

MONOGRAPHIE

LES PHTALATES

Sandra GERMAN

Présentée le 11/12/2014

Composition du Jury

LIONEL RIPOLL	Professeur invité	Rapporteur
ANDRE PICHETTE	Professeur	Examineur
JEAN LEGAULT	Professeur	Examineur

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	
.....	1
CHAPITRE 1 –	
Généralités.....	2
1. Définitions.....	2
2. Synthèse.....	2
2.1. Les différents phtalates.....	3
3. Utilisations.....	5
4. Les phtalates en cosmétologie.....	6
4.1. Propriétés du phtalate de diéthyle.....	6
4.2. Propriétés du phtalate de di-n-butyle.....	7
4.3. Propriétés du phtalate de diisobutyle.....	8
4.4. Propriétés du phtalate de de-2-éthylhexyle.....	9
4.5. Propriétés du phtalate de diméthyle.....	9
4.6. Propriétés du Butylbenzyl phtalate.....	10
4.7. Propriétés du Di(n-octyle) phtalate.....	11
5. Méthodes de dosages et contrôle.....	12
5.1. Cas général.....	12
5.1.1. Dans l’atmosphère.....	13
5.1.2. Dans les produits cosmétiques.....	13
CHAPITRE 2 -	
Toxicité.....	15
1. Les voies d’expositions.....	15
1.1. Par inhalation.....	15
1.2. Par ingestion.....	15
1.3. Par contact et absorption cutanée.....	15
2. Comportement dans l’environnement ¹²	17
3. Toxicocinétique.....	17
4. Classification en fonction de la longueur de la chaîne carbonée.....	19

CHAPITRE 3 - Phtalates et

polémique..... 20

1. Perturbateur endocriniens :	21
2. Effets observés chez l'humain	22
2.1. Problème de reproduction	22
2.1.1. Chez les hommes.....	22
2.1.2. Chez les femmes.....	22
2.1.3. Chez les petites filles	23
2.2. Les cancers	23
2.2.1. Cancer du sein	23
2.2.2. Cancer testiculaire.....	23
2.3. Trouble de développement.....	23
2.4. Diabète	24
2.5. Asthme	25

CHAPITRE 4 -

Réglementation..... 25

1. Europe	26
1.1. Classification européenne:	26
1.2. Réglementation par domaine.....	28
1.2.1. Jouets et articles de puériculture	28
1.2.2. Le matériel médical	29
1.2.3. Les matériaux de contact alimentaire	29
1.2.4. Dans les produits cosmétiques.....	30
2. Réglementation au Canada	30

CHAPITRE 5 –

Substitution..... 31

CONCLUSION..... 33

ANNEXE 1 – Technique de dosage des phtalates par Chromatographie

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de base des Phtalates	2
Figure 2: Synthèse des Phtalates.....	2
Figure 3: Synthèse du phtalate de diéthyle.....	3

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Les différents phtalates	4
Tableau 2: Propriétés du phtalate de diéthyle	6
Tableau 3 : Propriétés du phtalate de di-n-butyle	7
Tableau 4 : Propriétés du phtalate de diisobutyle	8
Tableau 5: Propriété du phtalate de di-2-éthylhexyle	9
Tableau 6: Propriétés du phtalate de diméthyle.....	9
Tableau 7: Propriétés du Butylbenzyl phtalate	10
Tableau 8: Propriétés du Di n-octyle phtalate.....	11
Tableau 9 : Contribution du couple milieu/voie d'exposition à l'exposition totales des adultes	16
Tableau 10 : Contribution de chaque couple milieu/voie d'exposition à l'exposition totale des très jeunes enfants.....	16
Tableau 11: Comparaison du métabolisme des phtalates en fonction des voies d'expositions chez le rongeur et l'Homme	19
Tableau 12 : Classification des phtalates de faible poids moléculaire	19
Tableau 13 : Classification des phtalates intermédiaires	19
Tableau 14 : Classification des phtalates de haut poids moléculaire	20
Tableau 15: Comparatif de la classification des substances CMR	26
Tableau 16: Classification réglementaire	27
Tableau 17: Classification des phtalates en tant que CMR	28

LISTE DES ABREVIATIONS

PVC - Chlorure de PolyVinyle
DMP - phtalate de diméthyle
DEP - phtalate de diéthyle
DAP - phtalate de diallyle
DPP - Di-n-propyle phtalate
DnBP - phtalate de di-n-butyle
DIBP - phtalate de diisobutyle
BCP - Butyle cyclohexyle phtalate
DNPP- Di-n-pentyle phtalate
DCP - Dicyclohexyl phtalate
BBP - Butylbenzylphtalate
DnHP - Di-n-hexyle phtalate
DIHP- Diisohexyle phtalate
DiHP - Diisoheptyl phtalate
BDP - Butyle phtalate decyl
DEHP, DOP - Di (2-éthylhexyle)
DNOP - Di n-octylephtalate
DIOP- Le phtalate de diisooctyle
ODP - n-octyl phtalate de n-décyle
DINP - Diisononylphtalate
DPHP - Di (2-propylheptyl) phtalate
DIDP - Le phtalate de diisodécyle
DUP - Diundécyl phtalate
DIUP- Diisoundecyl phtalate
DTPD- Le phtalate de ditridécyle
DIUP - Diisotridécyle phtalate
CAS - Numéro attribué par le Chemical Abstracts Service pour désigner une substance chimique
REACH- Registration, Evaluation, Autorisation and Restriction of Chemicals
Règlement sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques
CMR- Cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction
DSD - Directive Substances Dangereuses
CSSC -Comité Scientifique Européen pour la Sécurité des Consommateurs
T - Toxique
XN - nocif
N - dangereux pour l'environnement
R - pour la nature du risque
R60 - Peut altérer la fertilité.
R61 - Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.
R62 - Risque possible d'altération de la fertilité.
R63 - Risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.
R64 - Risque possible pour les bébés nourris au lait maternel.
R50 - Très toxique pour les organismes aquatiques.
R53 - Peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.
R22 - Nocif en cas d'ingestion

INTRODUCTION

Les phtalates sont utilisés depuis une cinquantaine d'année, produits pour la première fois dans les années 1920, ils ont connu un essor très important dans les années 1950, lorsque le PVC (Chlorure de PolyVinyle) est apparu.

Aujourd'hui ils sont produits à raison de 3 millions de tonnes par an dans le monde. Ils sont présents partout à des niveaux différents dans notre environnement quotidien.

Les consommateurs ne les utilisent jamais seuls puisqu'ils sont toujours incorporés dans un produit de consommation. Néanmoins tous les phtalates ne sont utilisés comme plastifiants pour PVC, on les retrouve dans différents domaines tel que : les jouets pour enfant, les outils, la peinture, le matériel médical, les cosmétiques ...

Du fait de l'énorme utilisation des phtalates, ils ont fait l'objet de recherches intensives pour leurs éventuels effets sur la santé et l'environnement et sont parmi les substances chimiques les plus étudiées. Les phtalates sont aujourd'hui, associés au terme de perturbateur endocrinien.¹

En cosmétologie ils sont utilisés essentiellement afin d'éviter que le vernis à ongles s'écaille, ou bien encore pour fixer les parfums. Ils servent aussi à dénaturer l'alcool afin que celui-ci ne soit pas consommable. On les retrouve également dans les articles de conditionnement des cosmétiques. Cependant, ils ne sont pas introduit en tant que matière pure, ils sont présent à l'état de trace dans d'autres matières premières. Ils peuvent aussi être présents à cause des interférences contenu-contenant en présence de matières grasses ou sous l'effet de la chaleur, et alors contaminer le produit.

Nous aborderons dans un premier temps les généralités concernant les phtalates, leur synthèse et leurs utilisations ainsi que leur méthode de dosage, puis les propriétés des principaux phtalates utilisées en cosmétiques seront détaillées. La toxicité de ses composés sera également présentée. La « polémique » concernant les phtalates sera aussi expliquée. L'étude précisera quelle est la réglementation adaptée concernant ses substances en fonction de leurs utilisations. Nous chercherons à savoir aussi s'il y a, actuellement, des moyens de les remplacer dans nos produits de consommation.

1. Définitions

Les phtalates, appelés aussi ester phtaliques, sont constitués d'un noyau aromatique et deux groupements carboxylates entraînant une structure de type diester.

Ils sont produits à partir d'une réaction entre un acide phtalique et un ou plusieurs alcools.

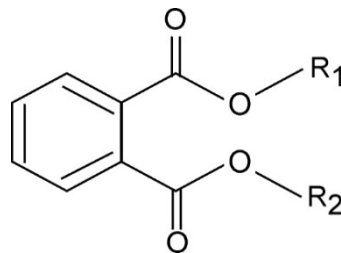
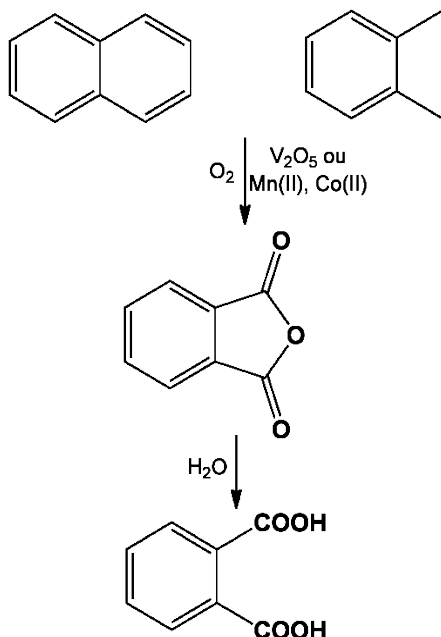


Figure 1 : Structure de base des Phtalates

2. Synthèse



L'acide phtalique a été obtenu en 1836 par Auguste Laurent en oxydant le tétrachloronaphtalène.

