importante de la contamination humaine aux phtalates notamment chez les hémodialysés, lors des dons et transfusions de sang, chez les personnes dialysées et les prématurés et nouveau-nés en réanimation.

D'après l'ANSM, lorsque le DEHP est utilisé comme plastifiant dans les dispositifs en PVC, sa concentration dans le PVC plastifié est souvent de l'ordre de 30 à 40%. Une étude de la littérature fournit une liste d'exemples de dispositifs médicaux ou de situations médicales pouvant induire une exposition aux phtalates : Transfusions sanguines, don de sang et plaquettes, set de perfusion, hémodialyse, Matériels pour intra-veineuse : poche de sang, poche de nutrition parentérale, bypass (dérivation ou court-circuit en anglais), gaz respiratoire, L'extracorporel membrane oxygenation (ECMO) Tubes en PVC, Matériels dentaires, Tubulures pour ventilation, Canules de trachéotomie, Cathéters Gants d'examen, Gel pour échographie (Multon, 2018).

L'exposition peut se faire via les voies respiratoires, parentérales, entérales et/ou cutanées. En effet, le DEHP migre facilement de son support d'origine et en particulier la température est élevée comme c'est le cas pour les enfants dans les couveuses, s'il existe un contact avec des lipides (nutrition parentérale) ou en milieu alcalin (laits). De plus, l'exposition des nouveau-nés hospitalisés dans les unités de soins néonataux est critique car ils sont à la fois plus exposés et plus vulnérables à certains composants chimiques (Multon, 2018).

1.2.5. Les médicaments et compléments alimentaires:

En 2013, l'ANSM a identifié cinq phtalates entrant dans la composition d'environ 150 spécialités pharmaceutiques : le phtalate de dibutyle (DBP), le phtalate de diéthyle (DEP), l'acétate phtalate de polyvinyle (PVAP), le phtalate d'hypermellose (HPMCP) et l'acétate phtalate de cellulose (CAP). Selon les données disponibles et d'après le compte rendu de l'ANSM sur le sujet, actuellement le DBP, le DEP et le PVAP sont considérés comme potentiellement toxiques pour l'espèce humaine. Dans les médicaments autorisés en France, ils sont utilisés comme excipients principalement dans l'enrobage gastro-résistant des comprimés ou des gélules à libération modifiée. En ce qui concerne les compléments alimentaires, une étude américaine de 2012 publiée dans *Environmental Health Perspectives* a mis en évidence l'utilisation de phtalates dans plus de 100 produits pharmaceutiques et diététiques dont 50 produits sur ordonnance, 40 produits en vente libre et 26 compléments alimentaires portant des étiquettes de DEP ou de DBP. On peut se demander ce qu'il en est en France et en Europe. En réalisant une étude sur le Vidal on retrouve bien dans la composition de certains produits des phtalates (DEP) : Carbosymag,

Carbosylane, Carbosylane enfant, Eupressyl 60 mg, Mediatensyl 30, 60mg, Reminyl 8mg, 16mg, 24mg, Profenid LP 200 cp, Ketoprofene ranbaxy LP 200 cp (**Multon, 2018**).

Il est essentiel de noter que la formulation d'un médicament varie d'un laboratoire à un autre et notamment entre un princeps et son générique. Par exemple, le médicament Réminyl contient du DEP alors que les génériques produits par exemple par Biogaran ou Sandoz n'en contiennent pas. Il est aussi étonnant que la forme du médicament puisse impacter sur la présence ou non de phtalates dans la formulation du médicament. Prenons l'exemple du Profenid 200 LP sous forme de comprimé qui contient du DEP, alors que sous forme de gélule non. Cette exposition ne peut être négligée. Une prise de médicament contenant des phtalates pendant plus de 3 mois a été associée à un risque accru de 30% et 71% de mauvaise qualité du sperme dans une étude danoise de 2018 publiée dans Human Reproduction. 45 Une autre étude a établi qu'une exposition annuelle en DBP de plus de 10 000 mg était associée à une augmentation des risques de cancer du sein de 80% (**Multon, 2018**).

1.2.6. L'air intérieur, les poussières, les sols:

L'air intérieur est plus pollué que l'air extérieur notamment à cause des peintures, produits d'entretien ménagers, des bougies, encens, déodorants d'intérieur, répulsifs pour insectes, poussières, tapis par exemple. Un dégagement par les revêtements de sols en PVC et les meubles revêtus de matière plastique est aussi à l'origine de la contamination de l'air intérieur (**Multon, 2018**).

Lorsque le DEHP, composé organique semi-volatile, est utilisé dans les revêtements de sol, il constitue 20 à 40% du poids. Comme il n'est pas lié chimiquement aux matériaux, il est lentement émis dans l'environnement intérieur. Rappelons, de plus, que les enfants qui sont plus sensibles aux perturbateurs endocriniens, sont 2 à 10 fois plus exposés que les adultes. Une étude suédoise de 2015 a étudié la présence de phtalates dans les poussières de 30 écoles maternelles. Du DEHP, DEP, DnBP, DiNP, DiBP, DINCH ont été retrouvés. Cette contamination pourrait se faire à partir de l'émanation des sols de PVC ou encore par la présence de jouets en plastique dans la pièce par exemple. En France, une étude de l'EHESP (Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique) de Rennes a été effectuée dans 30 établissements scolaires. Les plus fortes concentrations étaient trouvées pour le DEHP, le DINP, le DIBP et le DBP (**Multon, 2018**).

2. Les voies d'expositions:

En présence de matières grasses ou sous l'effet de la chaleur, les phtalates passent du plastique aux aliments. De plus, les articles de vinyle laissent les phtalates s'échapper dans l'air et se déposer sur les autres surfaces ainsi que dans la poussière. Enfin, ils peuvent pénétrer par la peau lorsqu'on y applique un produit en contenant, par exemple. Leur exposition et leur absorption peut avoir lieu par inhalation, ingestion ou par voie cutanée (**German, 2014**).

L'exposition professionnelle peut se produire par voie cutanée (avec des phtalates de faible poids moléculaire comme le DEP, le DBP et le BBzP), par inhalation (avec des phtalates plus volatils comme le DEP et le DMP) ou, dans une moindre mesure, par ingestion (surtout avec le DEHP et le DINP de poids moléculaire élevé). Les données humaines sur l'absorption après une exposition par inhalation, par ingestion ou par contact cutané sont généralement limitées (**Fréry et al., 2020**).

L'exposition par inhalation et par voie cutanée au DBP peut également se produire, mais l'exposition par ces voies est considérée comme minimale. Dans la population humaine, les enfants (âgés de 0 à 11 ans) sont les plus exposés au DBP (**Arzuaga et al., 2019**).

2.1. Par inhalation:

Bien que les phtalates possèdent des pressions de vapeur relativement faibles, notamment pour le DEHP, les phtalates sont omniprésents dans l'air ambiant en raison de leur ubiquité dans les matériaux et les produits industriels (**Bergé, 2012**).

Malgré une pression de vapeur relativement faible, les phtalates sont omniprésents dans l'air intérieur. On les retrouve dans de nombreux produits de consommation courante tels que les cosmétiques (parfums et déodorants), les produits ménagers, les colles ou encore les revêtements intérieurs. Ces dernières années, les études et les campagnes de biomonitoring se sont multipliées. Des phtalates ont été mesurées dans l'air intérieur des habitations et les poussières domestiques. Les résultats de la campagne « Dépoussiérons l'industrie chimique » menée par Greenpeace ont montré la présence de DEHP, DBP et DIBP dans tous les échantillons de poussières prélevés dans les foyers français, avec une nette prédominance du DEHP (**Defranceschi et al., 2015**).

Leur absorption par inhalation peut se produire en ateliers, lors de leur transformation ou de leur application : quand ceux-ci sont utilisés à chaud et sous pression, ou sous forme d'aérosols à fortes teneurs en phtalates (exemple : peintures, vernis...) (Defranceschi et al., 2015).

Le consommateur est exposé à faibles concentrations émanant des intérieurs de véhicules, matériaux de construction, cosmétiques, adhésifs... Certains phtalates se retrouvent également dans la poussière de maison. La présence de revêtements de sol en PVC contribue à leur distillation dans la poussière (Defranceschi et al., 2015).

L'inhalation de particules contaminées contenant des phtalates constitue le deuxième mode d'exposition notable (Muczynski, 2011).

2.2. Par ingestion:

La principale source d'exposition aux phtalates pour la population générale est l'alimentation. Des phtalates ont été mesurés dans de nombreux aliments. Le DEHP est le phtalate le plus abondant, suivi du DBP et du BBP (Defranceschi et al., 2015).

Certains aliments (margarine, fromage, pâte à tartiner...) contiennent de petites quantités de phtalates, suite à leur migration depuis les emballages plastiques. Cette migration se fait parfois sous l'effet de la chaleur, lors d'un passage au four à micro-ondes par exemple. La plupart de ces molécules sont interdits dans les objets de puériculture et jouets susceptibles d'être portés à la bouche par les enfants (German, 2014).

Tableau 12: Teneurs en phtalates dans les aliments (ng/g) et dans les eaux de boissons (ng/L) (Defranceschi et al., 2015).

Echantillon	DMP	DEP	DnBP	BBP	DEHP
Eau minérale (France)	nd – 42	15 – 81	75 – 185	nd – 27	46 – 358
Eau de source (France)	nd – 42	24 – 54	85 – 182	nd – 10	90 – 132
Eau minérale gazeuse (France)	10 – 20	19 – 51	65 – 131	nd – 5	90 – 248
Eau de robinet	8 – 12	nd – 30	40 – 51	nd – 3	51 – 59

(Paris)					
Terrine de poisson	Nd	Nd	4,82	nd	453,2
Mâche	Nd	Nd	31,47	nd	348,7
Radis	Nd	Nd	130,6	nd	138,0
Cuisse de poulet	Nd	Nd	126,9	nd	644,8
Riz basmati	Nd	Nd	9,14	0,68	156,2
Pomme Granny	17,83	23,11	35,27	nd	169,9
Raisin noir	2,78	12,77	35,84	nd	210,5
Salade de fruits	12,62	Nd	36,70	2,37	146,4
Huile d'olive	Nd	Nd	96 – 490	nd - 1730	N d – 4700
Jambon	1,1	-	260	17	3 300
Fromage de brebis	-	-	780	25	890
Huile d'olive	-	-	-	340	24 000
Poulet	4,9	24	760	11	670
Fromage de vache	-	nd – 7	nd – 300	nd – 39	41 – 1230
Légumes verts	-	nd - 6,7	nd – 30	-	nd – 140
Poisson	nd – 17	nd - 8,5	5 – 380	nd – 5	2,3 – 290
Fruits	-	-	16 – 50	-	30 – 120

Les plastiques utilisés dans la fabrication des contenants alimentaires peuvent libérer des phtalates. Des phénomènes de migration ont été constatés depuis les emballages vers les denrées alimentaires, et notamment les corps gras. Cependant, l'utilisation en France du PVC dans les emballages alimentaires a aujourd'hui fortement diminué voire disparu (Defranceschi et al., 2015).

Des études récentes réalisées en Allemagne et en Belgique ont mis en évidence d'autres sources de contamination ont mesuré des concentrations urinaires en métabolites chez des personnes ayant consommé des aliments locaux, n'ayant subi aucune préparation ou ayant été en contact avec un contenant en plastique. Les résultats ont montré des concentrations

100 fois plus élevées que les niveaux moyens rencontrés chez la population générale. Dans le même concept, ont étudié la contamination des produits laitiers « de la ferme à la table ». Les auteurs ont identifié d'autres voies de contamination telles que le processus de traite mécanique et la contamination de l'environnement responsable de l'ingestion de phtalates par le bétail. L'origine de la contamination des aliments est difficile à évaluer. Les emballages, les opérations de transformation des aliments, mais également l'environnement sont autant de sources possibles de contamination des denrées alimentaires (**Defranceschi et al., 2015**).

Pour l'heure, on considère que l'exposition par inhalation est due principalement aux poussières mais dans une proportion moindre que l'ingestion (**Almeras et al., 2010**).

2.3. Par contact et absorption cutanée:

L'absorption dermique de phtalates, en raison de l'application de produits de soins tels que les crèmes solaires, shampoings, lotions, et autres cosmétiques, peut être considérée comme une voie importante d'exposition pour les enfants et les tout petits. L'absorption dermique des humains est cependant peu documentée. Plusieurs facteurs affectent cette absorption : partie spécifique du corps exposée, concentration chimique, quantité de peau exposée, durée de l'exposition, absorption du composé chimique par la peau (**Ricard, 2018**).

Les enfants ont une plus grande surface corporelle par rapport à leur volume en comparaison avec les adultes ; ils sont donc exposés à une dose interne plus élevée en produits chimiques. Il n'existe pas de données sur la perméabilité de la peau des enfants, sauf pour les prématurés qui ont une perméabilité augmentée aux expositions par voie dermique (**Ricard, 2018**).

Le risque d'exposition n'est notable qu'en cas de contact prolongé avec des articles contenant d'importantes concentrations en phtalates. Notamment dans les dispositifs médicaux ou encore les jouets pour enfants. Les risques potentiels concernent surtout les travailleurs amenés à les manipuler, lors de la fabrication d'articles en PVC par exemple (**German, 2014**).

De plus, on peut penser que les phtalates contenus dans l'air et la poussière peuvent être contaminants par voie dermique (**Ricard, 2018**).

Tableau 13: contribution de chaque couple milieu/voie d'exposition totale des adultes (Almeras et al., 2010).

Exposition des adultes et des enfants à partir de 3 ans		
Voies d'exposition	Milieux	Ordre de grandeur des doses absorbées mesurées ou modélisées (kg/j)
Inhalation	Air et vapeur	De l'ordre du ng
	Poussières	De l'ordre de la 10 ^{ème} ng
Ingestion	Aliments	De l'ordre du µg
Cutanée	Cosmétique	Pas de données
	Sol	Pas de données

Tableau 14: contribution de chaque couple milieu/voie d'exposition totale des enfants (Almeras et al., 2010):

Exposition des très jeunes enfants (en dessous de 3 ans)		
Voies d'exposition	Milieux	Ordre de grandeur des doses absorbées mesurées ou modélisées (kg/j)
Inhalation	Air et vapeur	De l'ordre du ng
	Poussières	De l'ordre de la 10 ^{aine} ng
Ingestion	Jouets	De l'ordre de la 100 ^{aine} ng
	Aliments	De l'ordre du µg à la 10 ^{aine} µg
	Poussières et sol	Pas de données
Cutanée	jouets	De l'ordre du µg

Quant à l'exposition par voie cutanée avec les cosmétiques, elle n'est que très peu documentée mais il semblerait que la peau soit une barrière suffisante pour que l'exposition soit considérée comme négligeable par rapport aux autres. L'absorption cutanée serait cependant facilitée pour les phtalates à courte chaîne tels le DEP, le DBP ou encore le BBP

Pour l'heure, on considère que l'exposition par inhalation est due principalement aux poussières mais dans une proportion moindre que l'ingestion (**Almeras et al., 2010**).

3. Détermination de la contribution par phtalates par l'exposition:

La part de chaque phtalate dans l'exposition totale est extrêmement difficile à déterminer car plusieurs phtalates peuvent avoir la même application. Pour l'heure, on considère que l'exposition par inhalation est due principalement aux poussières mais dans une proportion moindre que l'ingestion (**Almeras et al., 2010**).

Nous pouvons toutefois observer que l'exposition provient majoritairement de l'ingestion. Pour l'heure, on considère que l'exposition par inhalation est due principalement aux poussières mais dans une proportion moindre que l'ingestion (**Almeras et al., 2010**):

D'aliments contaminés via les emballages. Ces aliments sont principalement les aliments gras tels que le beurre, le lait et la viande. Les principaux phtalates qui s'y retrouvent sont le DIBP, le DBP et le DEHP, de jouets du fait de la propension des enfants à les porter à la bouche. Les phtalates les plus impliqués étaient ici (du moins avant leur restriction) le DINP (exposition estimée entre 5 et 44 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) et le DEHP (exposition allant jusqu'à 85 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$). Pour l'heure, on considère que l'exposition par inhalation est due principalement aux poussières mais dans une proportion moindre que l'ingestion (**Almeras et al., 2010**).

L'exposition au DEHP, au DINP et au DIDP serait causée principalement par les produits de consommation courante et par les multiples sources intérieures. Pour l'heure, on considère que l'exposition par inhalation est due principalement aux poussières mais dans une proportion moindre que l'ingestion (**Almeras et al., 2010**).

Une modélisation SceBRA (Scenario Based Risk Assessment Approach) réalisée a été effectuée pour mieux connaître les expositions internes des consommateurs européens à quelques phtalates. Elle a fourni les résultats suivants. Pour l'heure, on considère que l'exposition par inhalation est due principalement aux poussières mais dans une proportion moindre que l'ingestion (**Almeras et al., 2010**).

