

ATELIER DES INTERVENANTS SUR LES PHTALATES

RAPPORT SOMMAIRE

**Le 26 mars 2014
Ottawa, Canada**



Canada

Table des matières

Acronymes	3
INTRODUCTION	4
Aperçu – Le groupe des substances des phtalates et le Plan de gestion des produits chimiques.....	5
La catégorie suggérée et l’approche de lecture croisée	5
Premières réflexions d’approches pour une évaluation potentielle des risques cumulés pour l’évaluation de la santé humaine.....	10
PROCHAINES ÉTAPES ET MOT DE LA FIN.....	11

Acronymes

ACC	American Chemistry Council
DAG	Distance anogénitale
NR CAS	Numéro de registre du Chemical Abstracts Service
LCPE (1999)	<i>Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)</i>
PGPC	Plan de gestion des produits chimiques
ERC	Évaluation des risques cumulés
LIS	Liste intérieure des substances
EC	Environnement Canada
GC	Gouvernement du Canada
SC	Santé Canada
GMN	Gonocytes multinucléés
MA	Mode d'action
SPR	Syndrome phtalate du rat

INTRODUCTION

Le gouvernement du Canada (GC) a organisé un atelier technique interactif multilatéral le 26 mars 2014 à Ottawa, au Canada, étant donné les considérations scientifiques complexes pour l'évaluation de certains phtalates et l'activité importante de nombreuses organisations internationales. L'atelier avait pour but d'encourager les invités à apporter leurs contributions à des considérations scientifiques concernant l'évaluation de phtalates en se concentrant sur la santé humaine. Les invités provenaient, en autres, des milieux de l'industrie, des organisations non gouvernementales et du milieu universitaire. Des responsables de Santé Canada (SC) et d'Environnement Canada (EC) ont donné des présentations orales sur le contenu de l'atelier et ont agi en tant qu'observateurs et preneurs de notes. L'atelier suivait le format d'une série de présentations traitant de deux thèmes : une approche proposée afin de cerner certaines lacunes dans les données des effets sur la santé des humains et des facteurs impliqués dans la considération d'une approche cumulative à l'évaluation des risques. Les présentations étaient suivies de séances en petits groupes avec des questions préparées et des périodes de discussions plénières.

Ce rapport est un sommaire des contributions des intervenants. Les contributions sont présentées telles qu'elles ont été comprises et ne sont pas intégrales. Les commentaires des intervenants résumés ci-dessous se rapportent directement à l'information présentée durant l'atelier.

Aperçu - Le groupe des substances des phtalates et le Plan de gestion des produits chimiques

Des responsables du GC ont fourni une présentation sur les aspects principaux du groupe des substances des phtalates et le Plan de gestion des produits chimiques (PGPC).

Certaines des questions et commentaires des intervenants :

- **Portée des évaluations** : Les responsables gouvernementaux ont informé qu'il y a 28 phtalates d'intérêt en considération, dont 14 identifiés comme étant des priorités d'évaluation. Les autres 14 phtalates pourraient alimenter l'évaluation des risques cumulés planifiée et donc, exclure certains phtalates de l'évaluation. Le GC a publié un sondage obligatoire afin de cataloguer tous les usages des 28 phtalates au Canada. Toutes les sources publiées seront aussi utilisées afin d'identifier les sources et usages potentiels. On discutera de l'exposition aux phtalates dans les documents d'évaluation des risques publiés. Il a aussi été mentionné que les appareils médicaux ne sont pas régis par la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [LCPE (1999)].
- **Plastifiants de rechange** : Les responsables gouvernementaux ont informé qu'il n'existe en ce moment aucun plan de couvrir les plastifiants de rechange dans le processus d'évaluation des phtalates. Si les plastifiants de rechange ne figurent pas actuellement à la Liste intérieure des substances (LIS), on s'attend à ce qu'ils soient évalués par une autre voie conçue pour les nouvelles substances en vertu de la LCPE (1999).
- **L'usage de phtalates dans les jouets d'enfants et les articles de puériculture** : Les responsables gouvernementaux ont informé que les lois canadiennes sont harmonisées avec les lois de l'Union européenne (UE) et des États-Unis (É.-U.)¹. Les intervenants ont soulevé que ces usages sont en baisse en donnant comme exemple le déclin des alertes d'infractions de phtalates dans les jouets d'enfants de la part du système d'alerte rapide de l'Union européenne (RAPEX).