Pensant que la substance obtenue était un dérivé du naphtalène, il l'appela acide naphtalénique.

C'est le chimiste Suisse Jean Charles Galissard de Marignac qui en détermina la formule correcte.

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, suivie de son hydrolyse.

Si l'anhydride phtalique précurseur est toujours produit par l'oxydation catalytique du naphtalène au contact d'oxyde de vanadium, V_2O_5 , il est de plus en plus produit directement à partir de l'oxygène, soit en phase gazeuse au contact d'oxyde de vanadium, soit en phase liquide en présence de sels solubles de cobalt, manganèse ou molybdène.

Figure 2: Synthèse des Phtalates

Les Phtalates

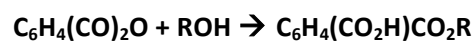
Les acides iso et téréphtaliques sont obtenus par oxydation des xylènes correspondants par le dioxygène de l'air en utilisant l'acide acétique comme solvant et un catalyseur à base de sels de cobalt et de manganèse et un promoteur à base d'ions bromure.

Le produit brut est purifié par hydrogénation en solution aqueuse pour transformer les traces d'impuretés, généralement les aldéhydes intermédiaires.

L'application principale des acides phtaliques concerne l'obtention d'esters et d'amides et de polymères.²

Les phtalates, résultent de l'alcoolyse de l'anhydride phtalique.

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



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



Exemple :

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.³

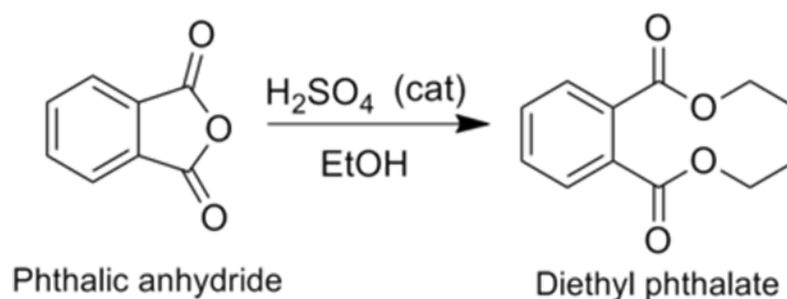


Figure 3: Synthèse du phtalate de diéthyle

Exemple 2 :

DMP - Le phtalate de diméthyle⁴

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.

2.1. Les différents phtalates

On distingue une variété de phtalates classés suivant leur nomenclature en fonction des radicaux greffés aux fonctions carboxylates.

Tableau 1: Les différents phtalates

Nom	Abréviation	Formule développée	N ° CAS
Le phtalate de diméthyle	DMP	$C_6 H_4 (COOCH)_2$	131-11-3
Le phtalate de diéthyle	DEP	$C_6 H_4 (COOC_2 H_5)_2$	84-66-2
Le phtalate de diallyle	DAP	$C_6 H_4 (COOCH_2 CH = CH_2)_2$	131-17-9
Di-n-propyle phtalate	DPP	$C_6 H_4 [COO (CH_2)_2 CH_3]_2$	131-16-8
Le phtalate de di-n-butyle	DnBP	$C_6 H_4 [COO (CH_2)_3 CH_3]_2$	84-74-2
Le phtalate de diisobutyle	DIBP	$C_6 H_4 [COOCH_2 CH (CH_3)_2]_2$	84-69-5
Butyle cyclohexyle phtalate	BCP	$CH_3 (CH_2)_3 OOC C_6 H_4 COOC_6 H_{11}$	84-64-0
Di-n-pentyle phtalate	DNPP	$C_6 H_4 [COO (CH_2)_4 CH_3]_2$	131-18-0
Dicyclohexyl phtalate	DCP	$C_6 H_4 [COOC_6 H_{11}]_2$	84-61-7
Butylbenzylphtalate	BBP	$CH_3 (CH_2)_3 OOC C_6 H_4 COOCH_2 C_6 H_5$	85-68-7
Di-n-hexyle phtalate	DnHP	$C_6 H_4 [COO (CH_2)_5 CH_3]_2$	84-75-3
Diisohexyle phtalate	DIHxP	$C_6 H_4 [COO (CH_2)_3 CH (CH_3)_2]_2$	146-50-9
Diisoheptyl phtalate	DIHpP	$C_6 H_4 [COO (CH_2)_4 CH (CH_3)_2]_2$	41451-28-9
Butyle phtalate decyl	BDP	$CH_3 (CH_2)_3 OOC C_6 H_4 COO (CH_2)_9 CH_3$	89-19-0
Di (2-éthylhexyle)	DEHP, DOP	$C_6 H_4 [COOCH_2 CH (C_2 H_5) (CH_2)_3 CH_3]_2$	117-81-7
Di (n-octyle), le phtalate	DNOP	$C_6 H_4 [COO (CH_2)_7 CH_3]_2$	117-84-0
Le phtalate de diisooctyle	DIOP	$C_6 H_4 [COO (CH_2)_5 CH (CH_3)_2]_2$	27554-26-3
n-octyl phtalate de n-décyle	ODP	$CH_3 (CH_2)_7 OOC C_6 H_4 COO (CH_2)_9 CH_3$	119-07-3

Diisononylphtalate	DINP	$C_6 H_4 [COO (CH_2)_6 CH (CH_3)_2]_2$	28553-12-0
Di (2-propylheptyl) phtalate	DPHP	$C_6 H_4 [COOCH_2 CH (CH_2 CH_2 CH_3) (CH_2)_4 CH_3]_2$	53306-54-0
Le phtalate de diisodécyle	DIDP	$C_6 H_4 [COO (CH_2)_7 CH (CH_3)_2]_2$	26761-40-0
Diundécyl phtalate	DUP	$C_6 H_4 [COO (CH_2)_{10} CH_3]_2$	3648-20-2
Diisoundécyl phtalate	DIUP	$C_6 H_4 [COO (CH_2)_8 CH (CH_3)_2]_2$	85507-79-5
Le phtalate de ditridécyle	DTDP	$C_6 H_4 [COO (CH_2)_{12} CH_3]_2$	119-06-2
Diisotridécyle phtalate	DIUP	$C_6 H_4 [COO (CH_2)_{10} CH (CH_3)_2]_2$	68515-47-9

Les principaux phtalates que l'on retrouve dans le but d'une utilisation générale, non spécialisée à la cosmétologie, sont :

- DBP*
- BBP*
- DnOP*
- DiNP
- DiDP
- DeHP*

* Phtalates également dominant dans le milieu de la cosmétique

3. Utilisations

Les phtalates font partis de notre quotidien, en effet on les retrouve dans de nombreux domaines. Les phtalates sont utilisés principalement en tant que plastifiants.⁵

On les trouve dans des milliers de produits courants :

- PVC (poly chlorure de vinyle)
- Plastique numéro 3 : objets, emballages alimentaires, textiles
- Adhésifs et colles
- Produits pour l'automobile
- Revêtements à plancher et meubles
- Insecticides
- Rideau de douche
- Jouets pour enfants

- Fournitures scolaire
- Applications médicales, sacs de sang, poche à perfusions, gélules de médicaments
- Parfums ou purificateurs d'air pour la maison, tapis et meubles
- Fragrances
- Déodorants
- Produits cosmétique pour les cheveux et le corps
- Savons
- Vernis à ongles
- Fixatifs
- Article de conditionnement
- Etc.

4. Les phtalates en cosmétologie

La cosmétique est le deuxième domaine d'application dans lequel on retrouve les phtalates. Une étude réalisée en 2011 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.

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 :

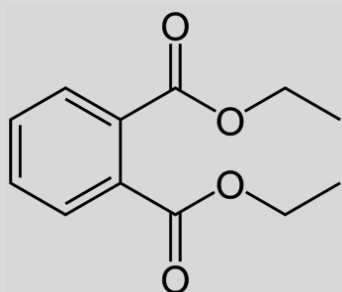
- le phtalate de diéthyle - DEP (103 sur 252 produits)
- le phalate de di-n-butyle - DnBP (15/252)
- le phtalate de diisobutyle - DiBP (9/252)
- le phtalate de di-2-ethylhexyle- DEHP (8/252)
- le phtalate de diméthyle - DMP (1/252)
- le butylbenzyl phtalate
- le di(n-octyle) phtalate

Voici leurs propriétés⁶:

4.1. Propriétés du phtalate de diéthyle

Tableau 2: Propriétés du phtalate de diéthyle

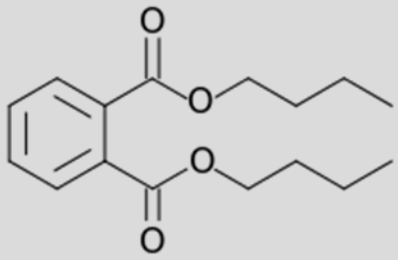
DEP - Phtalate de diéthyle ⁷	
n° CAS	84-66-2
Formule brute	C12 H14 O4
Formule semi-développée	C 6 H 4 (COOC 2 H 5) 2
Autres noms :	Ortho-phtalate de diethyle Phtalate de diethyle (ortho-)