Tableau 15: principales sources et voies d'exposition pour certains phtalates Pour l'heure, on considère que l'exposition par inhalation est due principalement aux poussières mais dans une proportion moindre que l'ingestion (Almeras et al., 2010).

Phtalates	Sources et/ou voie principale d'exposition
DMP	Air intérieur
DEP	Produits de soin (pour la peau, shampoing, ...)
DBP, DEHP	Alimentation Ingestion de terre et Syndrome de Pica (enfants et jeunes enfants)
BBP, DIDP, DINP	Syndrome de Pica et ingestion de poussières (enfants et très jeunes enfants)

Tableau 16: exposition journalière interne pour 8 phtalates en µg/kg/j pour 5 groupes de consommateurs. Estimations basées sur un suivi ambiant et des scénarios de calcul pour l'ingestion d'aliments, d'air, d'eau de produits de consommations, de poussières intérieures, de succion de jouets, ... Pour l'heure, on considère que l'exposition par inhalation est due principalement aux poussières mais dans une proportion moindre que l'ingestion (Almeras et al., 2010).

µg/kg/j	Nourissons 0-12 mois (5,5kg)		Très jeunes enfants 1-3 ans (13kg)		Enfants 4-10 ans (27kg)		Femme adulte 18-80 (60kg)		Homme adulte 18-80 (70kg)	
	Moy	Max	Moy	Max	Moy	Max	Moy	Max	Moy	max
DMP	1,81	23,46	0,76	9,72	0,49	6,28	0,22	2,54	0,22	2,98
DEP	3,48	19,74	1,49	8,31	0,76	4,44	1,43	64,93	1,15	50,94
DBP	1,57	5,58	0,68	2,62	0,29	1,25	0,41	1,45	0,45	1,61
DnBP	7,60	44,92	2,55	25,42	1,23	17,01	3,53	38,56	3,61	18,57
BBP	0,76	7,56	0,31	3,67	0,06	1,24	0,27	1,65	0,31	1,89
DEHP	16,16	135,28	6,31	62,10	1,97	17,44	2,54	14,71	2,85	16,32
DINP	21,98	135,02	7,07	67,19	0,19	5,61	0,00	0,26	0,00	0,29
DIDP	1,43	8,99	0,51	4,24	0,02	0,47	0,00	0,08	0,00	0,09
Somme	54,80	380,57	19,68	183,28	5	53,73	8,42	124,17	8,59	92,38

Cette modélisation permet de vérifier l'importance des expositions dues au DEHP et au DINP Pour l'heure, on considère que l'exposition par inhalation est due principalement aux poussières mais dans une proportion moindre que l'ingestion (Almeras et al., 2010) .

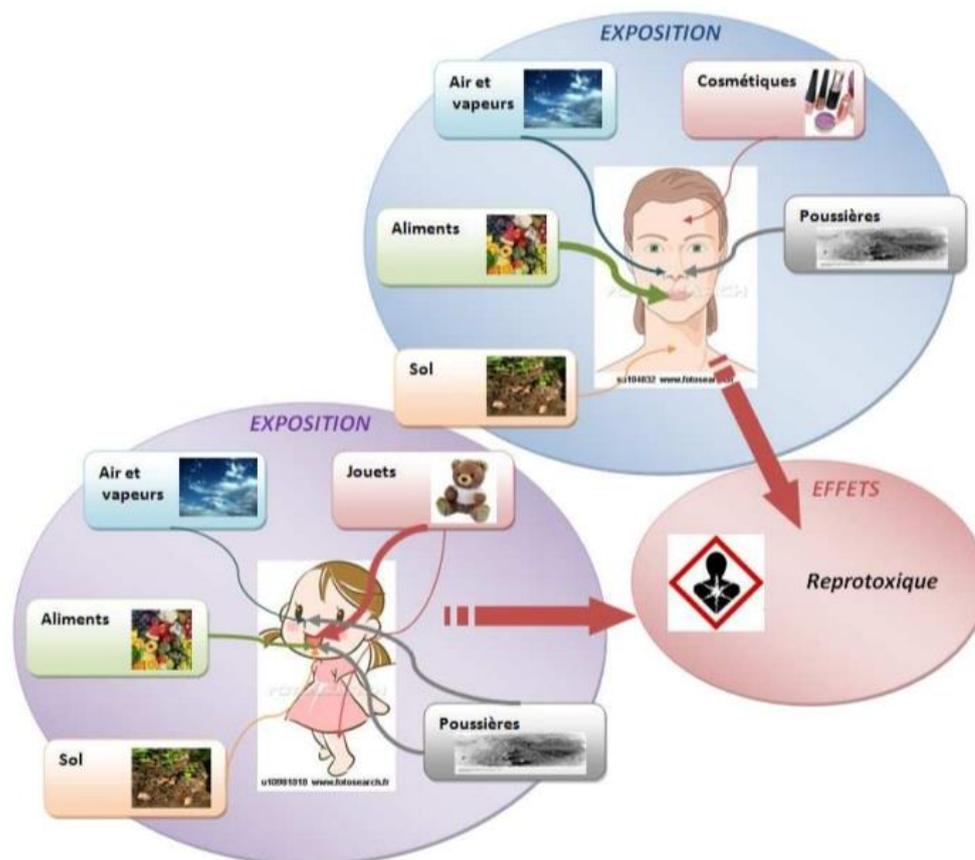


Figure 12: contribution des différents milieux à l'exposition totale Pour l'heure, on considère que l'exposition par inhalation est due principalement aux poussières mais dans une proportion moindre que l'ingestion (Almeras et al., 2010).

4. La toxicocinétique des phtalates:

4.1. Absorption:

C'est un ensemble de processus par lequel une substance pénètre dans l'organisme en passant de son site d'absorption à la circulation générale. L'absorption varie en fonction de la nature chimique du xénobiotique et de la voie d'administration. Les différentes voies d'absorption passent par (Marques, 2015):

4.1.1. Le tractus gastro-intestinal:

Les substances étrangères qui traversent la muqueuse gastro-intestinale pénètrent dans le flux sanguin. La quantité absorbée dépend du site de passage (bouche et œsophage, estomac, intestin, colon et rectum) avec une absorption importante au niveau de l'estomac et de l'intestin (Marques, 2015).

4.1.2. Le tractus respiratoire:

L'absorption d'une substance inhalée a lieu tout au long de ce tractus. Elle est fonction de la ventilation, de la solubilité de la substance et de la taille des particules dans le cas d'un aérosol (Marques, 2015).

4.13. La peau:

Les substances peuvent pénétrer à travers l'épiderme par simple diffusion, les composés polaires (hydrosolubles) passent à travers la couche kératinisée hydratée, les composés non polaires (liposolubles) se dissolvent et diffusent à travers les matériaux lipidiques entre les filaments de kératine. Le degré d'hydratation de la peau, l'altération de l'épiderme, la température ou la présence de solvant augmentent la pénétration des composés (Marques, 2015).

Il existe des différences d'absorption cutanée selon la zone corporelle et selon les espèces (le singe, le porc et le cobaye sont souvent similaires à l'homme) (Marques, 2014).

4.2. Distribution:

Les substances absorbées sont distribuées dans l'organisme selon un modèle monocompartimental ou bicompartimental. Le modèle à un compartiment est appliqué à une substance qui est introduite, distribuée instantanément dans tout l'organisme et éliminée en quantités proportionnelles à la charge corporelle. La plupart des substances chimiques qui sont absorbées dans l'organisme, suivent une cinétique qui comporte au moins deux compartiments : le produit pénètre et se distribue dans le premier (en général le sang) puis passe dans un autre (foie, reins) d'où il est éliminé pour repasser éventuellement dans un troisième. La concentration dans le premier compartiment diminue avec le temps, dans les autres elle augmente, atteint un maximum puis diminue. Les organes les plus vascularisés (foie, rein, cœur, cerveau) reçoivent le plus de substance. Les os et le tissu adipeux, peu vascularisés, servent de stockage (Marques, 2015).

4.3. Métabolisme:

C'est un processus, généralement enzymatique, par lequel une substance chimique est transformée en une autre (métabolite) à l'intérieur de l'organisme (Marques, 2015).

Les ester phtalique ne sont pas bioaccumulables et sont excrétés du corps par l'urine, les matières fécales et le lait maternel (**Eleftheria et al., 2021**).

Les phtalates à chaîne courte peuvent être excrétés sans modification de l'organisme, tandis que les phtalates à chaîne longue sont convertis en une forme plus hydrosoluble pour l'excrétion (**Eleftheria et al., 2021**).

Dans l'organisme, ces molécules sont rapidement métabolisées au cours d'une succession de réactions enzymatiques (**Rouiller-Fabre, 2011**). Ce mécanisme se fait généralement par les lipases intestinales en métabolites monoesters, qui sont considérés comme la forme bioactive des composés phtalates (**Arzuaga et al., 2019**).

Leur transformation métabolique après l'exposition commence par la rupture hydrolytique des diesters (**Muscogiuri et Colao, 2017**).

On distingue deux réactions majeures. Lors de la réaction de phase I, le diester de phtalate ($C_6H_4(COOR)_2$) est hydrolysé au niveau d'une des chaînes carbonées de sa structure en monoester ($C_6H_4(COOR)COOH$), produisant de ce fait son monoester primaire correspondant (**Rouiller-Fabre, 2011**). Le taux de transformation des phtalates en monoesters par oxydation de phase I semble être lié à la longueur des chaînes d'esters, les composés de poids moléculaire plus élevé (et lipophiles) étant métabolisés plus rapidement (**Metcalf et al., 2022**). Les produits de biotransformation (métabolites) de phase 1 des phtalates chez l'homme sont des monoesters qui peuvent être métabolisés en produits oxydatifs (**Karačonji et al., 2017**).

Cette première phase de métabolisation a lieu majoritairement au niveau de l'intestin et de différents organes parenchymateux est catalysée par des lipases et estérases (**Rouiller-Fabre, 2011**).

Si les phtalates à courtes chaînes carbonées tel que le DEP ou le DMP ne sont l'objet que d'une métabolisation primaire, les diesters à longues chaînes comme le DEHP et le DBP subissent une série de métabolisations secondaires (principalement composées d'hydroxylation et d'oxydation) sur leur chaîne aliphatique carbonée, produisant une grande variété de monoesters secondaires (**Rouiller-Fabre, 2011**).

Ces métabolites secondaires sont facilement « conjuguables » sous l'action de l'uridine 5'-diphosphoglucoronyle transférase, qui fixe un élément glucoronide au niveau du

groupement alcool du monoester de phtalate. La conjugaison augmente le pouvoir hydrosoluble du métabolite ce qui facilite son excrétion dans les urines (**Rouiller-Fabre, 2011**).

Les monoesters hydrolytiques qui résultent de cette étape moléculaire sont ensuite excrétés dans l'urine ou sont traités comme conjugués glucuronides, dont certains sont oxydés. Les principaux métabolites des phtalates sont le phtalate de di-2-éthylhexyle (DEHP), le mono-éthylphtalate (MEP), le phtalate de monobutyle (MBP), le mono-benzylphtalate (MBzP), le phtalate de mono-(2-éthylhexyle), le phtalate de mono-(2-éthyl-5-hydroxyhexyle) (MEHHP), le phtalate de mono-(2-éthyl-5-oxohexyl) (MEOHP), phtalate de mono-(2-éthyl-5-carboxypentyl) (MECPP), phtalate de mono-isobutyle (MiBP), phtalate de mono-(3-carboxypropyl) (MCP) (**Muscogiuri et Colao, 2017**).

Les monoesters libres, conjugués glucuronides et les métabolites oxydatifs sont utilisés comme marqueurs urinaires de l'exposition aux phtalates (**Muscogiuri et Colao, 2017**).

Dans la biotransformation de phase 2, les monoesters et les métabolites oxydatifs peuvent se conjuguer avec le glucuronide, et les formes libres et conjuguées sont éliminées du corps par l'urine et les fèces (**Karačoni et al., 2017**).

Dans une étude, les concentrations des métabolites oxydatifs monoesters du DEHP, du phtalate de mono(2-éthyl-5-oxohexyl) et du phtalate de mono(2-éthyl-5-hydroxyhexyl) étaient quatre fois plus élevées que celles du métabolite monoester hydrolytique, le phtalate de mono(2-éthylhexyle) (MEHP) (**Hannon et Flaws, 2015**).

le DEHP est métabolisé en son métabolite monoester, le phtalate de mono-(2-éthylhexyle) (MEHP), et le phtalate de di-butyle (DBP) est converti en phtalate de mono-butyle (MBP) (**Habert et al., 2014**).

Le DEHP, un phtalate couramment trouvé, est hydrolysé en son monoester, le phtalate de diéthyle (DEP), puis métabolisé en plusieurs étapes en métabolites oxydatifs détectés dans l'urine (**Dutta et al., 2020**).

Le métabolite majoritaire du DEHP est l'acide téréphtalique, il est partiellement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal, avec 36% de la substance retrouvée intacte dans les fèces, leur pénétration percutanée du DEHP est très faible, limitant ainsi l'exposition systémique potentielle (**Mortureux, 2015**).

les métabolites sont des biomarqueurs appropriés pour l'exposition humaine aux composés d'origine **(Wang et al., 2019)**.

La demi-vie des phtalates ne dépasse pas 36 h corps. Chez les humains, 75 % du DEHP ingéré est métabolisé et excrété dans l'urine dans les deux jours **(Habert et al., 2014)**.

Leur demi-vie dans le corps humain (dans le plasma et l'urine) est inférieure à 24 h, et après le métabolisme, les monoesters des phtalates sont conjugués avec du glucuronide ou du sulfate et excrétés dans l'urine **(Wang et al., 2019)**.

Pour les phtalates à courte durée de vie (DEP, DBP, DiBP, BBzP), environ 70 à 80 % d'une dose orale est excrétée sous forme de métabolite monoester simple dans l'urine, comparativement à moins de 10 % et 3 % des phtalates à longue chaîne DEHP et DiNP, respectivement **(Fréry et al., 2020)**.

Des études récentes suggèrent que le phtalate de dibutyle (DBP) et le phtalate de benzylbutyle (BzBP) sont excrétés dans l'urine principalement sous forme de monoesters glucuronidés comme le glucuronide de phtalate de monobutyle (mBP-glu) et le glucuronide de phtalate de monobenzyle (mBzP-glu). Le DEP est principalement excrété sous forme de phtalate de mono éthyle libre (MEP) et le DEHP est excrété sous forme de glucuronides de ses métabolites oxydatifs **(Dutta et al., 2020)**.

Des études épidémiologiques ont établi une association entre la présence de métabolites des phtalates dans l'urine et la diminution de la distance ano-génitale chez les garçons ou la puberté précoce chez les filles **(Adam et Mhaouty-Kodja, 2021)**.

Comme ils ont été trouvés dans le foie, les poumons et les tissus adipeux ainsi que dans le sérum, l'urine, le liquide folliculaire ovarien et le liquide amniotique **(Eleftheria et al., 2021)**.

Leur présence dans les ovaires et le liquide amniotique signifie que l'exposition dure toute la vie à partir du développement des cellules germinales et de la vie du fœtus **(Eleftheria et al., 2021)**.

Cependant, il est difficile de mesurer l'exposition totale aux phtalates, car il n'existe de méthodes analytiques que pour certains métabolites et tous les produits de dégradation ne

sont même pas connus. En outre, des échantillons multiples seraient nécessaires pour des estimations fiables (**Eleftheria et al., 2021**).

La métabolisation se fait au niveau du foie en deux phases : la phase I se caractérise par une hydrolyse ou une oxydation et la phase II par une conjugaison. La métabolisation va dépendre de la structure des composés parents diesters (**Multon, 2018**).

Les composés de bas poids moléculaire, à chaîne courte (DEP et DBP par exemple) subissent une hydrolyse en phase I et sont transformés en mono-ester hydrolysé simple. Les composés de haut poids moléculaire (DEHP, DNOP, DiNP) subissent les biotransformations de la phase I également et sont donc hydrolysés en leur métabolite respectif mais sont ultérieurement métabolisés par oxydation de leurs longues chaînes alkyl lipophiles en mono-esters hydrophiles. Les métabolites sont alors excrétés sous forme libre (phtalates à courte chaîne) ou glucuronoconjugée (phtalates à chaîne longue) dans l'urine, les fèces et la sueur (**Multon, 2018**).

Le tableau suivant présente certaines des molécules mères et leurs métabolites (**Multon, 2018**).

Tableau 17: Phtalates, composés parents et leurs métabolites (Multon, 2018).