La catégorie suggérée et l'approche de lecture croisée

Des représentants de SC ont fourni une présentation détaillée sur l'approche suggérée pour l'usage des catégories de produits chimiques et de la lecture croisée afin de couvrir les lacunes dans les données des effets de certains

¹ http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/nr-cp/_2011/2011_07-fra.php

phtalates sur l'appareil reproducteur masculin en développement chez les rats. Un document intitulé « Approche suggérée pour l'utilisation des catégories chimiques et de la lecture croisée afin de combler les lacunes en matière de données par rapport aux effets sur le développement de l'appareil reproducteur masculin » produit par SC a été distribué trois semaines avant l'atelier accompagné de questions posées de préparer les discussions en table ronde.

Certaines des questions et commentaires des intervenants :

- **Le mode d'action (MA) et sa pertinence par rapport aux humains devront être abordés** : Les représentants gouvernementaux ont informé qu'aux fins de création de catégories de phtalates et de la mise en pratique de la lecture croisée, on considère que le MA est plausible chez les êtres humains, d'après les contributions comprises dans le rapport de la National Academy of Sciences de 2008² ainsi que Foster *et al.*, 2005³.
- **Des données récentes suggèrent que les effets des phtalates chez les humains pourraient se produire par un autre MA, possiblement non lié à la testostérone** : Les représentants gouvernementaux ont confirmé être au courant que ces données existent et que d'autres MA impliqués dans le syndrome phtalate du rat (SPR) ont été étudiés et décrits brièvement au cours de la présentation.
- **Des études épidémiologiques indiquent que plusieurs résultats d'états de santé chez les nouveau-nés humains sont compatibles avec les effets décrits dans les syndromes de phtalates chez les animaux, indépendamment du MA agissant** : Les représentants ont informé qu'on devrait considérer la pertinence humaine et qu'on devrait peut-être commencer au niveau des résultats néfastes communs avant de considérer les MA. Aussi, des études épidémiologiques démontrent la présence gonocytes multinucléés (GMN) chez les humains, démontrant la plausibilité des MA chez ces derniers.
- Les représentants gouvernementaux ont indiqué que les éléments de preuve utilisés dans l'approche (p. ex. les variations dans l'expression des gènes, la production de testostérone et la distance anogénitale [DAG]) sont utilisés afin

² Foster, PMD. 2005. Mode of action: Impaired fetal leydig cell function - effects on male reproductive development produced by certain phthalate esters. *Critical Reviews in Toxicology* 35(8-9):713-719.

³ [NAS] National Academy of Sciences. 2008. Phthalates and Cumulative Risk Assessment: The Tasks Ahead. Committee on Health Risks of Phthalates. Washington, D.C (US). The National Academies Press. Accès: http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=12528

de supporter la lecture croisée des effets apicaux dans les études *in vivo*. Tous les effets anti-androgéniques seront considérés pour l'ÉRC potentiel.

- **Peu d'études expérimentales sur des testicules humains (*in vitro*) enquêtant les effets des phtalates sont disponibles et la plupart ne démontrent pas les effets anti-androgéniques des phtalates.** Ces résultats posent le problème de la pertinence des rongeurs comme modèle adéquat afin d'évaluer la pertinence des effets des phtalates sur l'appareil reproducteur humain. Par contre, les représentants ont informé qu'ils étaient au courant d'études démontrant des effets sur la production de testostérone. La majorité des études enquêtent les tumeurs à cellules de Leydig immortalisées chez les mâles adultes.
- Lorsque questionnés sur les données de TOXcast, les représentants gouvernementaux ont répondu que son utilité est limitée sans inclure des données pharmacocinétiques. Le GC, en partenariat avec le milieu universitaire, effectue des recherches afin de supporter encore plus la lecture croisée des effets apicaux lorsque nécessaire.
- Des études démontrant des expositions autres que par voie orale seront présentées dans des évaluations des risques dans l'avenir, comme nécessaire.
- Le GC fera preuve de transparence sur la façon dont l'information disponible sera présentée. Les incertitudes dans les évaluations des risques seront répertoriées.

Discussion n°1 : Qu'aimez-vous à propos de l'approche? Pourquoi?

Quatre groupes ont été formés afin de discuter de cette question préparée, et une personne a été choisie pour faire la synthèse de chaque table.

Les commentaires généraux des intervenants étaient :

- Le document d'approche de catégorie a réussi à résumer une grande quantité d'information sur des sources de données abondantes en un sommaire clair.
- L'approche et les trois catégories, y compris leurs noms (phtalates à courtes, moyennes et longues chaînes), conviennent bien. Le choix de l'analogie le plus rapproché au lieu du plus dangereux au sein d'une catégorie est convenable.
- L'approche se concentrant sur un seul indicateur de résultat et basée sur plusieurs mécanismes a été bien acceptée.