Diethyl o-phthalate Diethyl phthalate	
Structure	<p>Constitué d'un noyau benzénique avec deux éthyliques d'acides carboxyliques des esters qui lui sont attachés dans la position ortho</p> 
Propriétés	
Aspect	Liquide huileux, incolore
Masse molaire	222,24 g / mol
Densité	1,12
Point de fusion	-40,5 ° C
Point d'ébullition	295 ° C
Solubilité dans l'eau	1,080 mg / L à 25 ° C
log P	2.42
Utilisations	<ul style="list-style-type: none"> • Fragrances • Déodorants • Savons • produits cosmétiques pour les cheveux et le corps

4.2. Propriétés du phtalate de di-n-butyle

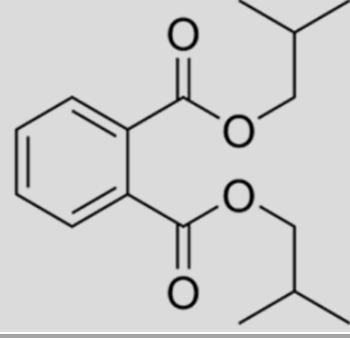
Tableau 3 : Propriétés du phtalate de di-n-butyle

DnBP - Le phtalate de di-n-butyle	
n° CAS	84-74-2
Formule brute	C 16 H 22 O 4
Formule semi-développée	C 6 H 4 [COO (CH 2) 3 CH 3] 2
Autres noms :	<p>Di-n-butyl phthalate, DBP Butyl phthalate, n-Butyl phthalate, 1,2-Benzenedicarboxylic acid dibutyl ester, o-Benzenedicarboxylic acid dibutyl ester</p>
Structure	Produit par la réaction de n-butanol avec de l'anhydride phtalique

	
Propriétés	
Aspect	Liquide huileux incolore
Masse molaire	278,34 g mol ⁻¹
Densité	1,04
Point de fusion	-35 ° C
Point d'ébullition	340 ° C
Solubilité dans l'eau	13 mg / l (25 ° C)
log P	4.72
Utilisations	<ul style="list-style-type: none"> • Fragrances • Déodorants • fixatifs pour cheveux • vernis à ongles

4.3. Propriétés du phtalate de diisobutyle

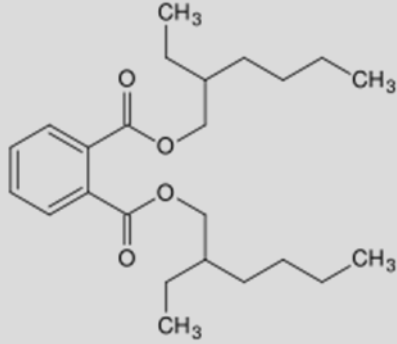
Tableau 4 : Propriétés du phtalate de diisobutyle

DiBP - Le phtalate de diisobutyle	
n° CAS	84-69-5
Formule brute	C 16 H 22 O 4
Formule semi-développée	C 6 H 4 [COOCH 2 CH (CH 3) 2] 2
Autres noms :	<ul style="list-style-type: none"> • Diisobutyl ester de l'acide phtalique, • bis (2-méthylpropyl) ester, • l'acide 1,2-benzènedicarboxylique , • di (isobutyle) -1,2-benzènedicarboxylate
Structure	
Propriétés	
Aspect	Liquide visqueux incolore
Masse molaire	278,35 g / mol
Densité	1,038 g / cm 3

Point de fusion	-37 ° C
Point d'ébullition	320 ° C
Solubilité dans l'eau	1 mg / l à 20 ° C
log P	4.11
Utilisations	<ul style="list-style-type: none"> plastiques en nitrocellulose, les vernis à ongles, la fabrication de laque

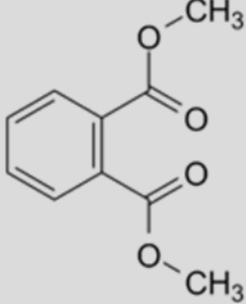
4.4. Propriétés du phtalate de de-2-éthylhexyle

Tableau 5: Propriété du phtalate de di-2-éthylhexyle

DEHP - phtalate de di-2-éthylhexyle ⁸	
n° CAS	117-81-7
Formule brute	C ₂₄ H ₃₈ O ₄
Formule semi-développée	C ₆ H ₄ [COOCH ₂ CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₃ CH ₃] ₂
Autres noms :	DOP (dioctylphtalate)
Structure	
Propriétés	
Aspect	Liquide incolore, huileux
Masse molaire	390,56g/mol
Densité	0,99
Point de fusion	-50 °C
Point d'ébullition	386
Solubilité dans l'eau	Pratiquement insoluble (3 ug/L)
log P	7,50
Utilisations	<ul style="list-style-type: none"> Fragrances, rideaux de douche, contenants pour la nourriture, Médical : sacs de sang, cathéters, etc

4.5. Propriétés du phtalate de diméthyle

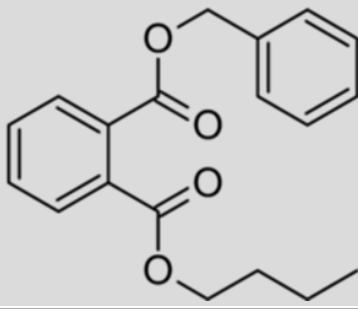
Tableau 6: Propriétés du phtalate de diméthyle

DMP - Le phtalate de diméthyle	
n° CAS	131-11-3
Formule brute	C ₁₀ H ₁₀ O ₄
Formule semi-développée	C ₆ H ₄ (COOCH ₃) ₂
Autres noms :	---
Structure	<p>C'est l'ester méthylique de l'acide phtalique C₆H₄(COOH)₂</p> 
Propriétés	
Aspect	liquide visqueux incolore
Masse molaire	194,184 g/mol
Densité	1,19 g·cm ⁻³ à 20 °C
Point de fusion	6 °C
Point d'ébullition	282 °C
Solubilité dans l'eau	pratiquement insoluble dans l'eau
log P	1,6
Utilisations	<ul style="list-style-type: none"> • Déodorants

4.6. Propriétés du Butylbenzyl phtalate

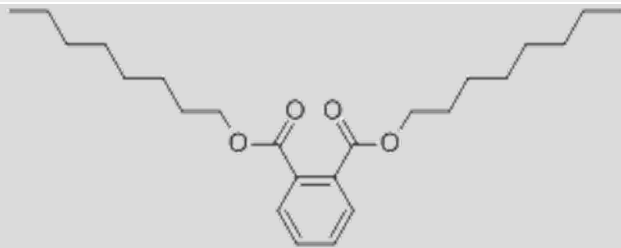
Tableau 7: Propriétés du Butylbenzyl phtalate

BBP - Butylbenzylphtalate	
n° CAS	85-68-7
Formule brute	C ₁₉ H ₂₀ O ₄
Formule semi-développée	CH ₃ (CH ₂) ₃ OCC ₆ H ₄ COOCH ₂ C ₆ H ₅
Autres noms :	<ul style="list-style-type: none"> • benzyle butyle phtalate (BBzP), • n-butyl benzyl phthalate (BBP),
Structure	Réaction du butanol et le chlorure de benzyle avec de l'anhydride phtalique

	
Propriétés	
Aspect	Liquide, incolore, visqueux
Masse molaire	312,26 g/mol
Densité	1,12
Point de fusion	-35 °C
Point d'ébullition	370 °C
Solubilité dans l'eau	Faible (2,7 mg/L)
log P	4,59
Utilisations	<ul style="list-style-type: none"> • Fragrances, • adhésifs et colles, • produits pour l'automobile, • revêtements

4.7. Propriétés du Di(n-octyle) phtalate

Tableau 8: Propriétés du Di n-octyle phtalate

DnOP - Di n-octyle phtalate ⁹	
n° CAS	117-84-0
Formule brute	C ₂₄ H ₃₈ O ₄
Formule semi-développée	C ₆ H ₄ [COO(CH ₂) ₇ CH ₃] ₂
Autres noms :	---
Structure	
Propriétés	
Aspect	Liquide légèrement jaune, huileux
Masse molaire	390,56 g/mol
Densité	0,98
Point de fusion	- 25°C
Point d'ébullition	390°C
Solubilité dans l'eau	Insoluble (<1µg/L)

log P	8,06
Utilisations	<ul style="list-style-type: none">• Produits flexibles à base de plastique

5. Méthodes de dosages et contrôle

5.1. Cas général

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.

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

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.

Des méthodes d'extraction plus récentes sont aussi utilisées comme la SPE (extraction en phase solide), la SPME (microextraction 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.

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

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.

5.1.1. Dans l'atmosphère

Chromatographie en phase gazeuse¹⁰:

Cette méthode s'applique aux phtalates dont le nombre de carbones est compris entre 10 et 26. Elle a été validée pour des concentrations comprises entre le dixième et deux fois la VME (quand elle existe).

La détermination de la concentration en phtalates dans les atmosphères de travail est réalisée par prélèvement de l'air au travers d'un tube en verre contenant de la mousse polyuréthane. À un débit de 1 L/min, ce type de support permet l'échantillonnage à la fois des vapeurs et des aérosols. Les substances sont ensuite analysées par chromatographie en phase gazeuse après désorption des supports au solvant.