Composé parent	Métabolites correspondants
Di-2- ethylhexyl phtalate (DEHP)	<ul style="list-style-type: none"> • Mono-2- ethylhexyl phtalate (MEHP) • Mono-2- ethyl-5- hydroxyhexyl phtalate (MEHHP) • Mono-2-ethyl-5oxohexyl phtalate (MEOHP) Mono-2-ethyl-5carboxypentyl phtalate (MECPP) • Mono-2-carboxymethyl phtalate (MCMHP)
Diethyl phtalate (DEP)	<ul style="list-style-type: none"> • Monoethyl phtalate (MEP)
Dimethyl phtalate (DMP)	<ul style="list-style-type: none"> • Mono-methyl phtalate (MMP)
Butylbenzyl phtalate (BzBP)	<ul style="list-style-type: none"> • Monobenzyl phtalate (MbzP) • Mono-n-butyl phtalate (MBP minor)

Dibutyl phtalate (DBP)	<ul style="list-style-type: none"> • Mono-n-butyl phtalate (MBP) • Mono-3-carboxypropyl phtalate (MCPPn minor)
Di-isononyl phtalate (DiNP)	<ul style="list-style-type: none"> • Mono-iso-nonyl phtalate (MiNP)
Di-isobutyl phtalate (DiBP)	<ul style="list-style-type: none"> • Mono-isobutyl phtalate (MiBP)

Il est nécessaire de noter un point, la glucuro-conjugaison est une étape importante du métabolisme et de l'élimination. Or ce mécanisme n'est fonctionnel qu'à l'âge de 3 mois chez l'enfant. En effet l'activité de la glucuronyl-transférase n'est que de 5% à la naissance et atteint son maximum à 3 mois. Cela explique en partie la vulnérabilité accrue des fœtus et des nouveaux nés (Multon, 2018).

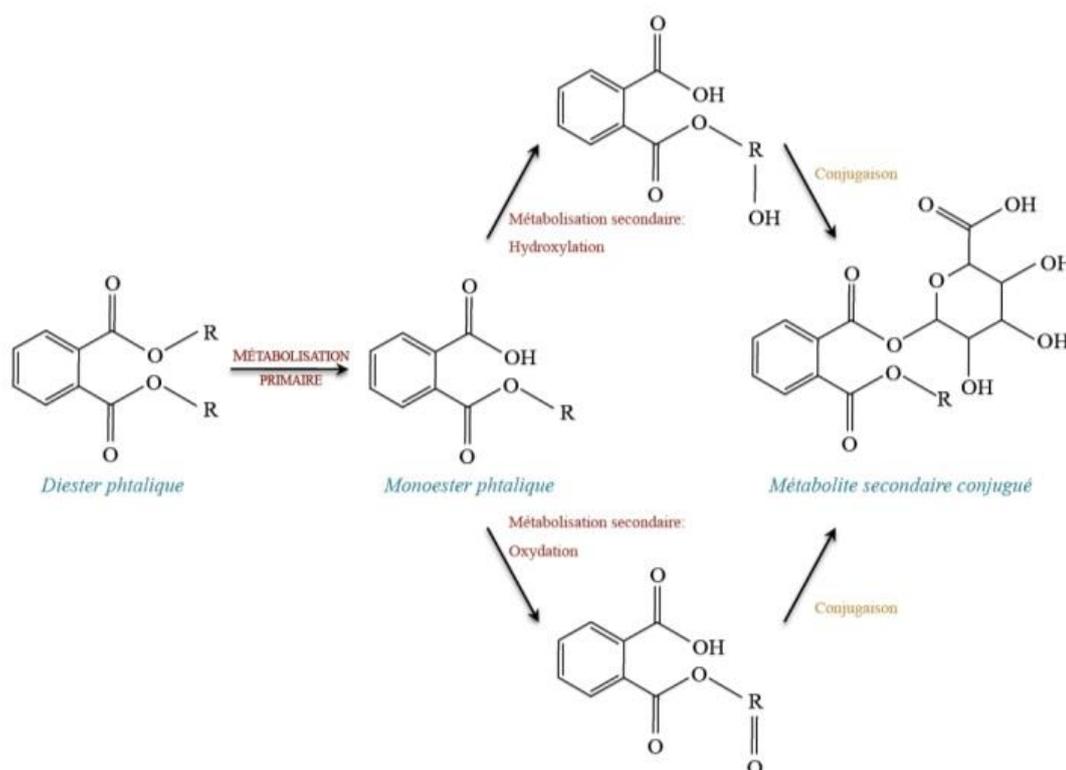


Figure 13: Représentation schématique générale des métabolisations primaire et secondaire des diester phtaliques à chaînes carbonées longues (Muczynski, 2011).

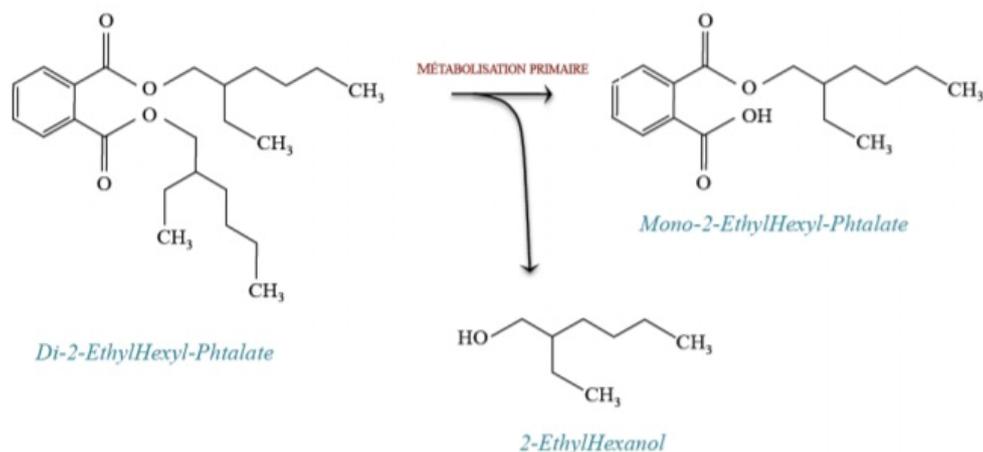


Figure 14: Représentation schématique de la métabolisation primaire du Di-2-EthylHexyl-Phtalate (**Muczynski, 2011**).

4.4. Mécanisme d'action:

C'est certainement dans le foie que les mécanismes d'action des phtalates sont le plus décrits. Dans cet organe, il a été démontré qu'ils peuvent moduler l'activité et/ou l'expression des récepteurs nucléaires. Ces molécules ayant un rôle fondamental dans la régulation d'un grand nombre de processus physiologiques, il nous a paru intéressant de rechercher l'implication de ces récepteurs dans les effets des phtalates sur le testicule (**Muczynski, 2011**).

Les principales cibles de ces constituants chez les mammifères parmi les récepteurs nucléaires sont les récepteurs « Activés par les Proliférateurs de Peroxysomes (PPAR) » α et γ . Ce sont des récepteurs nucléaires liant naturellement les lipides et agissant comme facteur de transcription des gènes cibles impliqués notamment dans le métabolisme et l'adipogenèse (**Multon, 2018**).

La médiation de l'effet délétère des phtalates par les PPARs a surtout été mise en évidence dans le foie. En effet, cet organe est une cible privilégiée des phtalates, qui induisent une augmentation de la prolifération et une inhibition de l'apoptose des hépatocytes, aboutissant à une hépatomégalie et à l'apparition d'hépatocarcinomes (**Muczynski, 2011**).

Les récepteurs des œstrogènes α et β , le récepteur des androgènes, les récepteurs des xénobiotiques CAR (constitutive activated receptor) et PXR (pregnan X receptor) ont été également identifiés comme des médiateurs possibles des effets de ces molécules. Les phtalates les plus actifs sur les récepteurs PPAR sont le DEHP (et son métabolite le MEHP), et le BBP, DBBP et le DIBP. Des scientifiques ont démontré que le MEHP était un agoniste partiel des PPAR, c'est-à-dire qu'il se lie aux récepteurs PPAR et les active de façon modérée par rapport à l'action d'un agoniste complet (**Multon, 2018**).

De plus, un des effets majeurs de ces substances pourrait être une inhibition de l'expression de l'aromatase médiée majoritairement par l'intermédiaire des récepteurs PPAR. L'aromatase est une enzyme responsable de la biosynthèse des œstrogènes. Elle fait partie de la superfamille des cytochromes P450, dont la fonction va être d'aromatiser les androgènes et ainsi de produire des œstrogènes. Les phtalates et notamment le MEHP pourraient inhiber fortement l'expression de Cyp19A1 (**Multon, 2018**).

Les récepteurs PPAR seraient également liés à l'adipogenèse et cela permet de faire le lien entre phtalates et obésité. Enfin les phtalates agiraient sur le récepteur des hormones thyroïdiennes TR (**Multon, 2018**).

4.5. Organes cibles:

Les organes cibles des phtalates sont donc évidemment les organes reproducteurs mais aussi plus largement le système hormonal, le système nerveux central, le foie et les reins comme on peut le voir en partie sur la figure ci-dessous (**Marques, 2014**).

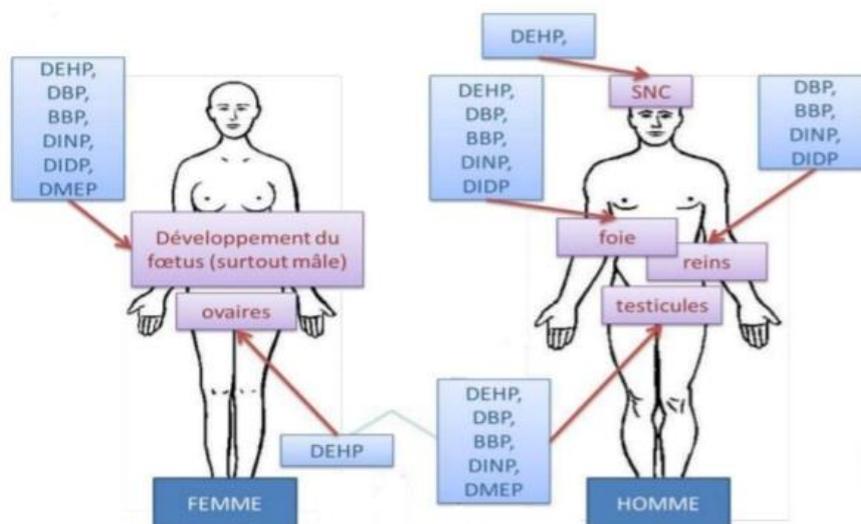


Figure 15: Organes cibles des phtalates chez l'être humain (Marques, 2015).

4.6. Elimination:

Au moment de l'absorption, ces molécules sont rapidement métabolisées dans l'organisme en une variété de métabolites biologiquement actifs. Les phtalates ne sont pas bioaccumulables et sont excrétés du corps par l'urine, les matières fécales et le lait maternel (Eleftheria et al., 2021).

Néanmoins, l'excrétion urinaire a été la principale voie d'élimination des phtalates (Wang et al., 2019).

Ils ont une demi-vie biologique courte et sont rapidement excrétés du corps (Fréry et al., 2020).

Les phtalates à chaîne courte peuvent être excrétés sans modification de l'organisme, tandis que les phtalates à chaîne longue sont convertis en une forme plus hydrosoluble pour l'excrétion (Eleftheria et al., 2021).

L'excrétion urinaire ou fécale d'une substance est fortement affectée par ses propriétés physiques (poids moléculaire), sa fixation éventuelle aux protéines plasmatiques et sa polarité. Les substances ionisées excrétées par les reins restent dans l'urine, les substances liposolubles peuvent être réabsorbées et retourner dans la circulation sanguine. Un

paramètre important est la demi-vie d'élimination qui correspond au temps nécessaire à la réduction de 50 % de la substance durant la phase d'élimination (Marques, 2015).

La vitesse d'élimination d'un composé hors de l'organisme joue un rôle essentiel dans sa toxicité. Quand une substance toxique ou ses métabolites sont rapidement excrétés, ils ne se concentrent pas et n'endommagent pas des cellules essentielles (Marques, 2015).

Concentrations pouvant atteindre 2,54 µg/mL des principaux métabolites des phtalates dans l'urine, le lait maternel, le sérum, le plasma de sperme et les ongles prélevés chez des sujets humains dans divers pays, concentrations élevées de métabolites de phtalates dans les échantillons d'urine humaine, avec des concentrations totales moyennes pouvant atteindre 4,29 µg/mL (Metcalf et al., 2022).

Des études récentes suggèrent que le phtalate de dibutyle (DBP) et le phtalate de benzylbutyle (BzBP) sont excrétés dans l'urine principalement sous forme de monoesters glucuronidés comme le glucuronide de phtalate de monobutyle (mBP-glu) et le glucuronide de phtalate de monobenzyle (mBzP-glu). Le DEP est principalement excrété sous forme de phtalate de mono éthyle libre (MEPet le DEHP est excrété sous forme de glucuronides de ses métabolites oxydatifs (Dutta et al., 2020).

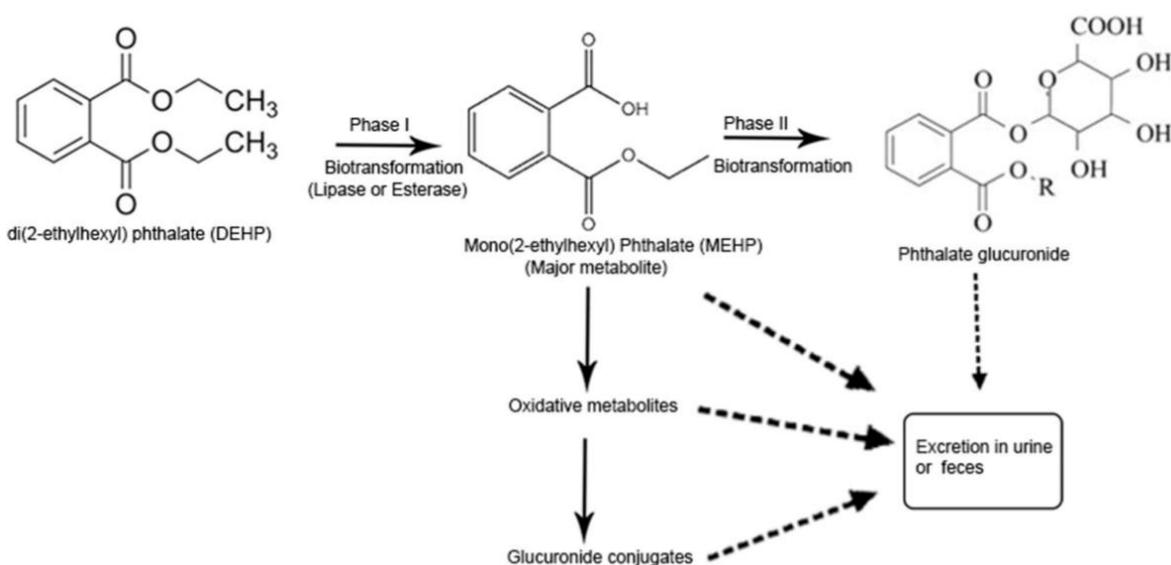


Figure 16: Voie du métabolisme des phtalates dans le corps humain (Dutta et al., 2020).

5. La toxicité:

Dans le cadre des efforts déployés par l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis pour améliorer le programme des produits chimiques existant en vertu de la Toxic Substances Control Act (TSCA), l'Agence a établi une première liste de produits chimiques largement reconnus, y compris les phtalates (**U.S. Environmental Protection Agency, 2012**).

La toxicité varie d'un phtalate à un autre (**Agence Nationale De Securite Des Medicaments Et Des Produits De Sante, 2020**).

Une Valeur Toxique de Référence (VTR) est déterminée sur la base d'une dose n'induit pas d'effet chez l'animal à laquelle est appliqué des facteurs de sécurité pour protéger les populations. Les VTR sont spécifiques d'un effet, d'une durée, et d'une voie d'exposition. On considère que la VTR représente la dose d'exposition en deçà de laquelle il n'y aura pas de manifestation de l'effet nocif considéré pour l'Homme (**Agence Nationale De Securite Des Medicaments Et Des Produits De Sante, 2020**).

Le niveau de toxicité des phtalates varie selon le type de composé. Le DEHP possède un potentiel de toxicité plus élevé que les autres phtalates incluant le DBP (**Saint-laurent et Rhainds, 2004**).

Ces produits chimiques interagissent les uns avec les autres par l'entremise de différents mécanismes, ce qui peut entraîner des effets toxiques synergiques, additifs ou antagonistes sur la santé (**Hliseníková et al., 2020**).

Les phtalates ne sont pas irritants pour la peau, les yeux et les voies respiratoires. Ils ne sont pas non plus allergisants (un seul cas rapporté chez l'homme).

Des effets sur le foie, les reins et le système reproducteur ont été observés après une administration chronique, les effets variant d'un phtalate à l'autre (**Almeras et al., 2010**).

Le foie est le premier organe cible identifié de l'effet délétère des phtalates (**Muczynski, 2011**).

Outre le foie, cible privilégiée des phtalates, ces composés sont également connus pour leur incidence néfaste sur d'autres fonctions biologiques de l'organisme. Il n'existe toutefois qu'une faible documentation relative à ces effets (**Muczynski, 2011**).