Méthode d'analyse :

Le dosage est effectué par chromatographie en phase gazeuse avec un détecteur à ionisation de flamme.

Expression des résultats :

La quantité de phtalates dans les échantillons analysés est calculée à partir de la comparaison des surfaces ou des hauteurs de pics par rapport à celles obtenues avec les solutions étalons. Quantité de phtalates dans l'atmosphère :

$$C(\text{mg/m}^3) = [(M_p - M_b) * v + (M_{pa} - M_{bpa}) * V_{pa}] * (1000/V)$$

Avec :

M_p (mg/mL) : quantité de phtalates dans l'échantillon analysé

M_b (mg/mL) : quantité moyenne de phtalates pour les témoins

v (mL) : volume de désorption (4 ou 10 mL) des échantillons et des témoins

M_{pa} (mg/mL) : le cas échéant, quantité de phtalates dans la solution de rinçage des parois de la cassette

M_{bpa} (mg/mL) : le cas échéant, quantité moyenne de phtalates dans les solutions de rinçage des parois des cassettes témoins

v_{pa} (mL) : volume de désorption des parois pour les échantillons et les témoins (4 mL)

V (L) : volume d'air prélevé

Annexe 1 : Protocole Analyse Phtalates par chromatographie en phase gazeuse

5.1.2. Dans les produits cosmétiques

Dans un article publié le 31 août 2012 dans Journal of Chromatography¹¹, une procédure d'analyse a été proposée sur la base des travaux des laboratoires de l'ANSM. Ils ont mis au point une méthode d'analyse permettant de rechercher et de doser, dans les produits cosmétiques, 12 phtalates dont les 8 interdits. Il s'agit de la première méthode permettant de rechercher, dans le même temps, l'ensemble de ces composés interdits. Cette méthode est actuellement proposée au niveau du Comité Européen de Normalisation CEN TC 392 en tant que future norme européenne. Elle est utilisée au sein des laboratoires de l'ANSM pour le contrôle des cosmétiques, dans le cadre de la

Les Phtalates

surveillance du marché. Cette méthode sert également de base au développement de méthodes similaires adaptées à la recherche des phtalates dans d'autres produits de santé, tels que certains dispositifs médicaux.

Des analyses sont effectuées sur un système GC / SM en mode impact électronique d'ionisation (IE) . La séparation des phtalates est obtenue sur une colonne phényl / 95 % capillaire - diméthylpolysiloxane réticulée 5 % 30 m x 0,25 mm (id) x épaisseur de film de 0,25 mm en utilisant un gradient de température. Les échantillons cosmétiques prêts à l'injection d'analyse sont analysés, après une dilution dans de l'éthanol tandis que les matrices cosmétiques plus complexes, comme des laits et des crèmes, sont dosés après une extraction liquide / liquide à l'aide d'éther de méthyle et de tert- butyle (TBME).

Tous les échantillons ont été analysés en utilisant la méthode d'analyse décrite dans la norme ISO 12787 norme internationale «critères Cosmétiques - analytiques méthodes de validation des résultats analytiques en utilisant des techniques chromatographiques.

1. 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.

L'exposition aux phtalates et leur absorption peut avoir lieu par inhalation, ingestion ou par voie cutanée.

1.1. Par inhalation

Une absorption de phtalates 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...)

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.

1.2. Par ingestion

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 des phtalates sont interdits dans les objets de puériculture et jouets susceptibles d'être portés à la bouche par les enfants.

1.3. Par contact et absorption cutanée

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.

Les Phtalates

Quant à l'exposition par la 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.

Toutes les voies de contamination (ingestion, inhalation et cutanée) sont des voies d'exposition aux phtalates. Cependant, leur contribution à l'exposition totale va dépendre en particulier de la population (adultes ou enfants) et des milieux. Déterminer avec exactitude la contribution de chaque milieu/voie d'exposition n'est pas envisageable du fait de la multitude d'études et de modèles réalisés sur le sujet avec des modes opératoires différents, sur des phtalates différents, et avec des résultats qui ne sont pas toujours comparables.

Toutefois, les études et modèles sont concordants quant à l'ordre de grandeur de la dose absorbée pour ces différents couples. Ils sont résumés dans les tableaux suivants :

Tableau 9 : Contribution du couple milieu/voie d'exposition à l'exposition totales des adultes

EXPOSITION DES ADULTES ET DES ENFANTS A PARTIR DE 3 ANS		
Voie d'exposition	Milieux	Ordre de grandeur des doses absorbées (/kg/j)
Inhalation	Air et vapeur	De l'ordre du ng
	Poussières	De l'ordre du 10 ^{ème} de ng
Ingestion	Aliments	De l'ordre du µG
Cutanée	Cosmétique	Pas de données
	Sol	Pas de données

Tableau 10 : Contribution de chaque couple milieu/voie d'exposition à l'exposition totale des très jeunes enfants

EXPOSITION DES TRES JEUNES ENFANTS (en dessous de 3ans)		
Voie d'exposition	Milieux	Ordre de grandeur des doses absorbées (/kg/j)
Inhalation	Air et vapeur	De l'ordre du ng
	Poussières	De l'ordre du 10 ^{ème} de ng
Ingestion	Aliments	De l'ordre du µG à la 10 ^{ème} de µg
	Jouets	De l'ordre de la 100 ^{ème} de µg
Cutanée	Jouets	De l'ordre du µg
	Sol	Pas de données

L'exposition la plus importante est observée sur l'ingestion :

- d'aliments (adultes et enfants). Elle est en général plus importante chez les enfants, ce qui vient du fait qu'ils ingèrent une plus grande quantité de nourriture par rapport à leur poids corporel.

Les aliments sont contaminés via les emballages. Les principaux phtalates qui s'y retrouvent sont le DIBP, le DBP, et le DEHP.

- Via les jouets et les poussières pour les enfants du fait de la tendance des enfants à les porter à la bouche.

L'exposition au DEHP, au DIDP et au DINP serait causée principalement par les produits de consommation courante et pas les multiples sources intérieures.

On estime à environ un maximum de 124 µg/kg de poids corporel l'exposition journalière d'une femme et d'environ 92 µg/kg de poids corporel par jour pour un homme.

2. Comportement dans l'environnement¹²

Les phtalates sont retrouvés dans les différents compartiments de l'environnement. Ils figurent parmi les dix substances les plus souvent quantifiées dans le cadre de l'action de Recherche et de Réduction des Rejets de Substances Dangereuses dans les Eaux (RSDE).

Le comportement de ces molécules dans les différents compartiments est le suivant :

- Dans l'atmosphère : L'oxydation est généralement le premier processus de dégradation. De plus la pluie débarrasse facilement l'air. Le temps de vie de ses composés varie.
- Dans les milieux aquatiques : En présence d'oxygène, les phtalates se dégradent facilement dans les eaux de surface. La biodégradation est cependant ralentie dans les eaux froides et profondes.
- Dans les sédiments et les sols : La biodégradation est le principal processus. Les sols de matières organiques n'absorbent pas ses composés.

Suite à une modélisation réalisée dans le cadre des évaluations des risques européens sur le DEHP, le DINP et DIDP les temps de vie de ses composés sont estimés à :

- dans les eaux de surface : 50 jours
- dans les sols : 300 jours
- dans les sédiments : 3000 jours
- dans l'atmosphère :
 - 0,7 jour pour le DINP
 - 0,6 jour pour le DIDP
 - 1,5 jour pour le BBP
 - 1,8 jour pour le DBP
 - 1 jour pour le DEHP

3. Toxicocinétique

Des observations toxicocinétiques ont été réalisées pour les différentes voies d'exposition (ingestion, inhalation et absorption cutanée). Les études ont été principalement faites sur les animaux de laboratoires. Peu de données sont disponibles pour l'Homme.

Une fois absorbés, les monoesters sont distribués dans différents tissus, sans qu'aucune accumulation ne soit observée. La plupart des phtalates ont pour organe cible le foie. Ensuite les

Les Phtalates

monoesters subissent une série d'oxydations. L'excrétion intervient rapidement, principalement par voie urinaire. Les métabolites libres sont sous formes libres ou glucuroconjuguées.¹³

Tableau 11: Comparaison du métabolisme des phtalates en fonction des voies d'expositions chez le rongeur et l'Homme

	Ingestion	Inhalation	Absorption cutanée
Rongeur	Phtalates sont hydrolysés par des estérases présentes dans le tissu intestinal Absorption rapide jusqu'à 50% de la dose ingérée	Peu étudiée	Absorption limitée
Homme	Absorption plus lente	Peu étudié, Absorption sous forme d'aérosol possible	Absorption très limitée : 2 à 5% max de la dose ingérée

4. Classification en fonction de la longueur de la chaîne carbonée

La toxicité des phtalates varie selon le type de composé et paraît dépendre de la longueur de la chaîne principale¹⁴. On distingue :

- les phtalates de faible poids moléculaire, dont les chaînes alkyles principales sont inférieures ou égales à C3

Tableau 12 : Classification des phtalates de faible poids moléculaire

Ester de	Abréviation	Nombre de carbones de la chaîne principale
Diméthyle	DMP	C1
Diéthyle	DEP	C2
Diallyle	DAP	C3
Di(méthoxyéthyle)		C3
Di-iso-butyle	DIBP	C3

- les phtalates intermédiaires dont les chaînes alkyles principales contiennent une partie linéaire allant de C4 à C6

Tableau 13 : Classification des phtalates intermédiaires

Ester de	Abréviation	Nombre de carbones de la chaîne principale
Di-n-butyle	DnBP	C4
Butylbenzyle	BBP	C4, C6
Di-n-pentyle	DNPP	C5
Di(2-éthylhexyle)	DEHP, DOP	C6
Dialkyles en C7-11		C5-6
Di-isoheptyle (chaîne ramifiée)	DIHP	C5-8

en C6-C8, riche en C7)		
Diheptyle		C5-7

- les phtalates de haut poids moléculaire ***dont des chaînes alkyles principales sont*** cycliques ou contiennent une portion linéaire supérieure ou égale à C7

Tableau 14 : Classification des phtalates de haut poids moléculaire

Ester de	Abréviation	Nombre de carbone de la chaîne principale
Di-cyclohexyle	DCP	C6
Di-n-octyle	DNOP	C8
Dialkyles en C7-C9		C7, C8, C9
Di-isononyle	DINP	C9
Di-isodécyle	DIDP	C10
Dialkyles en C9-C11		C9,C10,C11
Dialkyles en C9, C11		C9,C11
Di-undécyle	DUP	C11

CHAPITRE 3

Phtalates et polémique

1. Perturbateurs endocriniens :

Diverses définitions existent au niveau international qui font l'objet de débats. La définition la plus courante utilisée est celle proposée par l'Organisation mondiale de la santé en 2002 :

"Un perturbateur endocrinien potentiel est une substance ou un mélange exogène, possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, chez ses descendants ou au sein de (sous)- populations. Cette catégorie est divisée en deux sous- catégories : la catégorie 2a pour les perturbateurs endocriniens suspectés et la catégorie 2b pour les perturbateurs endocriniens pour les substances possédant des indications de propriétés de perturbation endocrinienne."

De manière générale, il s'agit de substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle qui peuvent interférer avec le fonctionnement des glandes endocrines, organes responsables de la sécrétion des hormones.

Cette action peut passer par différentes voies :

- Le perturbateur endocrinien peut mimer l'action d'une hormone naturelle et entraîner ainsi la réponse due à cette hormone
- La substance peut empêcher une hormone de se fixer à son récepteur et ainsi empêcher la transmission du signal hormonal
- Enfin la substance peut perturber la production ou la régulation des hormones ou de leurs récepteurs.

D'où viennent-ils ?

Les perturbateurs endocriniens peuvent être d'origine naturelle (hormones et phytoestrogènes) ou d'origine synthétique (produits issus de l'industrie chimique contenus dans des objets de consommation courante, produits de traitement des cultures, médicaments, cosmétiques, etc...). Ils peuvent ainsi être présents, de manière naturelle ou du fait d'une contamination, dans différents milieux (eaux, aliments, produits ou articles de consommation...).

En résumé :

En perturbant le système endocrinien, ces substances peuvent altérer différents processus tels que la production, l'utilisation et le stockage de l'énergie ainsi que la régulation du métabolisme et le développement. Certaines de ces substances peuvent également avoir d'autres effets toxiques, notamment sur la reproduction, et nuire à la fertilité ou perturber le développement du fœtus.¹⁵

Le fait que les phtalates soient des perturbateurs endocriniens entraîne divers effets observés chez l'humain :

2. Effets observés chez l'humain

2.1. Problème de reproduction

De nombreuses études sur la reprotoxicité menées sur des rats ont montré qu'une administration répétée de phtalates pouvait avoir des effets sur le système reproducteur mâle (baisse de la fertilité, atrophies testiculaires, poids fœtaux réduits, mortalité fœtale, malformations...).¹⁶ Cependant d'autres études ont été faites afin de connaître ses effets sur les humains.

2.1.1. 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.

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.¹⁷

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.¹⁸

Les résultats de ces deux études ont donc confirmé le rôle de perturbateurs endocriniens chez les hommes et les petits garçons.

2.1.2. Chez les femmes

Accouchement prématuré¹⁹

Les phtalates sont partout dans l'environnement des femmes enceintes et pourraient être un facteur important expliquant des naissances prématurées.

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.

Les résultats ont révélé une association entre les concentrations de phtalates et les accouchements prématurés.

De plus, selon une étude présentée en juillet 2013²⁰, 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.

2.1.3. 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.²¹

2.2. Les cancers

Le rôle des phtalates est également controversé dans la survenue de cancers.

2.2.1. Cancer du sein

Une étude sur l'exposition aux phtalates et le risque de cancer du sein à été réalisée dans le nord du Mexique en 2010.²² 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.

Cependant c'est la première étude sur surjet humain avançant ses résultats. Des études restent à faire.

2.2.2. Cancer testiculaire

Une hypothèse à été apportée par l'académie de médecine en 2011, 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.

Cependant, aucune association n'a à ce jour, été démontrée entre l'exposition des phtalates et le développement d'un cancer testiculaire.

Aucun lien définitif entre les phtalates et le cancer n'a pas été établie. Certains médecins, toutefois, recommandent d'éviter les phtalates pour minimiser le risque de développer un cancer ou de réduire le risque de récurrence du cancer.²³

2.3. 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-butyl et

butylbenzyl) 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).

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.

2.4. Diabète

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.

Une étude menée par des chercheurs de Brigham et du Women's Hospital,²⁴ 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.

2.5. Asthme

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.

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.²⁵

CHAPITRE 4

Réglementation

1. Europe

1.1. Classification européenne:

La réglementation concernant le classement des substances chimiques est issue de la directive 67/548/CEE.²⁶

Le classement est publié sous la forme d'une Adaptation au Progrès Technique par la mise à jour de l'annexe I de la directive 67/548/CEE, remplacée depuis le 20 janvier 2009 par le règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges.

Il a pour objectif d'adapter le système de classification de l'UE au système général harmonisé (SGH) des Nations unies et prévoit la mise en place d'un inventaire des classifications et des étiquetages des substances, ainsi que la mise en conformité des étiquettes et des fiches de données sécurité avec le SGH avant le **1er décembre 2010 pour les substances et le 1er juin 2015 pour les mélanges**.

La classification CMR (cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction) prévoit trois niveaux de risque par agent.

Voici les explications du classement :

Tableau 15: Comparatif de la classification des substances CMR

	Directive 67/548 CE (France : arrêté du 20 avril 2004, annexe 1)	Règlement CLP Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures ; règlement, basé sur les recommandations internationales du SGH (obligatoire à partir du 01/12/2010 pour les substances et du 01/06/2015 pour les mélanges)
Avéré pour l'homme	1	1A
Avéré pour l'animal et suspecté pour l'homme	2	1B
Suspect-Doute en l'absence d'informations sérieuses disponibles	3	2

Tableau 16: Classification réglementaire

Classification réglementaire (Règlement CLP 1272/2008)

	Agent cancérogène	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 cancérogène 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 cancérogènes 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

Certains phtalates font l'objet d'un classement comme substance à risque reprotoxique (effets néfastes sur la fonction sexuelle et la fertilité ; effets néfastes sur le développement des descendants).

Il s'agit du DEHP, BBP, DIPP, DIBP, DMEP, DnPP et DBP qui sont classés Repro2 selon la directive 67/548/CEE et Repro1B selon le règlement 1272/2008.

Les phrases de risque :

Au travers de l'étiquetage, la réglementation a pour but d'assurer la protection des travailleurs pouvant être exposés à des substances dangereuses. Afin d'identifier un composant selon son niveau de toxicité, des lettres sont utilisées :

- « T » pour 'Toxique' (étiquetage),
- « XN » pour 'nocif',
- « N » pour 'dangereux pour l'environnement'
- « R » pour la nature du risque. R est affecté d'un indice numérique qui correspond à une phrase de risque.

Ainsi, au niveau reprotoxicité, on peut retenir 5 phrases :

- R60 : Peut altérer la fertilité.
- R61 : Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.
- R62 : Risque possible d'altération de la fertilité.
- R63 : Risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.
- R64 : Risque possible pour les bébés nourris au lait maternel.

Au niveau des dangers pour l'environnement, deux phrases sont concernées :

- R50 : Très toxique pour les organismes aquatiques.
- R53 : Peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.