Les quelques groupes qui ont étudié l'action du MEHP sur des cultures d'hépatocytes humains concluent à une absence d'effet sur la prolifération ou l'apoptose de ces cellules, ainsi que sur l'induction d'enzymes du peroxyosome. Ainsi, la sensibilité hépatique aux phtalates dépendrait de l'espèce. **(Muczynski, 2011)**.

Bien que l'on ait traditionnellement pensé que l'exposition aux phtalates se produisait principalement par ingestion, d'autres voies, y compris la voie cutanée, la voie parentérale et surtout l'inhalation, peuvent aussi jouer un rôle important. De nombreuses preuves, y compris des rapports de cas, des séries de cas, des études épidémiologiques et des études toxicologiques mécanistes, ont démontré que les émissions de phtalates provenant de matériaux en PVC peuvent accroître le risque d'asthme et d'allergies **(Tsai et al., 2012)**.

Les composants sont également suspectés d'agir sur le système immunitaire en jouant un rôle d'adjuvant à l'origine de réactions allergiques. Dans un modèle de souris favorables aux réactions allergiques, le traitement au DEHP de femelles gestantes entraîne sur la descendance mâle une accélération de la différenciation des cellules impliquées dans la réaction allergique **(Muczynski, 2011)**. Les phtalates peuvent agir comme perturbateurs endocriniens en exerçant un puissant antiandrogène et estrogénique faible **(Dutta et al., 2020)**.

Ils peuvent également affecter l'équilibre des hormones thyroïdiennes qui conduit à un dysfonctionnement métabolique chez les adultes. Une fonction thyroïdienne maternelle optimale au début de la grossesse est essentielle au bon développement du cerveau fœtal **(Dutta et al., 2020)**.

La dysfonction thyroïdienne maternelle était associée à un développement fœtal anormal, comme un retard de croissance, un développement inadéquat du système nerveux central, une naissance prématurée, etc **(Qian et al., 2020)**. Les phtalates appartiennent au groupe des perturbateurs endocriniens, qui affectent l'équilibre hormonal de l'organisme. Ils peuvent modifier le développement et la fonction des structures hormono-dépendantes du système reproducteur **(Hlisníková et al., 2020)**. Ils sont associés à un certain nombre de maladies chez les adultes en raison de leurs capacités de perturbation endocrinienne **(Dutta et al., 2020)**.

5.1. Toxicité aiguë:

La toxicité aiguë (à court terme) concerne l'ensemble des signes pathologiques qui suivent une exposition généralement unique, à forte dose. Les intoxications aiguës donnent généralement lieu à des effets brefs et réversibles, mais dans certains cas, elles peuvent conduire à la mort (**Marques, 2015**).

5.2. Toxicité chronique ou à long terme:

La toxicité chronique générale et pour la plupart des organes peut être considérée comme relativement faible, à l'exception notable des effets sur les fonctions reproductrices (**Defranceschi et al., 2015**).

Le niveau de toxicité des phtalates varie selon le composé. Les principaux effets rapportés dans les études expérimentales réalisées chez les animaux de laboratoire sont une atrophie testiculaire, une atteinte hépatique, une baisse de la fertilité, une diminution du poids fœtal, une augmentation de la masse des reins, une activité anti-androgénique ainsi que des effets tératogènes (**Defranceschi et al., 2015**).

5.3. Toxicité des métabolites:

Depuis peu, de nombreux travaux ont suggéré que la toxicité des phtalates était associée à leur métabolisme chez les mammifères (**Defranceschi et al., 2015**).

Dans une étude de cohorte humaine (269 hommes), les niveaux urinaires des métabolites étaient associés à une diminution de la motilité des spermatozoïdes, une baisse du niveau de testostérone, une augmentation des dommages à l'ADN dans le sperme (MBuP) et la survenue d'aneuploïdie dans le sperme (MBzP, MBuP, MEHP) (**Defranceschi et al., 2015**).

Chez l'homme, une augmentation de l'activité transcriptionnelle des récepteurs PXR (Pregnane X Receptor) a été observée suite à une exposition au MEHP et au MBzP. Ces récepteurs initient l'induction des enzymes impliquées dans le métabolisme des stéroïdes et dans la détoxification des xénobiotiques (**Defranceschi et al., 2015**).

5.4. Les effets cancérogènes:

Le rôle des phtalates est également controversé dans la survenue de cancers (**German, 2014**).

Ils peuvent agir comme agent promoteur de tumeurs, comme les hormones naturelles, en stimulant leur croissance par un effet rapide et réversible sur des cellules transformées ou « initiées » (Rochefort et Jouannet, 2011).

Ils peuvent agir indirectement en augmentant certains facteurs de risque des cancers hormono-dépendants comme la diminution de l'âge de la puberté pour le cancer du sein ou l'augmentation de l'incidence du syndrome métabolique, de l'obésité et du diabète de type 2, qui sont des facteurs de risque avérés des cancers du sein, de la prostate et de l'endomètre (Rochefort et Jouannet, 2011).

Les phtalates ont été impliqués dans le développement de plusieurs types de cancer en raison de leurs propriétés xénotransgéniques : cancer du sein chez les femmes et cancers du foie, de la peau et gastro-intestinaux dans la population générale (Dutta et al., 2020).

Ce type des composants endommagent l'ADN des cellules épithéliales mammaires animales et humaines, ce qui provoque une instabilité génomique dans le tissu mammaire (Dutta et al., 2020).

5.4.1. Cancer du sein:

Une étude sur l'exposition aux phtalates et le risque de cancer du sein a été réalisée dans le nord du Mexique. Celle-ci menée auprès de 221 femmes, en analysant leur urine, a permis de constater que les taux de phtalates étaient plus élevés dans les urines des femmes atteintes d'un cancer du sein que chez le groupe témoin (German, 2014).

Cependant c'est la première étude sur surjet humain avançant ses résultats. Des études restent à faire (German, 2014).

5.4.2. Cancer testiculaire:

Il existe incontestablement des évolutions temporelles et des variations géographiques de l'incidence du cancer du testicule (Rochefort et Jouannet, 2011).

Une hypothèse a été apportée par l'académie de médecine, celle-ci apporte que des modifications hormonales se manifestant à des moments sensibles du développement testiculaire pourrait favoriser la formation de tumeur à ce niveau. Ainsi, des facteurs hormonaux agissant soit pendant la vie fœtale, soit au moment de la puberté pourrait favoriser la survenue de cancer testiculaire (German, 2014).

Les raisons de ces modifications sont d'autant plus difficiles à comprendre que la pathogénie de ce type de tumeur est encore mal connue. Il y a néanmoins de bons arguments pour penser que des altérations de la prolifération et de la différenciation des cellules germinales primitives pendant la vie fœtale jouent un rôle déterminant. Aucun facteur génétique clairement responsable du cancer n'a été identifié jusqu'à présent, mais des polymorphismes touchant notamment des gènes intervenant dans la régulation des cellules germinales fœtales et du métabolisme hormonal pourraient être impliqués et agir donc comme facteurs de susceptibilité. Le cancer du testicule n'est pas un cancer hormono-dépendant comme le cancer de la prostate ou le cancer du sein. Cependant, des dysfonctionnements hormonaux perturbant le développement testiculaire soit pendant la vie fœtale ou au moment de la puberté, par exemple en cas de cryptorchidies, pourraient favoriser son apparition. Malgré les quelques études épidémiologiques menées dans le domaine, le rôle que pourraient jouer des substances exogènes agissant comme des perturbateurs endocriniens reste encore à démontrer **(Rochefort et Jouannet, 2011)**.

Les phtalates, agissant comme des anti-androgènes, perturbent l'équilibre hormonal entre l'estradiol et la testostérone, entraînant une prolifération anormale des cellules de la prostate, hommes atteints d'un cancer des testicules et 315 témoins âgés de 30 à 75 ans. L'exposition au PVC augmentait le risque de cancer des testicules chez les hommes **(Hlisníková et al., 2020)**.

L'étude cas-témoins américaine a porté sur 527 mères de fils cancer des testicules et 562 mères de groupes témoins âgés de 20 à 29 ans. Cette étude a montré que l'utilisation par la mère de produits cosmétiques pendant la grossesse, comme la lotion pour le visage plus d'une fois par semaine, était associée à un risque plus élevé de cancer des testicules chez leurs fils diagnostiqués vers l'âge de 20 à 29 ans **(Hlisníková et al., 2020)**.

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a conclu que le DEHP ne peut être classé comme cancérigène humain parce qu'il induit des tumeurs hépatiques chez les rongeurs par un mécanisme activant le PPAR α qui n'est pas pertinent chez les humains **(Karačonji et al., 2017)**.

Tableau 18: effets cancérigènes pour les six principaux phtalates **(Almeras et al., 2010)**.

	Données chez l'animale	Données chez l'homme
--	------------------------	----------------------

effets cancérogènes		voie orale	voie orale
	DEHP	<u>Rat et souris:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Cancérogène hépatique par prolifération des peroxysomes. • Augmentation des carcinomes hépatocellulaires. 	<ul style="list-style-type: none"> • Peu de données disponibles pas d'évaluation satisfaisante du risque cancérogène du DEHP. • Chez l'homme, le DEHP n'est pas considéré comme cancérogène.
	DINP	<u>Rat et souris:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Néoplasies hépatiques (prolifération des peroxysomes). • Tumeurs rénales uniquement chez le rat male et non extrapolable à l'homme. • Augmentation de l'incidence des leucémies chez le rat Fischer F344 (sans équivalent chez l'homme). 	<ul style="list-style-type: none"> • Chez l'homme non cancérogène potentiel.
	BBP	<u>Rat male:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Tumeurs pancréatique (adénomes et adénomes-carcinomes combinés). 	/
	DBP	<ul style="list-style-type: none"> • Les effets observés chez le rongeur sont considérés comme non extrapolable à l'homme. • Aucune étude menée sur le long terme. 	<ul style="list-style-type: none"> • Considéré non cancérogène pour l'homme. • Pas d'études permettant d'apprécier le risque chez l'homme. • Aucune étude menée sur le long terme.
	DIDP	<u>Rongeurs:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Prolifération de peroxysomes induisant des effets cancérogènes hépatiques (par activation du récepteur PPAR α), spécifiques à l'espèce, ne se retrouve chez aucune autre ni chez l'homme. 	/
	DnOP	<u>Salmonella typhimurim et Escherichia coli:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Aucun effet 	<ul style="list-style-type: none"> • Considéré comme non cancérogène pour l'homme, en dépit de l'absence sur le long terme.

5.5. Les effets reprotoxiques:

Ce sont des composés chimiques entrant dans la composition de produits en matière plastique. Ce sont des perturbateurs endocriniens, c'est à dire des substances capables d'altérer le fonctionnement des systèmes endocriniens d'organismes vivants ou de leur

progéniture, comme l'a montré leur capacité à diminuer la production de testostérone fœtale (**Ahmadpour, 2022**).

Les études de toxicologie expérimentale mettent en évidence diverses perturbations endocriniennes de plusieurs phtalates (**Diezi et Lausanne, 2009**).

À l'heure actuelle, le DEHP, le DBP, le phtalate de benzyle et de butyle (BBP) et le phtalate de diisobutyle (DIBP) ont été classés comme des substances très préoccupantes en raison de leurs propriétés perturbatrices du système endocrinien et reprotoxiques dans l'Union européenne (**Eleftheria et al., 2021**).

Ces classifications reposent sur des preuves d'effets néfastes sur la santé reproductive des hommes. Dans une étude de toxicité pour la reproduction sur trois générations de rats, le DEHP a causé des anomalies testiculaires, une distance anogénitale plus courte et une diminution du nombre de spermatozoïdes (**Eleftheria et al., 2021**).

On pense que ces effets dépendent de la capacité des phtalates à perturber la synthèse des hormones stéroïdes dans l'organisme (**Eleftheria et al., 2021**).

5.5.1. Chez les hommes:

Une étude menée par une équipe de chercheurs de l'INSERM a en effet démontré expérimentalement que les phtalates étaient nocif pour la mise en place du potentiel reproducteur masculin dans l'espèce humaine (**German, 2014**).

Les phtalates sont des perturbateurs endocriniens qui ont été associés aux troubles de la reproduction masculine (**Yu et al., 2022**).

Jusqu'à présent, l'investigation des effets des perturbateurs endocriniens chez l'homme n'a été réalisée que par des recherches de corrélations au cours d'études épidémiologiques (**Rouiller-Fabre et al., 2011**).

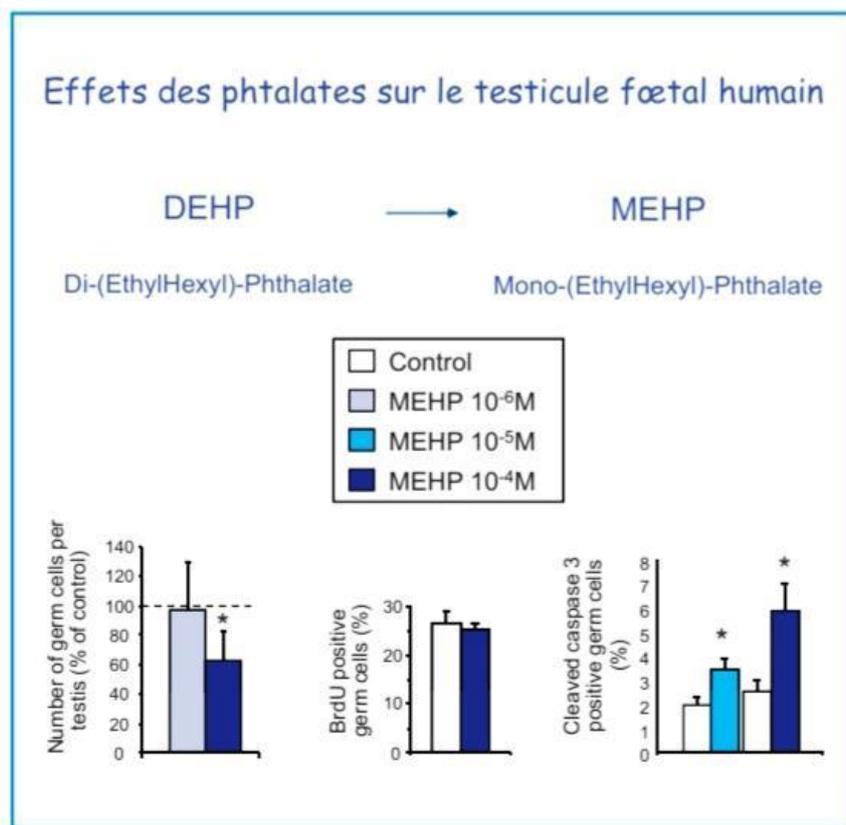


Figure 17: Effets in vitro des phtalates sur les cellules germinales fœtales mâles humaines (Rouiller-Fabre et al., 2011).

La principale anomalie de la reproduction masculine associée aux ces perturbateurs endocriniens est le « syndrome de dysgenèse testiculaire », qui se caractérise par une hypospadias, une cryptorchidie, des testicules non odorants, une distance anogénitale réduite, une réduction du nombre et de la qualité des spermatozoïdes. Stérilité et apparition du cancer des testicules (Dutta et al., 2020).

La distance anogénitale (distance entre l’anus et les organes génitaux) est le marqueur le plus sensible pour estimer l’impact des phtalates chez les hommes, cette anomalie est associée à l’exposition prénatale du fœtus mâle aux phtalates dans l’utérus (Dutta et al., 2020).

Les chercheurs ont réussi à reproduire dans une boîte de culture le développement du testicule observé in vitro. Dans ce système, l’ajout de MEHP (Mono(Ethylhexyl)-phtalate), le métabolite actif du DEHP (di- (2 éthylhexyl) phtalate), le phtalate le plus fréquemment utilisé dans les articles en plastique, provoque au bout de 3 jours la disparition de 40% des

cellules germinales fœtales. Ces cellules sont les précurseurs des spermatozoïdes (**German, 2014**).

Une étude française publiée en mars 2012 a confirmé ces effets sur la reproduction. Elle a démontré que l'exposition des testicules de l'homme adulte aux phtalates, entraîne une inhibition de la production de la testostérone et seraient responsables de la réduction des testicules chez l'adulte. Les expériences ont été menées sur des testicules d'adultes humains exposés in vitro aux mêmes substances que l'étude précédente: le DEHP et le MEHP. Les chercheurs ont ainsi constaté que ces composants réduisent de 30 % la production de testostérone par rapport à des testicules non exposés (**German, 2014**).

Les résultats de ces deux études ont donc confirmé le rôle de perturbateurs endocriniens chez les hommes et les petits garçons (**German, 2014**).

Ainsi, la diminution de la concentration des spermatozoïdes dans le sperme peut résulter d'une exposition à de très nombreux facteurs tels que les perturbateurs endocriniens, l'alcool, le tabac et le stress individuel pendant la vie adulte (**Habert et al., 2010**).

5.5.2. Chez les femmes:

Les phtalates sont partout dans l'environnement des femmes enceintes et pourraient être un facteur important expliquant des naissances prématurées (**German, 2014**).

Des études épidémiologiques humaines ont établi un lien entre ce type des constituants et une série d'effets néfastes sur la santé reproductive des femmes. Par exemple, les taux de phtalates urinaires chez les femmes ont été associés à une diminution des taux de grossesse, à une augmentation des taux de fausses couches, à des complications de grossesse et à une diminution de la réserve ovarienne (**Eleftheria et al., 2021**).

Chez la femme, des études de corrélation ont établi un lien entre le taux de phtalates dans les urines de femmes enceintes et l'augmentation de cas de complication pendant la grossesse, tel que l'anémie ou la prééclampsie, ainsi qu'une réduction de la durée de la grossesse (**Muczynski, 2011**).

Les chercheurs de l'Université du Michigan aux Etats-Unis ont confirmé, le caractère de perturbateurs endocriniens des phtalates en menant une étude, publiée en novembre 2013, auprès de 130 femmes ayant accouché prématurément et de 352 autres ayant accouché à

terme. Ils ont analysé des échantillons d'urine pendant la grossesse des participantes pour déterminer les niveaux de résidus de phtalates (**German, 2014**).

De plus, selon une étude présentée en juillet 2013, les phtalates pourraient aussi diminuer les chances de réussite de fécondation in vitro (FIV). Après avoir analysé les urines de 231 femmes traitant pour une FIV, les chercheurs ont constaté que 95% des échantillons d'urine contenaient des phtalates et que plus les concentrations de phtalates dans les urines étaient élevées, plus le risque d'échec d'implantation était important (**German, 2014**).

Les ester phtalique peuvent perturber la fonction ovarienne normale par plusieurs mécanismes différents, entraînant des anomalies reproductives et non productives (**Hannon et Flaws, 2015**).

Des études limitées ont étudié les effets des phtalates sur la folliculogénèse, mais il y a des preuves que les phtalates modifient la formation et/ou la fonction des follicules à plusieurs stades de développement. Plus précisément, il a été démontré que les phtalates perturbent les premiers stades de folliculogénèse en modifiant le développement ovarien et ovocytaire (**Hannon et Flaws, 2015**).

Le type de di-n-butyle (DBP) est l'un des phtalates les plus couramment utilisés, ces effets indésirables sur la grossesse ont été signalés à des doses de 500 mg kg⁻¹ et plus, Ces études ont signalé des effets secondaires aussi légers que des changements dans la consommation d'aliments par la mère et le gain de poids ou des effets indésirables plus intenses comme l'augmentation de la perte de grossesse ou l'augmentation du nombre de fœtus morts (**Heidari et al., 2022**).

L'exposition aux phtalates peut affecter le maintien de la grossesse et causer une perte de grossesse en raison de la perturbation endocrinienne. La plupart des données épidémiologiques montrent que l'exposition aux ces constituants est liée à des risques plus élevés de perte de grossesse non seulement chez les couples qui conçoivent naturellement, mais aussi chez les femmes qui subissent une procréation médicalement assistée (**Qian et al., 2020**).

Toutefois, les données probantes ne sont pas considérées comme étant aussi solides que chez les hommes, et les règlements actuels sur les phtalates ne sont pas fondés sur les risques que ces produits chimiques peuvent poser aux femmes (**Eleftheria et al., 2021**).

Les phtalates nuisent à la santé reproductive des hommes et des femmes. Toutefois, leur effet sur la santé reproductive des femmes n'a pas été étudié aussi en profondeur que la toxicité des phtalates pour la reproduction des hommes (**Hliseníková et al., 2020**).

5.5.3. Chez les petites filles:

Une étude de 2010 et menée auprès de 1 100 petites filles âgées entre 6 et 8 ans, a montré que les phtalates seraient responsables de puberté précoce (**German, 2014**). Les MEP et MBP urinaires et les métabolites du DEHP et du DiNP sont associés à des anomalies du développement pubertaire chez les filles (**Wang et al., 2019**).

5.6. Effet mutagène:

Une mutation est une modification permanente du nombre ou de la structure du matériel génétique dans un organisme, qui aboutit à une modification des caractéristiques phénotypiques de l'organisme pouvant augmenter leur fréquence d'apparition (**Marques, 2015**).

Le matériel génétique est le support de l'hérédité constitué par les gènes. Le génotype d'un organisme correspond à l'ensemble des gènes contenus dans les cellules d'un individu et qui déterminent les caractères apparents de cet individu (le phénotype). Les altérations peuvent impliquer un gène unique (mutation génique), un ensemble de gènes ou un chromosome entier. Une substance génotoxique augmente l'apparition de mutations. Il en existe deux sortes : les mutations germinales, qui endommagent l'ADN du spermatozoïde ou de l'ovule. Ces mutations sont transmises aux générations futures et peuvent être létales pour l'embryon ou le fœtus. Elles sont mises en évidence sur les cellules germinales par des tests réalisés in vivo, Les mutations somatiques, qui lèsent l'ADN de toutes les autres cellules, ne sont pas héréditaires. Elles entraînent la mortalité cellulaire, la transmission de la mutation aux cellules du même tissu ou même la cancérogenèse (**Marques, 2015**).

En effet, les mutations géniques et/ou chromosomiques sont susceptibles d'induire des cancers notamment lorsqu'elles touchent certains gènes « clés », comme ceux contrôlant la croissance cellulaire (**Marques, 2015**).

Plusieurs tests sont nécessaires afin d'évaluer le potentiel génotoxique d'une substance. En général, trois batteries de test sont réalisées avec des tests appartenant à des catégories différentes. Ces tests sont notamment des tests de mutations géniques in vitro sur bactérie

(test d'Ames), des tests d'aberration chromosomique in vitro sur lymphocytes humains ou sur cellules germinales de rat, des tests de lésions de l'ADN (test des échanges de chromatides sœurs, test des comètes, etc.) (Marques, 2015).

5.7. Trouble de développement:

Dans une étude de l'Université Columbiades troubles mentaux, moteurs et du comportement sont constatés chez des enfants dès l'âge de 3 ans, exposés avant leur naissance. L'étude a suivi les enfants de 319 femmes non fumeuses ayant accouché entre 1999 et 2006. Les chercheurs ont remarqués la présence de 4 phtalates (di-2-ethylhexyl, di-isobutyl, di-n-butyletbutylbenzyl) dans l'urine comme marqueurs de l'exposition prénatale maternelle et ont évalué les associations entre l'exposition prénatale aux phtalates et le développement mental, moteur et du comportement de l'enfant à l'âge de 3 ans. Ils concluent jusqu'à un triplement du risque de troubles avec une exposition prénatale élevée: l'exposition prénatale à 2 des phtalates augmente considérablement la probabilité d'un retard moteur, une indication de futurs troubles de la coordination motrice, l'exposition prénatale à 3 des phtalates est associée de manière significative à des troubles du comportement (anxiété, dépression, troubles somatiques et repli sur soi) (German, 2014).

Ces effets différents légèrement selon le sexe des enfants. Les enfants parmi les plus exposés présentent un risque double ou triple par rapport aux enfants les moins exposés. Les auteurs précisent néanmoins, qu'au final le nombre d'enfants atteints de troubles était limité. Les chercheurs mettent en avant leur incidence sur la fonction de la glande thyroïde et sur la production de testostérone ce qui joue, selon eux, un rôle critique également dans le développement du cerveau. Les mécanismes explicatifs de cet impact des phtalates sur le développement du cerveau sont encore l'objet de recherches (German, 2014).

5.7.1. Diabète:

Le diabète est une maladie métabolique qui entraîne une glycémie élevée. Des études épidémiologiques menées aux États-Unis ont révélé que les femmes ayant des concentrations urinaires plus élevées de MBP, de MiBP, de MBzP et de MCPP et de métabolites du DEHP présentaient un risque accru de diagnostic de diabète comparativement à celles ayant des concentrations plus faibles de phtalates. Il a été démontré que l'exposition aux phtalates entraîne une résistance à l'insuline (Wang et al., 2019).

La fréquence du diabète a doublé chez les femmes entre 1980 et 2010, passant de 2,9% à 5,9% de la population. Les phtalates sont soupçonnés de modifier l'adipogénèse et le métabolisme du glucose, deux phénomènes métaboliques rentrant en jeu dans l'apparition d'un diabète de type 2 (**German, 2014**).

Une étude menée par des chercheurs de Brigham et du Women's Hospital démontre un lien entre l'augmentation des concentrations de phtalates dans l'organisme et un risque accru de diabète chez les femmes. Les chercheurs ont analysé les concentrations urinaires de phtalates de 2350 femmes. Ils ont constaté que les femmes ayant les niveaux les plus élevés de phtalates étaient plus susceptibles de souffrir d'un diabète. Les auteurs constatent que les femmes avec les niveaux urinaires les plus élevés de phtalates ont le risque le plus élevé de diabète: les femmes avec les niveaux les plus élevés de mono-phtalate de benzyle et de Mono-isobutyl phtalate ont pratiquement un risque double de diabète, vs les femmes ayant les plus faibles niveaux, les femmes avec des niveaux supérieurs au niveau moyen, du phtalate 3-carboxypropyl ont un risque accru de 60% de diabète, les femmes ayant des niveaux modérément élevés de phtalates mono-n-butyle et di-2- éthylhexyle ont un risque accru d'environ 70% de diabète (**German, 2014**).

5.7.2. Asthme:

L'asthme est la première maladie chronique infantile chez l'enfant âgé de 5 à 9 ans (**Poulain, 2020**). Ces dernières décennies, l'incidence de cette maladie a considérablement augmenté, tout comme l'utilisation des produits chimiques industriels comme les phtalates (**Réseau environnement santé, 2020**).

Le fœtus est très fragile au cours de la grossesse, surtout au cours des premiers mois, et son exposition à des phtalates par l'intermédiaire de la future maman peut être à l'origine de certaines pathologies infantiles comme l'asthme (**German, 2014**).

Ils ont été associés aux symptômes de l'asthme et au développement de l'asthme dans un nombre croissant d'études épidémiologiques (**Bølling et al., 2020**).

Les phtalates de poids moléculaire élevé comme le DEHP, le BBP et leurs monoesters ont été associés aux allergies, à l'asthme, à la respiration sifflante, au rhume des foins, aux démangeaisons et à l'eczéma chez les adultes. Ces phtalates sont supposés affecter les maladies des voies respiratoires par l'augmentation du stress oxydatif et la sécrétion de

plusieurs cytokines inflammatoires comme les gènes IL-4, IL-5 et INF- γ (**Dutta et al., 2020**).

Il a été démontré que le DEHP et le BBP interfèrent avec l'immunité contre l'infection et modifient la réponse de l'assistant T de type 2 (Th2) à l'augmentation des réponses allergiques en agissant sur les CD plasmocytoïdes humains (PDP) en supprimant l'expression de l'IFN- α /IFN β et en régulant la capacité d'obtenir le T-réponses cellulaires (**Dutta et al., 2020**).

Une étude publiée en septembre 2014 explique que les chercheurs ont suivi 300 femmes enceintes puis leurs enfants. Ils ont mesuré dans leurs urines leurs niveaux d'exposition à 4 phtalates suspects mesurés. Les prélèvements ont été effectués chez les mamans au cours de leur troisième trimestre de grossesse et chez leurs enfants, à l'âge de 3, 5, et 7 ans. Ils ont ensuite comparé l'incidence de l'asthme chez ces enfants entre 5 et 11 ans en fonction des niveaux d'exposition de leurs mères. Les résultats révèlent que tous les échantillons d'urines, des mères et des enfants, contenaient des métabolites pour les 4 phtalates étudiés, que près d'un tiers des enfants présentaient de l'asthme et que 20% avaient des problèmes de respiration (**German, 2014**).

Des études ont indiqué que les enfants sont exposés au DEHP, au BzBP, au DBP et au DEP et que l'exposition était associée à la rhinite allergique, à la dermatite atopique et à la conjonctivite (**Wang et al., 2019**).

Le DEHP et le BzBP et leurs monoesters sont considérés comme des allergènes, et l'exposition à ces substances a été associée à l'asthme et à la respiration sifflante chez les adultes (**Wang et al., 2019**).

L'exposition au DEHP, au BzBP, au DBP et au DEP pendant la gestation a été associée à des réactions allergiques chez les nourrissons et les tout-petits (**Wang et al., 2019**).

Les concentrations urinaires de MEHP sont corrélées avec l'asthme chez les enfants (**Wang et al., 2019**).

En plus de l'asthme et des maladies allergiques, les phtalates ont été associés à de nombreux problèmes de santé. En tant que produit chimique perturbateur endocrinien, aussi appelé hormones environnementales, ce groupe de substances xénobiotiques est capable d'interférer avec l'homéostasie et le métabolisme normaux (**Tsai et al., 2012**).

5.7.3. L'obésité:

Le surpoids et l'obésité peuvent être associés à de nombreuses maladies chroniques, dont le diabète. L'exposition aux phtalates était associée à une augmentation de la masse corporelle et du tour de taille (**Wang et al., 2019**).

Certains métabolites des phtalates (MEP, MBP et MiBP) étaient associés à l'obésité chez les enfants, tandis que MEHP, MECPP, MEHHP, MEOHP, MBzP et MCNP étaient associés à l'obésité chez les adultes. De plus, on a constaté que les métabolites du DEHP étaient significativement associés à l'obésité chez les femmes adultes et les hommes âgés (**Wang et al., 2019**).

6. Ecotoxicité des phtalates:

L'utilisation de substances chimiques issues de l'activité humaine fait partie de la vie quotidienne, et entraîne une contamination massive de l'environnement. Certaines de ces substances sont capables d'altérer les systèmes endocriniens d'organismes vivants ou de leur descendance (**Adam et Mhaouty-Kodja, 2021**).

Des recherches contiennent une analyse des effets écologiques globaux de l'ensemble des données sur les phtalates, des observations sur leurs modes d'action et leurs principales incidences écologiques. L'analyse porte principalement sur les organismes aquatiques, l'eau étant réputée être le principal milieu environnemental récepteur des phtalates. Les données relatives à l'eau douce et aux organismes de mer sont examinées ensemble, aucune distinction n'étant établie à leur égard, car rien n'indique qu'un milieu aqueux donné (eau douce ou de mer) aurait une plus grande sensibilité aux phtalates (**Environnement Et Changement Climatique Canada Sante Canada, 2020**).

Il a été démontré que certains phtalates étudiés nuisent à la reproduction et au développement de tous les groupes d'animaux étudiés. La plupart des phtalates semblent agir en interférant avec le fonctionnement de divers systèmes hormonaux, mais certains phtalates ont des voies d'effets plus larges (**U.S. Environmental Protection Agency, 2012**).

6.1. La toxicité pour les organismes aquatiques:

L'hydrosolubilité dans l'eau et le $\log K_{oc}$ sont des paramètres importants qui ont une incidence sur la biodisponibilité d'une substance dans les milieux environnementaux, ayant ce faisant une incidence sur la toxicité. Les substances très peu hydrosolubles ont moins de probabilité de présenter une biodisponibilité dans l'environnement par absorption d'eau directe. Par exemple, une tendance à la baisse de la toxicité a été signalée pour les phtalates DMP, DEP, DBP, BBP, DnOP et DIOP dans les essais de toxicité aiguë avec la bactérie *Vibrio qinghaiensis sp.-Q67* (**Environnement Et Changement Climatique Canada Sante Canada, 2020**).

Les tests d'écotoxicité chronique et aiguë réalisés sur algues, invertébrés et poissons ne montrent pas d'effets toxiques du DEHTP. Dans la majorité des cas, ces tests ont été réalisés avec un ajout de solvant afin d'obtenir des concentrations en DEHTP supérieures à sa solubilité en milieu aqueux (**Mortureux, 2015**).

Le BBP, le DEHP et le DBP sont les plus toxiques pour les organismes terrestres, les poissons et les invertébrés aquatiques (**U.S. Environmental Protection Agency, 2012**).

Les études d'écotoxicité portant sur ces phtalates ont révélé des effets nocifs sur les organismes aquatiques ayant une vaste gamme de paramètres et à des concentrations qui coïncident avec les concentrations mesurées dans l'environnement. Des effets toxiques ont été observés lors d'expositions pertinentes sur le plan environnemental dans la fourchette de faibles ng/L à µg/L (**U.S. Environmental Protection Agency, 2012**).

En ce qui a trait aux phtalates à chaîne longue qui se caractérisent par une très faible solubilité dans l'eau et des valeurs $\log K_{oc}$ élevées, la toxicité des diesters semble être le principal mode d'action. Il a été suggéré que les phtalates dotés de chaînes d'alkyle de six carbones ou plus peuvent être moins susceptibles de causer une toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques, car leur métabolisme rapide et la faible solubilité dans l'eau empêchent d'atteindre la charge toxicologique corporelle critique. Et de fait, en ce qui concerne de nombreux phtalates ayant une chaîne principale de huit carbones ou plus, les effets aigus ont rarement été observés dans des conditions sous la limite de solubilité. Toutefois, on a observé une forte toxicité chez les phtalates à chaîne moyenne faiblement solubles et qui comportent une chaîne principale de six ou sept carbones, comme le DEHP (**Environnement Et Changement Climatique Canada Sante Canada, 2020**).