Enfin, au niveau des dangers pour la santé, une phrase est mentionnée :

- R22 : Nocif en cas d'ingestion

Tableau 17: Classification des phtalates en tant que CMR

CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE HARMONISES EUROPEEN DES PHTALATES COMME SUBSTANCES CHIMIQUES CMR (CRITERES CLP)		CLASSIFICATION ET ETIQUETAGE HARMONISES EUROPEEN DES PHTALATES (CRITERES DE DSD) Directive Substances Dangereuses ; système européen d'étiquetage basé sur la directive 67/548/CEE
Identification	Classification Code(s) des classes et catégories de danger	Classification
bis(2-methoxyethyl) phthalate (DMEP)	Repr. 1B	Repr. Cat. 2; R61 Repr. Cat. 3; R62
di-(2-ethylhexyl) phthalate; (DEHP)	Repr. 1B	Repr. Cat. 2; R60-61
dibutyl phthalate (DBP)	Repr. 1B Aquatic Acute 1	Repr. Cat. 2; R61 Repr. Cat. 3; R62 N; R50
- n-pentyl-isopentylphthalate; (nPiPP) - di-n-pentyl phthalate; (DnPP) - diisopentyl phthalate (DIPP)	Repr. 1B Aquatic Acute 1	Repr. Cat. 2; R60-61 N; R50
benzyl butyl phthalate (BBP)	Repr. 1B Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	Repr. Cat. 2; R61 Repr. Cat. 3; R62 N; R50-53
diisobutyl phthalate (DIBP)	Repr. 1B	Repr. Cat. 2; R61 Repr. Cat. 3; R62
diallyl phthalate (DAP)	Acute Tox. 4 Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1	Xn; R22 N; R50-53

1.2. Réglementation par domaine

1.2.1. Jouets et articles de puériculture

En 1999, la Commission européenne a interdit temporairement l'utilisation de certains phtalates (DINP, DEHP, DBP, DIDP, DNOP, BBP) dans les jouets et articles de puériculture susceptibles d'être portés à la bouche par les enfants de moins de trois ans en raison de leurs effets potentiels sur la santé humaine. Actuellement, les phtalates sont autorisés dans certaines proportions par la Directive

2005/84/CE du Parlement Européen et sa déclinaison en loi française par Décret n°2006-1361 du 9/11/2006, consolidée le 16/01/2007 qui stipule que :

- le DEHP, le DBP et le BBP ne peuvent pas être utilisés comme substances ou composants de préparation à des concentrations supérieures à 0,1% en masse de matière plastifiée,
- le DINP, le DIDP et le DnOP ne peuvent pas être utilisés comme substances ou composants de préparation à des concentrations supérieures à 0,1% en masse de matière plastifiée, dans les jouets et les articles de puériculture qui peuvent être mis en bouche par les enfants. Les jouets ou articles de puériculture dépassant ces teneurs sont interdits

1.2.2. Le matériel médical

Les phtalates (principalement le DEHP) sont présents dans de nombreux dispositifs médicaux. Certains phtalates (ex : DEHP, DBP, BBP) sont connus pour leur toxicité et sont classés avec les produits cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR) de catégorie 2, selon la directive 67/548/CEE.

La directive européenne 2007/47/CE, entrée en vigueur le 21 mars 2010 et modifiant la directive européenne 93/42/CEE relative à la mise sur le marché des dispositifs médicaux, impose de nouvelles exigences pour les fabricants de certains dispositifs médicaux incluant des phtalates, classés CMR 1 ou 2. Cette disposition comprend deux volets. Le premier volet porte sur le renforcement de l'étiquetage pour lequel un symbole spécifique indiquant la présence de phtalates a été créé. Le second volet porte sur l'obligation de justifier l'intérêt de la présence de ces substances, dès lors que le dispositif est destiné à être utilisé vers des populations à risque.

1.2.3. Les matériaux de contact alimentaire

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. Parmi les phtalates concernés, on trouve :

- des mélanges : phtalate de n-décyle n-octyle (50%p/p), phtalate de di-n-décyle (25% p/p) et phtalate de d-n-octyle (25% p/p) ;
- le phtalate de benzyle butyle [BBP] : matériaux et objets réutilisables ; matériaux et objets à usage unique en contact avec des aliments non gras à l'exception des préparations pour nourrissons à des concentrations $\leq 0,1\%$ dans le produit final
- le Phtalate de di-2-éthyl-hexyle [DEHP] (matériaux et objets réutilisables en contact avec des aliments non gras ; à des concentrations $\leq 0,1\%$ dans le produit final ; simulant de denrée alimentaire),
- Le Phtalate de dibutyle [DBP] : matériaux et objets réutilisables en contact avec des aliments non gras ; Auxiliaire technologique à des concentrations $\leq 0,05\%$ dans le produit final

1.2.4. Dans les produits cosmétiques

Le Règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques remplace la Directive « cosmétiques » et stipule que 8 phtalates (DBP, DEHP, BBP, DMEP, DNPP, DIPP, DPP, et DIBP), sont interdits dans les produits cosmétiques :

- le phtalate de butyle benzyle,
- le phtalate de l'ester dipentylique (ramifié et linéaire),
- le phtalate de l'acide 1,2-benzène-dicarboxylique,
- le phtalate de di-n-pentyle,
- le phtalate de diisopentyle,
- le phtalate de bis (2-éthylhexyle),
- le phtalate de bis (2-méthoxyéthyle),
- le phtalate de dibutyle

Cependant, dans le cadre du règlement REACH, quatre phtalates dont le DEHP, BBP, DBP et DIBP ont été inscrits, le 24 février 2011 à l'annexe XIV du règlement REACH comme substances très préoccupantes soumises à autorisation. Ils ne pourront donc plus être fabriqués ou importés s'ils n'ont pas obtenu, pour un usage bien défini, une autorisation spécifique de la Commission européenne d'ici le 21 février 2015. Ce règlement prévoit donc la possibilité d'autoriser l'utilisation de substances classées comme CMR de catégorie 2 lorsque, au vu de l'exposition et de la concentration, elles ont été considérées comme sûres pour un emploi dans les produits cosmétiques par le CSSC (Comité Scientifique Européen pour la Sécurité des Consommateurs). Les phtalates DEHP, BBP, DBP et DIBP figurent sur cette liste mais aussi sur la liste des substances autorisées. Cela signifie qu'à partir de février 2015, leur utilisation ne sera permise sans l'autorisation préalable dans un cadre spécifié. Les phtalates à chaîne courte seront retirés de l'Union Européenne à partir de février 2015, sans une autorisation délivrée par REACH aux producteurs avant juillet 2013 et garantie par les autorités européennes.

En Europe, les phtalates courts ont été interdits pour la fabrication des jouets, articles pour enfants et produits cosmétiques, depuis des années.

Le seul phtalate qui reste utilisé dans les produits cosmétiques, le DEP, a pour fonction de rendre l'alcool impropre. Les différentes évaluations menées au niveau européen ont toutes conclu à son innocuité dans le cadre d'un usage cosmétique.

En France, on propose l'interdiction d'utiliser le DEHP dans les produits cosmétiques, de restreindre l'usage du DBP et du BBP aux vernis à ongles et d'autoriser une concentration maximale de 15% de DEP dans les produits destinés à un usage externe sur le corps et le visage, à l'exception des parfums.²⁷ Cependant le DEHP devrait être interdit à toute utilisation d'ici 2015.

2. Réglementation au Canada

Santé Canada a récemment annoncé des mesures réglementant six phtalates des jouets pour enfant et articles de puériculture en vinyle souple.²⁸

Les Phtalates

- Le vinyle dont un jouet ou un article de puériculture est composé ne peut contenir, lors de sa mise à l'essai selon une méthode conforme aux bonnes pratiques de laboratoire, une concentration supérieure à 1 000 mg/kg de phtalate de di(2-éthylhexyle) (DEHP), de phtalate de dibutyle (DBP) ou de phtalate de benzyle et de butyle (BBP).
- La partie composée de vinyle d'un jouet ou d'un article de puériculture qui peut d'une manière raisonnablement prévisible être placée dans la bouche d'un enfant de moins de quatre ans ne peut contenir, lors de sa mise à l'essai selon une méthode conforme aux bonnes pratiques de laboratoire, une concentration supérieure à 1 000 mg/kg de phtalate de diisononyle (DINP), de phtalate de diisodécyle (DIDP) ou de phtalate de di-n-octyle (DNOP).

En 2011, le gouvernement du Canada a publié une étude sur les concentrations de phtalates et l'exposition dermique possible découlant de leur présence dans les cosmétiques et les produits de soins personnels. Selon cette étude, seuls le DEP et le DBP sont présents en quantité importante dans les produits cosmétiques. L'exposition générale aux phtalates découlant de l'utilisation de cosmétiques et de produits de soins personnels est faible et, par conséquent, il est peu probable qu'elle pose des risques pour la santé des consommateurs canadiens.

Selon Santé Canada le DBP dans les cosmétiques ne représenterait pas de risque pour la santé lorsque la concentration est inférieure à 10 % dans le produit.²⁹

Le gouvernement du Canada a évalué le phtalate de bis (2-éthylhexyle) et a conclu que la substance «peut pénétrer dans l'environnement en quantité ou dans des conditions qui peuvent constituer un danger pour la santé humaine au Canada». Bien que Santé Canada n'ait pas relevé la présence de cette substance dans les cosmétiques au Canada, celle-ci est utilisée dans d'autres pays comme ingrédient cosmétique. Elle a donc été ajoutée à la Liste critique des ingrédients afin d'aviser les fabricants qu'ils ne doivent pas l'utiliser dans la fabrication des produits cosmétiques.³⁰

L'ajout de 14 autres substances dans ce groupe est à l'étude. Les résultats de l'évaluation préliminaire devraient être publiés à l'hiver 2014-2015.³¹

CHAPITRE 5

Substitutions

L'une des principales difficultés lors du choix d'un substitut est d'identifier une substance qui peut être utilisée sans danger, et ne risque pas de faire l'objet de restrictions sur le long terme.

Concernant les phtalates, il existe de nombreuses alternatives, mais la plupart ne sont pas totalement inoffensives et possèdent des propriétés très différentes.

Les industriels cherchent les moyens de remplacer le DEHP par d'autres phtalates de plus haut poids moléculaire. D'autres plastifiants sont envisagés pour être utilisés dans le PVC.