La section ci-dessous contient un résumé de quelques-uns des effets relevés pour ce qui est des phtalates à chaîne courte, moyenne et longue. Les phtalates solubles à chaîne courte présentent en général une faible toxicité aiguë et chronique chez les poissons, les invertébrés et les algues, probablement en raison de facteurs tels qu'une faible hydrophobicité, une forte dégradabilité et un potentiel métabolique élevé. En ce qui concerne les phtalates à chaîne moyenne, une toxicité moyenne à élevée a été observée dans un grand nombre d'études ayant porté sur les organismes aquatiques. **Environnement Et Changement Climatique Canada Sante Canada, 2020).**

Les phtalates pourvus d'une chaîne principale latérale de 6 carbones ou moins (par ex. DBP, BBP, DCHP et DEHP) sont très dangereux pour les poissons, les invertébrés et les algues, des effets comme des comportements anormaux chez le poisson, des effets sur la reproduction des daphnies. Des effets secondaires en lien avec des modes d'action œstrogéniques, thyroïdiens et anti-androgéniques, bien que des réactions contradictoires aient été relevées pour ce qui concerne la modification des niveaux de vitellogénine dans les études sur le BBP et le DEHP (**Environnement Et Changement Climatique Canada Sante Canada, 2020).**

7.2. La toxicité pour les organismes vivants dans les sédiments:

Il y a très peu de données sur la toxicité des phtalates dans les sédiments. Les données sur le phtalate à chaîne courte DEP indiquent une faible toxicité. Les données sur les phtalates à chaîne moyenne DBP et DEHP font état d'une faible toxicité. Des chercheurs ont toutefois trouvé que le BBP était très toxique pour les organismes vivant dans les sédiments (**Environnement Et Changement Climatique Canada Sante Canada, 2020).**

Dans les études de la toxicité des phtalates à chaîne longue dans les sédiments, aucun effet néfaste n'a été observé (**Environnement Et Changement Climatique Canada Sante Canada, 2020).**

6.3. La toxicité chez les organismes vivants dans le sol:

Il existe peu d'études sur la toxicité dans le sol des phtalates à chaîne courte (par exemple, le DMP) et des phtalates à chaîne moyenne (par exemple, le BBP), ce qui indique que ces phtalates ne présentent pas une grande toxicité pour les organismes vivant dans le sol. En ce qui concerne les phtalates à chaîne longue, les analyses des RCC de DINP et de DIDP

indiquaient que, jusqu'au point de saturation du sol, il est peu probable que la concentration intrinsèque de ces substances atteigne une teneur susceptible d'entraîner des effets néfastes (**Environnement Et Changement Climatique Canada Sante Canada, 2020**).

6.4. La toxicité pour la faune:

La toxicité des phtalates pour la faune, par l'exposition dans la chaîne alimentaire n'a pas fait l'objet d'une évaluation quantitative. Nous n'avons retrouvé aucune étude sur l'empoisonnement secondaire de la faune dans les publications spécialisées. Par ailleurs, comme nous le mentionnions plus haut dans le présent rapport, les phtalates subissent une biotransformation rapide chez les vertébrés et ces substances présentent de faibles possibilités de bioaccumulation et de bioamplification. Il s'ensuit que l'exposition par la chaîne alimentaire ne devrait pas constituer un problème (**Environnement Et Changement Climatique Canada Sante Canada, 2020**).

Chapitre III: Réglementation

1. La réglementation de l'Union Européenne:

Plusieurs démarches tant européennes que nationales, sont engagées en vue d'une meilleure connaissance des conséquences environnementales et sanitaires liées à l'utilisation de substances chimiques, même pour celles connues depuis de nombreuses années (**Causse et Sirdey, 2009**).

De nombreux textes européens ont traité au cours de ces dix dernières années la question de l'utilisation de certains phtalates dans les biens de consommation courante et dans les produits de santé. Les enfants ont fait l'objet de mesure de précaution particulière. Ainsi dès 1999, la décision 1999/815/CE, prorogée plus de 20 fois au nom du principe de précaution jusqu'à l'adoption de la directive 2005/84/CE, interdisait la mise sur le marché de jouets et d'articles de puériculture destinés à être mis en bouche par des enfants de moins de trois ans, contenant certains de ces produits (**Bagel et al., 2011**).

Parmi toutes ces substances, une attention particulière est portée aux substances dites « CMR » ou Cancérogène, Mutagène ou toxique pour la Reproduction. Pour ces substances, un classement européen harmonisé a été établi. En fonction du degré de connaissance et de certitudes toxicologiques et épidémiologiques, les substances sont classées dans trois catégories notées 1, 2 et 3 (**Causse et Sirdey, 2009**).

Les catégories 1 et 2 regroupent respectivement les substances connues pour avoir des effets CMR et celles présentant une forte présomption. La catégorie 3 liste des substances dont un effet est soupçonné, mais n'est pas suffisamment documenté (**Causse et Sirdey, 2009**).

CMR Catégorie 1: substances et préparations reconnues CMR pour l'homme (données épidémiologiques) (**Ricard, 2018**).

CMR Catégorie 2 : substances et préparations pour lesquelles il existe une forte présomption que l'exposition de l'homme à de telles substances et préparations peut provoquer ou augmenter la fréquence d'apparition des effets CMR (**Ricard, 2018**).

CMR Catégorie 3 : substances et préparations préoccupantes pour l'homme en raison d'effets CMR possibles mais pour lesquelles les informations disponibles sont insuffisantes pour classer ces substances et préparations dans la catégorie 2 (**Ricard, 2018**).

La réglementation de l'utilisation des substances des catégories 1 et 2 est appelée à être renforcée, en vue de limiter au maximum leur emploi pour un grand nombre de domaines d'applications (Causse et Sirdey, 2009).

Tableau 19: Classification réglementaire (Règlement CLP 1272/2008) (German, 2014).

	Agent cancérigène	Agents mutagènes	Agents toxiques pour la reproduction
Catégorie 1A	Substances dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est avéré	Capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains avérée	Toxicité pour la reproduction humaine avérée
Catégorie 1B	Potentiel cancérigène pour l'être humain est supposé (données animales)	La capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est supposée	Substances présumées toxiques pour la reproduction humaine
Catégorie 2	Substances suspectées d'être cancérigènes pour l'homme	Substances préoccupantes qui pourraient induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains	Substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine

L'Union européenne a pris des mesures pour réduire l'exposition des citoyens aux phtalates dont on sait qu'ils présentent des risques pour la santé, plusieurs phtalates (DEHP, BBZP, DiBP et DNBP) ne peuvent être utilisés dans l'UE sans autorisation pour des utilisations spécifiques, le DEHP, le DNBP, le DIBP et le BBZP sont interdits dans tous les jouets et articles de puériculture, tandis que le DINP, le DIDP et le DNOP sont interdits dans les jouets et articles de puériculture qui peuvent être portés à la bouche (Programme Horizon, 2020).

L'utilisation de ces composants classés comme toxiques pour la reproduction est interdite dans les cosmétiques. L'Union européenne fixe des limites légales pour la concentration de certains phtalates (DEHP, BBZP et DNBP) dans les matériaux destinés à être en contact avec les aliments (Programme Horizon, 2020).

L'utilisation des phtalates, DiPeP, DnPeP, PIPP et DMEP a été interdite dans les produits de consommation sur le marché européen à partir de juillet 2020. Des efforts supplémentaires sont en cours pour restreindre davantage l'utilisation de certains xénobiotiques dans l'UE (**Programme Horizon, 2020**).

L'Union Européenne a mis en application le système REACH (Registration, Evaluation and Autorisation of CHemicals) le 1er juin 2007, remplaçant ainsi plus de 40 directives et règlements et créant un seul système applicable à tous les produits chimiques (**Marques, 2015**).

C'est un système d'enregistrement, d'évaluation, d'autorisation et de restrictions des substances chimiques, qui institue de surcroît une Agence européenne des produits chimiques (ECHA) qui a pour missions de gérer la base de données, de recevoir les dossiers d'enregistrement, et d'élaborer les guides techniques d'assistance aux fabricants et importateurs (**Marques, 2015**).

Vu le règlement (CE) no 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), instituant une agence européenne des produits chimiques, modifiant la directive 1999/45/CE et abrogeant le règlement (CEE) no 793/93 du Conseil et le règlement (CE) no 1488/94 de la Commission ainsi que la directive 76/769/CEE du Conseil et les directives 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE (1) et 2000/21/CE de la Commission (**Journal officiel de l'Union Européenne, 2018**).

Le phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP), le phtalate de dibutyle (DBP), le phtalate de benzyle et de butyle (BBP) et le phtalate de diisobutyle (DIBP) (les «quatre phtalates») selon règlement (CE) no 1907/2006, ils ont classés en tant que substances toxiques pour la reproduction, de catégorie 1B (**Journal Officiel de l'Union Européenne, 2018**).

Le 10 mars 2017, le CER a adopté son avis dans lequel il conclut que la restriction proposée est, sur le plan de l'efficacité, la plus appropriée à l'échelle de l'Union pour réduire les risques mis en évidence pour ces substances (**Journal Officiel de l'Union Européenne, 2018**).

Par ailleurs, plusieurs phtalates sont considérés comme substances extrêmement préoccupantes et sont inscrites au règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals). Leur mise sur le marché et leur utilisation sera interdites (au-delà d'une date d'expiration) (**Saillefait, 2014**).

ECHA a réalisé une étude prévisionnelle de consommation des 4 phtalates plastifiants inclus, DEHP, DiDP, DiNP et DBP. Il est interdit de les mettre sur la marché et leur utilisation est conditionnée à l'obtention d'une autorisation spécifique de l'ECHA pour un emploi bien précis. Cette interdiction va donc favoriser l'utilisatin de solutions alternatives (**Defranceschi et al., 2015**).

Le 28 octobre 2008, l'ECHA a publié une liste des substances prioritaires à entrer sur la "liste des candidats" pour l'autorisation sous REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals). Trois phtalates (DEHP, DBP et BBP) ont été inscrits sur cette liste en raison de leur classification par l'UE comme substance à risque. Conformément à la réglementation, les risques liés à l'utilisation de ces substances seront examinés par la Commission Européenne après présentation du dossier correspondant par les industriels concernés. Si les risques sont maîtrisés de manière appropriée, les industriels ayant présenté les dossiers se verront accorder une autorisation pour une utilisation de ces substances pendant un temps défini (**Almeras et al., 2010**).

Les cas des nanomatériaux et des phtalates permettent d'illustrer successivement le fonctionnement de deux des procédures introduites dans REACH – l'« enregistrement » et l'« autorisation ». Un industriel distribuant ou produisant une substance en Europe doit l'« enregistrer » grâce à un dossier envoyé à l'ECHA (**Boullier et Laurent, 2019**).

Ainsi en 2016, quatre phtalates (BBP, DEHP, DBP et DIBP) intègrent le règlement REACH, mais seulement au titre de « substances reprotoxiques » et non au titre de « PE ». Au niveau européen, le projet de réglementation de ces molécules est porté par la France et l'ANSES et une liste publiée par l'ECHA fait état des substances extrêmement préoccupantes (**Poulain, 2020**).

Le règlement européen (UE) N°10/2011 établit les exigences spécifiques applicables à la fabrication et à la commercialisation des matériaux et objets en matières plastiques destinés à entrer en contact avec les denrées alimentaires. Ce règlement définit une liste des substances autorisées à être utilisées dans la fabrication des matières plastiques ainsi que

des limites de migration spécifique (LMS) pour certains de ces composés. Une LMS est définie comme la quantité maximale autorisée d'une substance donnée cédée par un matériau ou objet aux denrées alimentaires (ou aux simulants de denrées alimentaires) avec lesquelles il est en contact (**Dubernet, 2016**).

Ce règlement ne définit de LMS que pour les phtalates listés ci-dessous (**Dubernet, 2016**).

Tableau 20 : Liste des LMS définies dans le règlement (UE) N° 10/2011 (**Dubernet, 2016**).

Phtalate	LMS (mg.kg-1)
Di-butylphtalate – DBP	0,3
Benzyl-butylphtalate – BBP	30
Di-ethylhexylphtalate – DEHP	1,5
Di-isononylphtalate – DINP	Σ DINP+DIDP = 9
Di-isodecylphtalate – DIDP	

D'autres molécules telles que le Di-méthylphtalate (DMP), le Di-éthylphtalate (DEP) ou le Di-isobutylphtalate (DiBP) Ce sont des NIAS (Substances Ajoutées Non Intentionnellement). Il s'agit de molécules non autorisées dans la fabrication des matières plastiques. Leur concentration cédée par le matériau ne doit pas dépasser par défaut 0,01mg/kg de denrée alimentaire. (**Dubernet, 2016**).

Le DEHP qui était déjà inscrit sur la liste des substances prioritaires, se voit identifié en tant que substance dangereuse prioritaire (**Multon, 2018**).

1.1. Contact alimentaire:

La directive 2007/19/CE interdit l'usage des phtalates DEHP et DBP pour les plastiques en contact avec des aliments gras (car il y a risque d'extraction de ces composants du plastique et donc de contamination des aliments) et impose des limites de migration spécifique pour ces deux phtalates et le BBP dans toutes les autres applications alimentaires (**Syndicat National des Acteurs du Marché de la Prévention et de la Protection, 2012**), Une limite de migration totale de 60 mg.kg-1 d'aliments (**Réseau Environnement Santé, 2020**).

La Directive européenne 2007/19/EC de la commission du 30 mars 2007 modifie la directive 2002/72/CE concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à

entrer en contact avec les denrées alimentaires. Elle fixe des Limites de Migration Spécifiques inférieures au taux de migration globale (**German, 2014**).

1.2. Les jouets et articles de puériculture:

En 1999, l'UE a interdit provisoirement l'utilisation de six phtalates (DEHP, DBP, BBP, DIDP, DINP, DNOP) dans les jouets et articles de puériculture susceptibles d'être portés à la bouche par des enfants de moins de 3 ans. Cette interdiction a été ajoutée en 2005 dans la directive 76/769/CE de façon à la rendre permanente (**Programme Horizon, 2020**).

Depuis 1997, plusieurs Etats Membres de l'Europe ont considéré que les xénobiotiques peuvent présenter un risque quand ils sont utilisés dans les jouets et les articles de puériculture en PVC souple. Après avoir été interdit dans un premier temps, les phtalates sont aujourd'hui autorisés dans certaines proportions dans ces articles (**Almeras et al., 2010**).

Le marché du jouet européen est le plus important au monde. Il connaît une progression depuis ces dernières années d'environ 3 à 6% par an, malgré un déclin en Europe du sud. Les catégories de jouets les plus vendues dans l'Union européenne (UE) sont les jouets dits préscolaires et premier âge, suivis des poupées, des jeux d'extérieurs et des jeux de société/puzzles (plus de la moitié des ventes dans l'UE) (**Agence Nationale de Sécurité Sanitaire Alimentaire Environnement Travail, 2016**).

Réglementairement, les articles de puériculture sont des produits destinés à assurer ou à faciliter l'assise, la toilette, le couchage, le transport, le déplacement et la protection physique des enfants de moins de quatre ans. Néanmoins, il convient de souligner que de nombreux produits considérés par le grand public comme des articles de puériculture ne le sont pas au sens de la réglementation (ex. anneau de dentition, sucettes, etc.). Ils ont été nommés « équipements pour enfants » dans le cadre de ces travaux (**Agence Nationale de Sécurité Sanitaire Alimentaire Environnement Travail, 2016**).

Le règlement (CE) no 1907/2006 interdit déjà la mise sur le marché de jouets et d'articles de puériculture contenant du DEHP, du DBP et du BBP dans certaines conditions qui entrent dans le champ d'application de la restriction proposée. En outre, compte tenu d'une part, de l'avis du CER dont il ressort que le DIBP a un profil de risque similaire à celui du DEHP, du DBP et du BBP, que les jouets et les articles de puériculture peuvent contribuer

considérablement à accroître les risques d'exposition des nourrissons aux phtalates et que le DIBP peut remplacer le DBP dans tous les jouets et les articles de puériculture, et, d'autre part, de la recommandation du forum, la Commission estime qu'il convient de limiter aussi la mise sur le marché des jouets et des articles de puériculture contenant du DIBP. De plus, il y a lieu de mettre à jour les conditions auxquelles est soumise la mise sur le marché des quatre phtalates dans les jouets et les articles de puériculture (**Journal Officiel de l'Union Européenne, 2018**).

La concentration de ces cinq phtalates dans les articles de puériculture destinés à l'alimentation est aussi soumise à une restriction, comme indiqué le règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil (**Journal Officiel de l'Union Européenne, 2019**).

La directive sécurité générale des produits 2001/95/CE est la directive Européenne de référence à laquelle les articles de puériculture doivent se conformer au même titre que de très nombreux produits (**Agence Nationale de Sécurité Sanitaire Alimentaire Environnement travail, 2016**).

1.3. Les cosmétiques:

Le règlement européen n°1223/2009 interdit la commercialisation des cosmétiques contenant du DBP, du DEHP, du BBP, du DMEP, le mélange de phtalates en C5 et le mélange de phtalates en C7-C11 (**Poulain, 2020**).

Selon la FIPAR (Fédération des Industries de la Parfumerie), le phtalate de diéthyle (DEP) est le seul phtalate utilisé par l'industrie cosmétique européenne (**Syndicat National des Acteurs du Marché de la Prévention et de la Protection, 2012**).

1.4. Le matériel médical:

Comme tout secteur industriel, le secteur des produits de santé, et notamment celui du dispositif médical est concerné par ces questions. Pour certaines substances le débat est déjà ancien, comme par exemple les phtalates. Cette famille de composés est utilisée comme plastifiant dans la formulation des PVC (chlorure de polyvinyle), plastique couramment utilisés dans les dispositifs médicaux (**Causse et Sirdey, 2009**).

De plus, de nouvelles règles sont désormais imposées pour la mise sur le marché des nombreux dispositifs médicaux contenant ces constituants préoccupants (exemple : poches, tubulures de perfusion). Elle prévoit l'apposition obligatoire d'un symbole spécifique, la justification de l'intérêt de ces substances si le matériel est destiné aux populations les plus à risque (prématurés, femmes enceintes, enfants, adolescents prépubères) et la recherche d'alternatives (**Saillenfait, 2014**).

La directive européenne 2007/47/CE, applicable à partir de mars 2010, met en place des dispositions particulières pour les dispositifs médicaux contenant des phtalates à risque toxique (**Bagel et al., 2011**).

Concernant les dispositifs médicaux, l'entrée en vigueur le 21 mars 2010 de la directive n° 2007/47/CE, modifiant la directive n° 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, a pris en compte la question des phtalates. En effet, elle a introduit l'apposition d'un étiquetage spécifique pour les dispositifs médicaux contenant ces substances (**Coste, 2013**).

À compter du 1er juillet 2015, l'utilisation de tubulures comportant du di-(2-éthylhexyle) phtalate (DEHP) été interdite dans les services de pédiatrie, de néonatalogie et de maternité (**Saillenfait, 2014**).

Les titulaires des AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) se sont vus accordés un délai de 18 mois pour reformuler leurs médicaments. De plus, pendant cette période transitoire, le RCP et la notice de ces médicaments devront être modifiés afin d'informer les professionnels de santé et les patients de la présence de phtalates parmi les excipients (**Marques, 2015**).

1.5. Câbles, Appareils électriques et électroniques:

DEHP, DBP, BBP et DIBP : interdits dans les isolants des câbles et fils électriques (Directive Européenne ROHS), Limite à 0,1% dans les matériaux homogènes des appareils électriques et électroniques (à partir du 22 juillet 2019); pour les appareils médicaux et les instruments de contrôle et de mesure (à partir du 22 juillet 2021) et les (Directive UE 2015/863) (**Réseau Environnement Santé, 2020**).

2. La réglementation des Etats Unis:

Dans le cadre du programme HERMOSA (Health and Environmental Research on Make-up of Salinas Adolescents - Californie), 100 adolescentes latino-américaines ont été recrutées sur une base de volontariat et ont accepté de changer leurs habitudes personnelles, en utilisant pendant une période de trois jours uniquement des produits cosmétiques fournis par l'équipe de recherche, et exempts de phtalates, parabènes, triclosan ou benzophénone-3 (Thonneau, 2017).

Les États-Unis ont emboîté le pas en 2008 en adoptant la Consumer Products Safety Improvement Act, qui interdisait les six mêmes phtalates (DEP, DEHP, DBP, BBP, DINP, DIDP) dans les jouets pour enfants. Bien que six phtalates soient maintenant limités dans les produits pour enfants aux États-Unis et dans l'UE, ils ne sont pas réglementés et continuent d'être utilisés dans les jouets dans de nombreuses autres régions du monde, y compris en Chine et en Inde. De plus, les enfants continuent d'être exposés aux phtalates dans les cosmétiques et les PCP ainsi que dans les fournitures scolaires en PVC, y compris les cahiers et les reliures, les fournitures artistiques, les sacs à dos, les boîtes à lunch, les trombones et les parapluies (Wang, 2019).

L'administration américaine entend par « jouets pour enfants » tout produit de consommation destiné à des enfants de moins de 12 ans et utilisé par celui-ci pour jouer. Les « articles de puériculture » sont quant à eux définis comme des articles de consommation destinés à des enfants de moins de trois ans dont le but est de faciliter l'endormissement ou l'alimentation, ou d'aider lors de la poussée des dents ou lors de la succion (Marques, 2015).

Ainsi, le DEHP, le DBP et le BBP sont autorisés dans les jouets et dans certains articles de puériculture à des quantités individuelles atteignant au maximum 0,1 % de la masse totale. De plus, le Congrès a également interdit, de façon temporaire, l'utilisation de trois autres phtalates, le DINP, le DIDP et le DnOP, à des quantités individuelles supérieures à 0,1 % dans les jouets pouvant être portés à la bouche et les articles de puériculture. Les « jouets pouvant être portés à la bouche » sont définis comme tout objet dont la taille est inférieure à 5 centimètres et destiné à rester dans la bouche afin d'être mâchouiller (Marques, 2015).

La section 108 du Consumer Product Safety Improvement Act of 2008 (CPSIA) apporte des précisions supplémentaires sur les obligations qui incombent aux fabricants. Des prérequis supplémentaires concernant l'interdiction des phtalates (**Marques, 2015**).

Concernant les produits de santé, seul le Guide émis par la FDA sur deux phtalates existe à l'heure actuelle. Il apporte la vision actuelle de l'Agence, à savoir elle encourage les laboratoires pharmaceutiques à limiter au maximum l'utilisation de conservateurs dans les médicaments (**Marques, 2015**).

3. La réglementation Algérienne:

Les articles de puériculture ne doivent pas contenir plus de 0,1 % en masse de matière plastifiée de l'une des substances suivantes : le di (2-Éthylhexyl) phtalate (DEHP), le dibutyl phtalate (DBP), le butyl benzyl phtalate (BBP) (voir l'annexe) (**Journal Officiel De La Republique Algerienne, 2016**).

Les articles de puériculture pouvant être mis en bouche par les enfants, notamment les sucettes, les tétines et les anneaux de dentition ne doivent pas contenir plus de 0,1 % en masse de matière plastifiée de l'une des substances suivantes : le di-isononyl phtalate (DINP), le di-isodecyl phtalate (DIDP), le di-n-octyl phtalate (DNOP) (voir l'annexe) (**Journal Officiel De La Republique Algerienne, 2016**).

Conclusion:

Les phtalates sont des molécules organiques synthétiques connus par leurs propriétés plastifiantes, sont présents à des niveaux différents dans notre environnement quotidien. Chaque année, des millions de tonnes de ces composants sont produits dans le monde pour être incorporés dans une grande variété de biens de consommation courante. Ils sont utilisés pour rendre les plastiques plus flexibles et plus difficiles à casser. On les trouve dans une grande variété de produits, tels que les revêtements de sol en vinyle, les adhésifs, les détergents, les huiles lubrifiantes, les plastiques automobiles, les vêtements en plastique (imperméables) et les produits de soins personnels (savons, shampooings, vaporisateurs de cheveux et vernis à ongles). Le phtalate de dibutyle (DBP), le phtalate de di(2-éthylhexyle) (DEHP) et le phtalate de diméthyle (DMP) sont les phtalates les plus couramment utilisés..

A travers notre recherche bibliographique on a constaté qu'il est difficile à évaluer la toxicité de ces xénobiotiques, en raison de la multiplicité des sources d'exposition potentiellement dangereuse qui peut se produire par inhalation, contact ou ingestion. Nous sommes constamment exposés à ces produits ou leurs métabolites. L'élimination de ces molécules au niveau de notre organisme se fait principalement par voie rénale. Nous remarquerons que les phtalates semblent porter plusieurs effets néfastes sur la santé humaine qui se traduit par une reprotoxicité, neurotoxicité, effet sur le développement, et d'autre sur les différents systèmes de notre organisme. Selon des données écotoxicologiques nous avons constaté que même la faune et la flore ne sont pas épargnés.

Bien que de nombreuses études aient été réalisées sur le sujet, la recherche concernant ces effets sur la santé humaine et animale reste relativement équivoque, surtout en l'absence de données concrètes sur leurs effets. Selon la réglementation mondiale certains de ces éléments ont été totalement interdits.

A ce propos, il est vraiment envisageable de projeter une étude expérimentale portant essentiellement sur la toxicité des phtalates les plus utilisés dans notre quotidien ou leur métabolites chez des animaux de laboratoire. Il serait vraiment utile de chercher des composés chimiques substituant les phtalates avec un aspect écologique et non toxique.

Références bibliographiques

A

1. Adam N, Mhaouty-Kodja S. (2021). Perturbation sexuelle par les phtalates Les souris femelles sont plus vulnérables que les souris mâles. Sorbonne Université, CNRS UMR 8246, Inserm U1130, Neurosciences Paris Seine - Institut de biologie Paris Seine, 7 quai Saint-Bernard, 75005 Paris, France (973-976). <https://doi.org/10.1051/medsci/2021135>.
2. Ahmadpour D, Mhaouty-Kodja S et Grange-Messent V. (2022). Les phtalates Un facteur de risque pour la fonction cérébro-vasculaire chez la souris mâle. CNRS UMR 8246, Inserm U1130, Institut de biologie Paris-Seine, Sorbonne Université, 7 quai Saint-Bernard, 75005 Paris, France (1-4).<https://doi.org/10.1051/medsci/2021256>.
3. Arzuaga X, Walker T, Yost E E, Radke E G, Hotchkiss A K. (2019). Use of the Adverse Outcome Pathway (AOP) framework to evaluate species concordance and human relevance of Dibutyl phthalate (DBP)-induced male reproductive toxicity. *Reproductive Toxicology* 30 (1-14).<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.06.009>.
4. Ambe K, Sakakibara Y, Sakabe A, Makino H, Ochibe T et al. (2019). Comparison of the developmental/reproductive toxicity and hepatotoxicity of phtalates esters in rats using an open toxicity data source. *The Journal of Toxicological Sciences (J. Toxicological.Sci)* Vol.44, No.4 (245-255).
5. Abd-EllahMF, Aly H, Mokhlis H et Abdel-AzizAH. (2016). Quercetin attenuates di-(2-ethylhexyl) phthalate-induced testicular toxicity in adult rats. *Human and Experimental Toxicology*, Vol. 35(3) (232–243).
6. Almeras C, Cancan Y, Gereec V et Millet M. (2010). Projet persan les phtalates. (1-42).
7. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2016). Avis aux fabricants Etiquetage relatif aux phtalates dans un dispositif médical. (1-3).
8. Agence Nationale De Securite Des Medicaments Et Des Produits De Sante. (2020). République Française (1-3).
9. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. (2009). Recommandations portant sur les phtalates dans les dispositifs médicaux. Dedim - département surveillance du marché richard cause – thierry sirdey. (1-6).

10. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. (2016). Jouets et équipements en matière plastique destinés aux enfants de moins de trois ans. Avis de l'Anses Saisine n° 2013-SA-0176 Saisine liée n°2011-SA-0324 (1-322).

B

11. Bagel S, Décaudin B, Neuville S, Chopineau J, Odou P et al. (2011). Les phtalates dans les dispositifs médicaux destinés à la nutrition artificielle Phthalates in medical devices for parenteral and enteral nutrition. *Nutrition clinique et métabolisme* 25 (15–23). doi:10.1016/j.nupar.2010.11.001.

12. Bølling A K, Sripada K, Becher RetBekö G. (2020). Phthalate exposure and allergic diseases: Review of epidemiological and experimental evidence. *Environment International* 139: 105706 (1-17). <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105706>.

13. Brignon J M et Gouzy A. (2013). Les substituts du DEHP. INERIS – DRC-12-126866-13682A Version N°9-avril 13 (1-51).

14. Bergé A. (2012). Identification des sources d'alkylphénols et de phtalates en milieu urbain. Comparaison des rejets à dominante urbaine (domestique) par rapport à des rejets purement industriels. (1-294).

15. Bergé A. (2013). Identification des sources d'alkylphénols et de phtalates en milieu urbain : comparaison des rejets à dominante urbaine (domestique) par rapport à des rejets purement industriels. HAL Id: pastel-00804982 <https://pastel.archives-ouvertes.fr/pastel-00804982> (1-295).

16. Boullier H et Laurent B. (2019). La précaution réglementaire. *Politique européenne* n° 49(30-53).

C

17. Causse R et Sirdey T. (2009). Recommandations portant sur les phtalates dans les dispositifs médicaux. *Dedim - département surveillance du marché* (1-6).

18. Coste F C. (2013). 14ème législature. (1-2). <http://www.assemblee-nationale.fr/questions/detail/14/QE/19715>.

19. Commission européenne. (2019). Pourquoi des phtalates potentiellement dangereux sont-ils autorisés dans les dispositifs médicaux, et qui détermine si leur utilisation est justifiée?.

D

20. Derakhshan A, Shu H, Broeren M A C, Lindh C, Peeters R P et al. (2021). Association of phthalate exposure with thyroid function during pregnancy. *Environment International* 157:106795 (1-9). <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106795>.

21. Dubernet M, Bouazza V, Duprat P, Paricaud T, Dutour N et al. (2016). Phtalates : état des lieux et réglementation dans la filière vin. (1-8).

22. Defranceschi M, Ribera D et Doly L. (2015). Substances émergentes, polluants émergents dans les déchets le cas des phtalates. Record 13-0151/1a (1-138).

23. Dutta S, Haggerty D K, Rappolee D A et Ruden D M. (2020). Phtalate Expore and Long-Term Epigenomic Consequences: A Review. *Frontiers in Genetics* www.frontiersin.org Volume 11 Article 405(1-27). doi: 10.3389/fgene.2020.00405.

24. Diez J et Lausanne. (2009).Perturbateurs endocriniens: considérations générales, et exemples du Bisphénol A et des phtalates. *Fortbildung / Formation continue* Vol. 20 No. 4 (62-63).

25. Dargnat C. (2004). Analyse des sources de contamination du réseau hydrographique par les phtalates. UMR 7619 SISYPHE (1-61).

E

26. Eales J, Bethel A, Galloway T, Hopkinson P, Morrissey K, et al. (2022). Human health impacts of exposure to phthalate plasticizers: An overview of reviews. *Environnement International* 158:106903 (1-19). <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106903>.

27. Eleftheria M, Panagiotou, Ojasalo V, Damdimopoulou P, PhD student et al. (2021).Phthalates, ovarian function and fertility in adulthood. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 35:101552 (1-13). <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101552>.

28. Environnement et Changement climatique Canada Santé Canada. (2017). Ébauche d'évaluation préalable Groupe de substances des phtalates. (1-229).

29. Environnement et Changement climatique Canada Santé Canada. (2020). Évaluation préalable Groupe de substances des phtalates. (1-248).

F

30. Fréry N, Santonen T, Porras S P, Fucic A, Leso V et al. (2020). Biomonitoring of occupational exposure to phthalates: A systematic review. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 229:113548 (1-22). <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113548>.

G

31. German S. (2014). Les phtalates. (1-48).

H

32. Habert R, Livera G et Rouiller-Fabre V. (2014). Man is not a big rat: concerns with traditional human risk assessment of phthalates based on their anti-androgenic effects observed in the rat foetus. *Basic and Clinical Andrology*.24:14 (1-13). <http://www.bacandrology.com/content/24/1/14>.

33. Holland M. (2018). Socio-economic assessment of phthalates. *OECD Environment Working Papers No. 133* (1-91). <https://dx.doi.org/10.1787/a38a0e34-en>.

34. Heidari T, Batavani R A, Malekinejad H, Hobbenaghi R. (2022). Evaluation of di-n-butyl phthalate reproductive toxicity in pregnant rats and their offspring and assessment of vitamin E administration in reducing toxicity. *Veterinary Research Forum*13:2 (201 – 208).

35. Hannon P R et Flaws J A. (2015). The effects of phthalates on the ovary. *Frontiers in Endocrinology | Cellular Endocrinology* volume 6 Article 8 (1-19).doi: 10.3389/fendo.2015.00008.

36. Hlisníková H, Petrovičová I, Kolena B, Šidlovská M et Sirotkin A. (2020). Effects and Mechanisms of Phthalates' Action on Reproductive Processes and Reproductive Health: A Literature Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17, 6811 (1-37). doi:10.3390/ijerph17186811.