Le TOTM (trioctyltrimellitate) : c'est une molécule plus encombrante que le DEHP et encore moins hydrosoluble, ce qui semble expliquer le fait qu'elle reste plus facilement dans la matrice plastique. Ce plastifiant actuellement intégré aux dispositifs médicaux destinés à la perfusion a fait l'objet de quelques études évaluant son relargage. Celui-ci est très significativement inférieur à celui du DEHP dans les mêmes conditions d'utilisation. Les données de toxicité chez l'animal mettent en évidence des effets sur la reproduction similaires à ceux observés avec le DEHP. De plus les données toxicologiques sont encore insuffisantes, particulièrement en termes de carcinogénicité. Les industriels devront se montrer vigilants sur la pureté du TOTM utilisé pour plastifier.^{32, 33}

Le DINCH (1,2-cyclohexanedicarboxylic acide diisononylester) : ses propriétés physicochimiques sont proches de celles du TOTM : molécule lipophile, « encombrante ». Il est déjà utilisé en nutrition entérale, où il entre dans la composition des tubulures en PVC. Une étude a montré que le relargage est minime par rapport à celui du DEHP, même lors d'un contact avec des produits lipidiques. Ce composé ne présente pas de risque avéré sur la fertilité et la reproduction. Cependant il a été mis en évidence une toxicité rénale à doses répétées et très élevées.³⁴

Le DEHA (Di éthyl hexyl adipate) : ce composé, obtenu par estérification de l'acide adipique (diester) avec différents alcools, n'est pas exempt de toxicité. En effet, même si les organes de la reproduction sont épargnés, les études chez l'animal montrent une fœtotoxicité à des doses supérieures à 200 mg/kg/j. Des études dans le domaine alimentaire mettent en évidence une importante migration lors d'un contact entre les emballages alimentaires et les composés gras. Il ne semble donc pas favorable d'intégrer ce plastifiant dans des DM susceptibles d'entrer en contact avec des substances lipophiles (nutrition parentérale, entérale, perfusion). Actuellement il entre uniquement dans la composition de lignes de dialyse en PVC^{35, 36}

Il est généralement reproché aux produits de substitution disponibles sur le marché :

- d'être trop chers ou de devoir être introduits en plus grandes quantités pour obtenir une flexibilité donnée,
- d'être moins généralistes que le DEHP et de correspondre à des usages plus spécialisés,
- d'avoir une influence néfaste sur la stabilité du PVC,
- d'être pour certains d'entre eux d'une toxicité non évaluée...

Dans les produits cosmétiques :

Les Phtalates

Peu de solutions sont présentes pour « substituer » les phtalates des produits cosmétiques mis à part de supprimer les matières qui les contiennent en quantité de « traces ».

Cependant en ce qui concerne le DEP, qui reste le seul utilisé dans ce domaine, son utilisation paraît inévitable, d'autant plus qu'aucune étude n'a prouvé sa toxicité dans les concentrations auquel il est utilisé. Le parfum bio représente une alternative au parfum conventionnel qui peut s'avérer être dangereux de par la présence de composés chimiques industriels, notamment les phtalates.

On retrouve aussi des cosmétiques avec la mention « sans phtalates » sur les étiquettes. Cependant, en ce qui concerne leur élimination dans les vernis à ongles par exemple, la qualité se fait ressentir par des retours consommateurs.

CONCLUSION

De nombreux effets attribués aux perturbateurs endocriniens sont observés dans des études expérimentales chez l'animal. Toutefois elles soulèvent dans de nombreux cas la question de l'extrapolation des résultats des effets à l'homme, notamment pour des expositions à des faibles concentrations.

Les travaux réalisés montrent, en outre, que la sensibilité aux perturbateurs endocriniens peut varier selon les périodes de la vie. C'est notamment le cas de la période du développement foeto-embryonnaire, des nourrissons, et des jeunes enfants qui présentent une sensibilité accrue à ces substances. Il est ainsi nécessaire de prendre en compte la période d'exposition à ces substances dans l'analyse de leurs effets ainsi que les voies d'expositions.

Spécifiquement en cosmétologie :

En 2002, trois associations américaines de consommateurs lançaient un cri d'alarme : de nombreux cosmétiques contiennent des phtalates. Potentiellement toxiques et interdits depuis 1999 dans les jouets, ces produits chimiques nocifs pour la santé avaient alors été retrouvés dans des dizaines de déodorants, shampoings, vernis et autres crèmes pour le corps. Cependant il est essentiel de savoir que "tous les phtalates ne doivent pas être mis dans le même panier". La toxicité de ces produits dépendant de caractéristiques chimiques comme la longueur de leur chaîne et l'existence de branchements latéraux. Ainsi, plus un phtalate a un haut poids moléculaire, moins il est dangereux car il a alors moins tendance à passer à travers la peau et le tractus gastro-intestinal.

Le seul phtalate qui reste utilisé dans les produits cosmétiques, le DEP, a pour fonction de rendre l'alcool impropre. Les différentes évaluations menées au niveau européen ont toutes conclu à son innocuité dans le cadre d'un usage cosmétique. De plus, quant à l'exposition par la 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.

Pour être vraiment dangereux, il faudrait qu'une quantité très importante de phtalate soit ingérée. C'est loin d'être le cas en Cosmétologie.

Malgré ses propos, les scientifiques s'inquiètent de l'effet « cocktail » lors d'accumulation de l'exposition à ces substances. Même si individuellement, toutes ces substances ne dépassent pas les quantités maximales autorisées par les autorités sanitaires, leur multiplication n'en présente pas moins de graves risques. Les « perturbateurs endocriniens » sont pointés du doigt. L'association de toutes ses substances suspectées entraîne la confusion du réel danger auprès des consommateurs.

BIBLIOGRAPHIE

¹ <http://www.phtalates.com>

² <http://www.societechimiquedefrance.fr/produit-du-jour/acides-phtaliques.html>

³ Peakall D.B. (1975). "Phthalate esters: Occurrence and biological effects." *Residue Rev* 54: 1–41

⁴ M. Lorz, Friedrich K. Towae, Walter Enke, Rudolf Jäckh, Naresh Bhargava et Wolfgang Hillesheim

⁵ www.sabotage-hormonal.org

⁶ <http://www.substitution-cmr.fr> Les fiches CMR > Propriétés des phtalates

⁷ Chemical Information Profile for Diethyl Phthalate". *Integrated Laboratory Systems, Inc.* Retrieved 3 March 2009.

⁸ Bis(2-ethylhexyl) phthalate [archive] chez Sigma-Aldrich.

⁹ http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB6723118.htm

¹⁰ PHTALATES par chromatographie en phase gazeuse – INRS – Fiche 096/V01.01 – 17/11/2006

¹¹ P Gimeno, A-F Maggio, C Bousquet, A Quoirez, C Civade, P-A Bonnet. Analytical method for the identification and assay of 12 phthalates in cosmetic products: Application of the ISO 12787 international standard "Cosmetics-Analytical methods-Validation criteria for analytical results using chromatographic techniques". *Journal of Chromatography A*, 1253 (2012) 144-153.

¹² National Report On Human Exposure to Environmental Chemicals [archive] (CDC, États-Unis)

¹³ Risques liés aux phtalates articles parus de juillet à septembre 2012 dans la littérature scientifique (source pubmed)

Et : Phthalates - A.-M.Saillenfait (Docteur en pharmacie, toxicologue), A.Laudet-Hesbert (Docteur en pharmacie, toxicologue) EMC – Toxicologie Pathologie Elsevier 2005

¹⁴ Phthalates(II) A.-M.Saillenfait, A.Laudet-Hesbert, EMC- Toxicologie Pathologie ELSEVIER

¹⁵ INRS, Le point des connaissances sur les phtalates, avril 2004.

¹⁶ Romain Lambrot, Vincent Muczynski, Charlotte Lécureuil, Gaëlle Angenard, Hervé Coffigny, Catherine Pairault, Delphine Moison, René Frydman, René Habert, Virginie Rouiller-Fabre., Phthalates Impair Germ Cell Development in the Human Fetal Testis in Vitro without Change in Testosterone Production, *Environmental Health Perspectives*, 2009

Les Phtalates

¹⁷Desdoits-Lethimonier C, Albert O, Le Bizec B, Perdu E, Zalko D, Courant F, Lesné L, Guillé F, Dejuq-Rainsford N, Jégou B., Human testis steroidogenesis is inhibited by phthalates, Hum Reprod. 2012 Mar 8

¹⁸Ferguson KK, McElrath TF, Meeker JD., Environmental Phthalate Exposure and Preterm Birth. JAMA Pediatr. 2013 Nov 18.

¹⁹ Congrès de l'European Society of Human Reproduction and Embryology

²⁰Wolff MS, Teitelbaum SL, Pinney SM, Windham G, Liao L, Biro F, Kushi LH, Erdmann C, Hiatt RA, Rybak ME, Calafat AM; Breast Cancer and Environment Research Centers., Investigation of relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols and pubertal stages in girls. Environ Health Perspect. 2010 Jul;118(7):1039-46.

²¹López-Carrillo L, Hernández-Ramírez RU, Calafat AM, Torres-Sánchez L, Galván-Portillo M, Needham LL, Ruiz-Ramos R, Cebrián ME., Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. Environ Health Perspect. 2010 Apr;118(4):539-44.