I

37. Ingenhoff J E, Berger T et Mühlemann M. (2020). Les phtalates dans l'industrie laitière Éviter les plastifiants problématiques dans le lait et les produits laitiers. Denrées alimentaires Agroscope Fiche technique N° 115 (1-4).

38. Institut national de recherche et de sécurité. (2016). Anhydride phtalique. Fiche toxicologique n°38 (1-7).

J

39. Journal officiel de l'Union européenne. (2018). Règlement (UE) 2018/2005 de la commission du 17 décembre 2018. L 322/14 (1-6).

40. Journal officiel de l'Union européenne. (2019). Recommandation (UE) 2019/794 de la commission du 15 mai 2019. L 129/37(1-6).

41. Journal officiel de la république algérienne. (2016). (16-17).

K

42. Kay V R, Chambers C et Foster W G. (2013). Reproductive and developmental effects of phthalate diesters in females. ISSN: 1040-8444 (Print) (1547-6898). <https://doi.org/10.3109/10408444.2013.766149>.

43. Karačonji I B, Jurica S A, Lasić DetJurica C. (2017).Facts about phthalate toxicity in humans and their occurrence in alcoholic beverages. ArhHig Rada Toksikol 68 (81-92). DOI: 10.1515/aiht-2017-68-2951.

L

44. Lovekamp-Swan T et Davis B J. (2003). Mechanisms of Phthalate Ester Toxicity in the Female Reproductive System. Environmental Health Perspectives VOLUME 111 NUMBER 2 (139-145).

45. Lepeu N. (2001). Anhydride phtalique - Procédé « moyenne température ». echniques de l'Ingénieur, article no J6155V1.<https://doi.org/10.51257/a-v1-j6155>.

M

46. Monneret C. (2017). Endocrine disruptors/Perturbateurs endocriniens what is an endocrine disruptor?. *C. R. Biologies* 340 (403–405). <http://dx.doi.org/10.1016/j.crv.2017.07.004>.
47. Ma T, Zhou W, Chen L, Wu L, Christie P et al. (2017). Toxicity effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate to *Eisenia fetida* at enzyme, cellular and genetic levels. *PLoS one* 12(3): e0173957 (1-12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173957>.
48. Metcalfe C D, Bayen S, Desrosiers M, Muñoz G, Sauvé S et al. (2022). An introduction to the sources, fate, occurrence and effects of endocrine disrupting chemicals released into the environment. *Environmental Research* 207:112658 (1-16). <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112658>.
49. Marques A. (2015). Phtalates et parabènes dans les médicaments : impact pour l'industrie pharmaceutique d'une évolution de la réglementation visant à les interdire. (1-175).
50. Multon R. (2018). Les phtalates : une problématique de santé publique et environnementale. (1-37).
51. Muczynski V. (2011). Polluants environnementaux et développement du testicule fœtal humain : effets et mécanismes d'action des phtalates. (1-203).
52. Muscogiuri G et Colao A. (2017). Phtalates: new cardiovascular health disruptors?. *Arch Toxicol* 91 (1513–1517). DOI 10.1007/s00204-016-1780-1.
53. Mortureux M. (2015). AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (1-9).

O

54. Office fédéral de la santé publique OFSP. (2021). Fiche d'information : les phtalates. (1-7).

P

55. Rouiller-Fabre V, Muczynski V, Lécureuil C, Livera G, Moison D et al. (2011). Polluants environnementaux et troubles de la reproduction masculine : les phtalates au cœur du débat. Cahier de nutrition et de diététique 46 (75-81). doi:10.1016/j.cnd.2011.02.006.

56. Poulain L. (2020). Perturbateurs endocriniens et inégalités sociales de santé Le cas des Maladies infantiles et des Phtalates. Master 1 Santé Publique, Sciences sociales et management (1-52). Programme horizon.(2020). Contrat n° 733032 HBM4EU (1-3).

Q

57. Qian Y, Shao H, Ying X, Huang W et Hua Y. (2020). The Endocrine Disruption of Prenatal Phthalate Exposure in Mother and Offspring. Frontiers in Public Health www.frontiersin.org Volume 8 Article 366 (1-18).doi: 10.3389/fpubh.2020.00366.

R

58. Radke E G, Braun J M, Nachman R M, Cooper G S. (2020). Phthalate exposure and neurodevelopment: A systematic review and metaanalysis of human epidemiological evidence. Environment International 137:105408 (1-20).<https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105408>.

59. Rouiller-Fabre V, Muczynski V, Lécureuil C, Livera G, Moison D et al. (2011). Polluants environnementaux et troubles de la reproduction masculine : les phtalates au cœur du débat. Cahier de nutrition et de diététique 46 (75-81). doi:10.1016/j.cnd.2011.02.006.

60. Ricard L E. (2018). Les perturbateurs endocriniens dans l'environnement de l'enfant et de l'adolescent et les risques pour la santé. L'exemple des phtalates et du bisphénol A. (1-175).

61. Rochefort H et Jouannet P. (2011). Perturbateurs endocriniens (PEs) et cancers. Analyse des risques et des mécanismes, propositions pratiques. Bull. Acad. NatleMéd, 195, no 8(1965-1979).

62. Réseau environnement santé. (2020). Opération Zéro Phtalates. (1-23).

S

- 63.** Saillenfait A M. (2014). Les phtalates. Point sur la réglementation en vigueur. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement 76 (32-35). <http://dx.doi.org/10.1016/j.admp.2014.08.007>.
- 64.** Saillenfait A M, Laudet-Hesbert A. (2005). Phtalates. EMC-Toxicologie Pathologie 2 (1-13).doi: 10.1016/j.emctp.2004.10.003.
- 65.** Saillenfait A M, Laudet-Hesbert A. (2005). Phtalates (II). EMC-Toxicologie Pathologie 2 (137-150). doi: 10.1016/j.emctp.2005.07.004.
- 66.** Saint-Laurent L et Rhainds M. (2004). Les Phtalates : État Des Connaissances Sur La Toxicité Et L'exposition De La Population Générale. Communiqué de veille toxicologique (1-9).
- 67.** Schiavone S et Coquery M (2010). Synthèse bibliographique Méthodes d'analyse du DEHP (di(2-éthylhexyl)phtalate) dans les organismes biologiques. (1-20).
- 68.** Simar-Mentières S, Nessler F, Sola M L, Mortier S, Raimbault J M et al. (2021). Toxicology and Biodegradability of a Phthalate-Free and Bio-Based Novel Plasticizer. Hindawi Journal of Toxicology, Article ID 9970896 (1-15). <https://doi.org/10.1155/2021/9970896>.
- 69.** Syndicat National des Acteurs du Marché de la Prévention et de la Protection. (2012).EPI et phtalates. Equipements de protection individuelle innocuité des matériaux (1-4).

T

- 70.** Thonneau P. (2017). Présence de perturbateurs endocriniens, au niveau placentaire et dans des produits à usage cosmétique. Anses Bulletin de veille scientifique n° 31 Santé / Environnement / Travail (18-20).
- 71.** Tsai M J, Kuo P L et Ko Y C. (2012). The association between phthalate exposure and asthma. Koahsiung Journal of Medical Sciences 28 (S28-S36).<http://dx.doi.org/10.1016/j.kjms.2012.05.007>.

U

72. U.S. Environmental Protection Agency. (2012). Phthalates Action Plan. (1-16).

73. U.S. Environmental Protection Agency. (2022). Phthalates Action Plan.

W

74. Wang Y, Zhu H et Kannan K. (2019). A Review of Biomonitoring of Phthalate Exposures. *Toxics*, 7, 21 (1-28).doi:10.3390/toxics7020021.

Y

75. Yu C, Lu J, Zhao j, Zhao T, Long C et al. (2022). Maternal phthalate exposure during pregnancy and male reproductive disorders: a systematic review and metaanalysis. *The Turkish Journal of Pediatrics* 64: (187-209).<https://doi.org/10.24953/turkjpeg.2020.2060>.

Annexe

**Arrêté interministériel du 6 Chaoual 1437
correspondant au 11 juillet 2016 portant
adoption du règlement technique fixant les
exigences de sécurité des articles de puériculture.**

Le ministre du commerce,

Le ministre de l'industrie et des mines,

Le ministre de la santé, de la population et de la réforme hospitalière,

Vu le décret présidentiel n° 15-125 du 25 Rajab 1436 correspondant au 14 mai 2015, modifié, portant nomination des membres du Gouvernement ;

Vu le décret exécutif n° 90-39 du 30 janvier 1990, modifié et complété, relatif au contrôle de la qualité et à la répression des fraudes ;

Vu le décret exécutif n° 91-04 du 19 janvier 1991 relatif aux matériaux destinés à être mis en contact avec les denrées alimentaires et les produits de nettoyage de ces matériaux ;

Vu le décret exécutif n° 92-65 du 12 février 1992, modifié et complété, relatif au contrôle de la conformité des produits fabriqués localement ou importés ;

Vu le décret exécutif n° 02-453 du 17 Chaoual 1423 correspondant au 21 décembre 2002 fixant les attributions du ministre du commerce ;

Vu le décret exécutif n° 05-464 du 4 Dhou El Kaâda 1426 correspondant au 6 décembre 2005 relatif à l'organisation et au fonctionnement de la normalisation, notamment ses articles 22 et 28 ;

Vu le décret exécutif n° 05-465 du 4 Dhou El Kaâda 1426 correspondant au 6 décembre 2005 relatif à l'évaluation de la conformité ;

Vu le décret exécutif n° 05-467 du 8 Dhou El Kaâda 1426 correspondant au 10 décembre 2005 fixant les conditions et les modalités de contrôle aux frontières de la conformité des produits importés ;

Vu le décret exécutif n° 11-379 du 25 Dhou El Hidja 1432 correspondant au 21 novembre 2011 fixant les attributions du ministre de la santé, de la population et de la réforme hospitalière ;

Vu le décret exécutif n° 12-203 du 14 Joumada Ethania 1433 correspondant au 6 mai 2012, relatif aux règles applicables en matière de sécurité des produits ;

Vu le décret exécutif n° 13-378 du 5 Moharram 1435 correspondant au 9 novembre 2013 fixant les conditions et les modalités relatives à l'information du consommateur ;

Vu le décret exécutif n° 14-241 du Aouel Dhou El Kaâda 1435 correspondant au 27 août 2014 fixant les attributions du ministre de l'industrie et des mines ;

Arrêtent :

Article 1er. — Conformément aux dispositions de l'article 28 du décret exécutif n° 05-464 du 4 Dhou El Kaâda 1426 correspondant au 6 décembre 2005, susvisé, est adopté le règlement technique fixant les exigences de sécurité des articles de puériculture, annexé au présent arrêté.

Art. 2. — Le règlement technique, visé à l'article 1er ci-dessus, définit les exigences de sécurité auxquelles doivent répondre les articles de puériculture.

Art. 3. — Le présent arrêté entre en vigueur six (6) mois, à compter de la date de sa publication au *Journal officiel*.

Art. 4. — Le présent arrêté sera publié au *Journal officiel* de la République algérienne démocratique et populaire.

Fait à Alger, le 6 Chaoual 1437 correspondant au 11 juillet 2016.

Le ministre
du commerce

Le ministre de l'industrie
et des mines

Bekhti BELAIB

Abdesselem BOUCHOUAREB

Le ministre de la santé,
de la population et de la réforme hospitalière

Abdelmalek BOUDIAF

ANNEXE

**Règlement technique fixant les exigences de sécurité
des articles de puériculture**

Article 1er. — Le présent règlement technique a pour objet de fixer les exigences de sécurité des articles de puériculture.

Art. 2. — Le présent règlement technique a pour objectif d'assurer la sécurité des enfants au regard des risques découlant de la conception, de la fabrication et de l'utilisation des articles de puériculture.

Art. 3. — Sont exclus du champ d'application du présent règlement technique, les accessoires pour l'hygiène, les articles de literie et les équipements pour le transport d'enfants dans des voitures particulières.

Art. 4. — Au sens du présent règlement technique, l'article de puériculture s'entend, tout produit destiné à assurer ou à faciliter l'assise, la toilette, le couchage, le transport, le déplacement, la protection physique ainsi que la succion des enfants de moins de quatre (4) ans.

Art. 5. — Les articles de puériculture doivent satisfaire, en matière de caractéristiques physiques, mécaniques et chimiques, aux exigences de sécurité suivantes :

— être stables et résistants aux contraintes mécaniques et physiques auxquelles ils sont soumis lors d'une utilisation normale ou raisonnablement prévisible, sans se briser ou subir de déformation dangereuse pour l'enfant ;

— ne pas présenter pour l'enfant, par leurs caractéristiques et notamment la présence d'arêtes ou saillies, le mode d'assemblage de leurs éléments fixes et mobiles ou le mouvement d'éléments mobiles, des risques d'atteinte à l'intégrité physique, tels que lésion, coupure, pincement, étranglement ou suffocation ;

— avoir des dispositifs de sécurité efficaces, tels que le verrouillage et le freinage, installés sur un article de puériculture, pour qu'ils ne puissent pas être actionnés par l'enfant ;

— pour éviter d'être avalés ou inhalés par l'enfant, les éléments qui peuvent être démontés sans l'emploi d'un outil doivent être de dimensions suffisantes ;

— avoir des harnais ou ceintures de sécurité ajustables à la taille de l'enfant et disposer d'un système de fermeture et de réglage qui évite leur glissement pour les articles de puériculture qui en contiennent ;

— ne pas présenter, dans leur utilisation normale ou raisonnablement prévisible, de risques pour la santé par ingestion, inhalation ou contact avec la peau, les muqueuses ou les yeux ;

— ne pas dégager des gaz toxiques, en cas de combustion ;

— réaliser les parties peintes, vernies, laquées ou recouvertes de substances similaires, les parties constituées de matériaux colorés dans la masse et les parties constituées de textiles peints qui peuvent être atteints par la bouche de l'enfant, avec des produits qui ne contiennent pas, à l'état soluble ou à l'état de composés solubles, des teneurs en métaux lourds présentant un danger en cas d'ingestion par l'enfant.

Art. 6. — Les articles de puériculture doivent être composés soit :

— de matériaux qui ne brûlent pas sous l'action directe d'une flamme, d'une étincelle ou de tout autre foyer potentiel d'incendie ;

— de matériaux qui s'enflamment difficilement ;

— de matériaux qui brûlent lentement avec une faible vitesse de propagation de la flamme, lorsqu'ils sont inflammables.

Art. 7. — Les articles de puériculture ne doivent pas contenir plus de 0,1 % en masse de matière plastifiée de l'une des substances suivantes :

— le di (2-éthylhexyl) phtalate (DEHP) ;

— le dibutyl phtalate (DBP) ;

— le butyl benzyl phtalate (BBP).

Art. 8. — Les articles de puériculture pouvant être mis en bouche par les enfants, notamment les sucettes, les tétines et les anneaux de dentition ne doivent pas contenir plus de 0,1 % en masse de matière plastifiée de l'une des substances suivantes :

— le di-isononyl phtalate (DINP) ;

— le di-isodecyl phtalate (DIDP) ;

— le di-n-octyl phtalate (DNOP).

Art. 9. — Les articles de puériculture notamment, les biberons, les sucettes, les tétines et les anneaux de dentition ne doivent pas contenir du bisphénol A.

Art. 10. — Outre les mentions d'étiquetage prévues par la réglementation en vigueur, la mention : "Conforme aux exigences de sécurité" doit être apposée par le fabricant ou l'importateur, de façon visible, lisible et indélébile, sur l'article de puériculture ou sur son emballage.

Art. 11. — Tout article de puériculture est accompagné d'une notice d'emploi qui indique le procédé de son montage, s'il y a lieu, et en précise le mode d'emploi, les conditions d'utilisation et les précautions d'emploi.

La notice est rédigée en langue arabe et à titre accessoire, dans une ou plusieurs langues accessibles au consommateur, de façon visible, lisible et indélébile conformément à la législation et la réglementation en vigueur.

Art. 12. — Le fabricant ou l'importateur est tenu de fournir, un certificat de conformité, délivré par un organisme tierce partie accrédité, attestant que le produit est conforme aux exigences prévues par le présent règlement technique.

Art. 13. — Les produits soumis aux dispositions du présent règlement technique sont, notamment :

— berceaux ;

— harnais et ceintures ;

— sièges fixés sur un support, tel qu'une table ;

— transats ;

— sièges, transats de bain ;

— sièges additionnels pour poussettes ;

— sièges de bicyclette ;

— thermomètres de bain ;

— baignoires ;

— landaus, poussettes et voitures d'enfants transformables pour un ou plusieurs enfants ;

— lits fixes et pliants dont la longueur nominale est comprise entre 90 cm et 140 cm ;

— couffins, moïses, couchettes ;

— tables à langer ;

— portes-enfant ;

— chaises hautes ;

— trotteurs ;

— parcs ;

— barrières de sécurité ;

— tétines ;

— sucettes ;

— anneaux de dentition ;

— biberons.