²²Environmental Health Perspectives doi.org/10.1289/ehp.1103705 « Maternal Prenatal Urinary Phthalate Metabolite Concentrations and Child Mental, Psychomotor and Behavioral Development at Age Three Years »

²³Tamarra James-Todd et al., Environmental Health Perspectives, 13 Jul 2012

²⁴Environmental Health Perspectives September 2014 DOI:10.1289/ehp.1307670 Asthma in Inner-City Children at 5-11 Years of Age and Prenatal Exposure to Phthalates: The Columbia Center for Children's Environmental Health Cohort

²⁵<http://www.assemblee-nationale.fr/13/rapports/r3306.asp>

²⁶Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (2002). Phtalates et produits cosmétiques. Vigilances, bulletin no. 12, p. 2

²⁷<http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2010-298/page-1.html>

²⁸Santé Canada (2003). Programme des cosmétiques. Question et réponses sur le di-butylphthalate (DBP). Programme de la sécurité des produits, Direction générale de la santé environnementale et sécurité des consommateurs, Santé Canada. [En ligne]. <http://www.hcsc.gc.ca/hecs-sesc/cosmetiques/dbpqr.htm>

²⁹³⁰<http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/cosmet-person/labelling-etiquetage/ingredients-fra.php#a4.10>
- Santé Canada - Sécurité des produits de consommation - Innocuité des ingrédients cosmétiques

³¹ Communiqué de veille toxicologique 7 janvier 2004 LES PHTALATES : ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR LA TOXICITÉ ET L'EXPOSITION DE LA POPULATION GÉNÉRALE Louis Saint-Laurent, MSc (Microbiologiste) - Toxicologie humaine Marc Rhainds, MD, MSc, FRCPC - Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels

³² Kambia K, Dine T, Azar R, et al. Comparative study of the leachability of di(2-ethylhexyl) phthalate and tri(2-ethylhexyl)trimellitate from haemodialysis tubing. *Int J Pharm* 2001;229:139-46

³³ Trévis S, Sautou-Miranda V, Bagel-Boithias S, Balayssac D, Chopineau J. Release of a plasticizer, tri-2-ethylhexyl trimellitate, from polyvinylchloride tubings 7th ESCP Spring conference on clinical pharmacy, Edimburgh, 1719 May 2007

³⁴ Welle F, Wolz G, Franz R. Migration of plasticizers from PVC tubes into enteral feeding solutions., *Forschung und Entwicklung* 2005;3:17-21

³⁵ SCENIHR Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks. Preliminary report on the safety of medical devices containing DEHP-plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk. 2008

³⁶ SCENIHR. Opinion on the safety of medical devices containing dehp plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk. 2008
http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenih/docs/scenih_r_o_014.pdf

TECHNIQUE DE DOSAGE DES PHTALATES PAR CHROMATOGRAPHIE

MATERIEL DE PRELEVEMENT

- Pompe de prélèvement capable d'assurer un débit régulé de 1 L/min ($\pm 5\%$).
- Tube en verre, longueur 150 mm, \varnothing intérieur 8 mm contenant 2 tronçons de mousse polyuréthane (RECTICEL T 28190 ou équivalent) de 4 cm de long chacun, ou
- Casette porte-filtre, diamètre 37 mm, avec un filtre en fibre de quartz.
- Tuyau souple de connexion pompe-échantillonneur.
- Débitmètre

MATERIEL ANALYTIQUE

RÉACTIFS ET GAZ (qualité analytique)

- Verrerie courante de laboratoire.
 - Chromatographe en phase gazeuse équipé :
 - d'un injecteur : type split/splitless pour l'utilisation de colonnes capillaires ou semicapillaires,
 - d'une colonne capillaire ou semi-capillaire, phase équivalente à BP 1,
 - d'un détecteur FID.
 - Système d'alimentation en gaz avec éventuellement purification des gaz.
 - Intégrateur-enregistreur.
 - Débitmètre.
 - Sorbonne.
 - Gants et lunettes de protection.
 - Microseringues de 10 à 500 μL .
 - Dispositif de séchage des seringues.
 - Flacons de désorption à fermeture étanche de 10 mL.
 - Fioles jaugées de 10 mL.
 - Pipettes de 1 à 10 mL.
 - Cuve à ultra-sons
- Substances de référence :
 - Phtalate de diméthyle 99 + %,
 - Phtalate de diéthyle 99 %,
 - Phtalate de diisobutyle 99 + %,
 - Phtalate de di-n-butyle 99 %,
 - Phtalate de benzyle et de butyle 99 %,
 - Phtalate de di-(2-éthylhexyle) 99 %,
 - Phtalate de dinonyl 97 %.
 - Solvant de désorption :
 - Toluène 99,5 %.
 - n Hexane > 98 %.
 - Solvants pour nettoyer les seringues.
 - Gaz vecteur :
 - Hélium.
 - Gaz d'alimentation du détecteur :
 - air reconstitué (azote/oxygène 80/20) ou air comprimé avec système de purification,
 - hydrogène

PRECAUTIONS PARTICULIERES

Compte tenu de la présence probable de phtalate(s) dans de nombreux matériaux, il est impératif de vérifier l'absence d'interférents sur des échantillons à blanc (solutions de désorption de filtres ou de tronçons de mousse dans des cassettes ou tubes non utilisés pour le prélèvement)

PRÉPARATION DES ÉCHANTILLONNEURS

PRÉPARATION DU SUPPORT

Avant leur utilisation, les tronçons de mousse sont lavés au toluène (par simple trempage et

agitation dans le solvant, puis séchage à l'air sous hotte d'aspiration) pour les débarrasser d'éventuelles impuretés. L'absence de phtalate(s) dans la mousse sera vérifiée par une analyse préalable des supports avant le prélèvement

TRAITEMENT DES ÉCHANTILLONS

Transférer les tronçons de mousse dans un flacon de verre de 10 mL.

- Ajouter 10 mL du solvant de désorption dans le flacon et fermer hermétiquement.
- Agiter pendant 4 minutes aux ultra-sons (ultra-sons sans échauffement ou autre moyen équivalent).
- Analyser le surnageant.

ou

- Ajouter 4 mL de solvant dans la cassette en polypropylène contenant le filtre en fibre de quartz.
- Agiter manuellement.
- Analyser le surnageant.

ou

- Transférer le filtre en fibre de quartz dans un flacon de verre de 10 mL.
- Ajouter 10 mL du solvant de désorption dans le flacon et fermer hermétiquement.
- Agiter pendant 4 minutes aux ultra-sons (ultra-sons sans échauffement ou autre moyen équivalent).
- Analyser le surnageant.
- Si nécessaire, refermer la cassette et rincer les parois avec 4 mL de n-hexane.
- Analyser également la solution de rinçage des parois. Remarque Traiter les témoins de la même façon

ANALYSE

Le dosage est effectué par chromatographie en phase gazeuse avec un détecteur à ionisation de flamme.

ÉTALONNAGE

- Préparer une gamme de solutions étalon de la façon suivante :
 - préparer une solution-mère en pesant exactement environ 150 mg de phtalate dans une fiole jaugée de 10 mL,
 - compléter avec le toluène, effectuer une première dilution de cette solution-mère (par exemple 500 µL de solution mère dans 4,5 mL de toluène),
 - puis effectuer différentes dilutions (par exemple 10 µL de la solution diluée, 5 µL, 10 µL et 20 µL de la solution mère, dans 10 mL de toluène).
- Ce qui correspond à une plage de concentrations des solutions analysées allant de 1,5 µg/mL à 30 µg/mL en phtalate

DOSAGE

- Injecter les solutions de désorption (tubes ou filtres utilisés, solutions de rinçage des parois des cassettes et témoins) et les solutions d'étalonnage dans les mêmes conditions analytiques.
 - Diluer si nécessaire les échantillons de façon à rester dans la gamme d'étalonnage
-

Résumé

Les phtalates sont des composés obtenus par estérification de l'acide phtalique. Ils sont utilisés comme plastifiants du polychlorure de vinyle (PVC) afin de lui conférer souplesse, extensibilité et élasticité désirée. On trouve des phtalates dans de nombreux articles en PVC de consommation, ces composés sont omniprésents dans notre environnement. Ils entrent dans la composition des revêtements de sols, des peintures, des câbles, ... mais aussi des jouets, des emballages alimentaires, dispositifs médicaux et produits cosmétiques.

Les phtalates ne sont pas liés de façon covalente à la matrice plastique et peuvent donc s'en libérer par contact avec des liquides, des graisses ou s'échapper dans l'air ambiant. L'homme est exposé aux phtalates quotidiennement par inhalation, ingestion ou contact cutané.

Cette exposition n'est dans la plupart des cas pas problématique : les phtalates concernés ne sont pas reconnus toxiques ou bien les taux auxquels sont exposés les individus sont faibles. Cependant, ils sont suspectés d'être des perturbateurs endocriniens.

Abstract

Phthalates are compounds obtained by esterification of phthalic acid. They are used as plasticizers for polyvinyl chloride (PVC) in order to provide flexibility, extensibility and elasticity desired. Phthalates are found in many products in PVC, these compounds are ubiquitous in our environment. They enter into the composition of floor coating, paints, cables ... but also toys, food packaging, medical devices and cosmetics.

Phthalates are not covalently linked to the plastic matrix and thus may be released by contact with liquid, grease or escape into the ambient air. Humans are daily exposed to phthalates by inhalation, ingestion or skin contact.

This exhibition is in most cases not a problem: the relevant phthalates are not admitted toxic or the rates at which individuals are exposed are low. However, they are suspected to be endocrine troublemakers.