- Les intervenants ont appuyé la reconnaissance dans l'approche de différentes puissances anti-androgéniques des différents phtalates.

Discussion n°2 : Y a-t-il des aspects de l'approche qui pourraient être renforcés? Pourquoi? Comment?

Trois groupes ont été formés afin de discuter de ces questions préparées, et une personne a été choisie pour faire la synthèse de chaque table.

Question 1 – Les limites des catégories proposées sont-elles acceptables telles qu'elles sont présentées? Justifiez.

- On a indiqué qu'il y avait quelques différences de l'approche de catégorisation de l'American Chemistry Council (ACC). Les responsables gouvernementaux ont mis en évidence que l'approche de l'ACC avait été bien construite, mais que des données sur les MA étaient rares lors de sa mise au point.
- Certaines préoccupations ont été présentées en ce qui concerne le choix de catégorisation des phtalates ayant peu de données. Les incertitudes et les limites de l'approche devraient être clairement indiquées dans les évaluations.
- L'approche devrait rester flexible afin d'assurer que les indicateurs de résultats de la catégorisation soient différents de ceux des évaluations du risque. Les évaluations devraient comprendre tous les MA et tous les mécanismes.
- La DAG est un résultat d'évaluation convenable pour l'approche catégorique, mais la science ne peut l'appuyer dans l'évaluation du risque. Il a été démontré que la DGA pourrait être réversible dans certains cas et n'est donc pas nécessairement nuisible. Les trois résultats d'évaluation choisis pour l'approche sont convenables, mais les courbes et les seuils ressemblent de très près aux autres résultats d'évaluation. La question a été soulevée pour savoir si un choix différent de résultats d'évaluation (p. ex. les effets systémiques comparés aux effets développementaux des appareils reproducteurs) aurait vu la création de catégories de phtalates différentes de celles présentées.
- On a mentionné que les résultats d'évaluation qui consistent au SPR pourraient être indépendants et que le SPR ne devrait pas être considéré comme pertinent à tous les 28 phtalates.
- Des préoccupations ont été soulevées par rapport à l'addition du phtalate de diisononyle (DINP) dans la catégorie des chaînes moyennes.

- En examinant trois sources de données, des effets sur les niveaux de testostérone et sur l'expression des gènes ont été remarqués, mais les effets apicaux n'ont pas été observés aux mêmes niveaux que d'autres substances à chaînes moyennes.
- Il n'y avait aucune impulsion de faire du DINP une valeur aberrante ou créer une quatrième catégorie. Ce problème pourrait être résolu par la communication.

Question 2 – Êtes-vous au courant de données additionnelles concernant les 28 phtalates qui devraient être considérées afin de renforcer les critères des catégories?

- Les intervenants sont d'accord de vérifier pour des données pertinentes additionnelles.
- Les représentants gouvernementaux ont indiqué qu'ils ont besoin d'information sur l'identification des produits chimiques afin de catégoriser correctement les numéros de registre du Chemical Abstract Service (NR CAS), en particulier pour les mélanges (p. ex. l'étendue des composantes d'une substance qui sont des substances de composition inconnue ou variable, produits de réaction complexes ou matières biologiques [UVCB]).

Les intervenants ont suggéré de réviser les données de composition et de faire suivre aux partenaires de SC toutes corrections ou données additionnelles qui surviendront. Les données de composition sont limitées pour la plupart et l'information sur les alcools de départ est très importante.

- Il y a un bon nombre d'UVCB parmi les phtalates à moyenne et à longue chaîne, par contre placer les UVCB dans une catégorie et s'en servir (ou les mélanges) pour la lecture croisée peut causer des problèmes et nécessite plus de planification.
- Certaines inconsistances dans la nomenclature du GC ont été nommées, particulièrement l'usage de « UVCB », « substance multiconstituée » et « mélange » (incluant des termes comme « mélange UVCB »). Les représentants sont d'accord que la terminologie devrait être révisée.
- Le substitut pour le B84P (NR CAS 16883-83-3) (c.-à-d. le diisobutyl phtalate [DIBP], NR CAS 84-69-5) n'a pas été considéré comme le meilleur analogue et le phtalate de benzyle et de butyle (BBP) (NR CAS 85-68-7) a été suggéré comme la substance typique pour la lecture croisée du B84P. Le benzyle 7-9 a aussi été suggéré comme un analogue potentiel. Les représentants gouvernementaux ont affirmé qu'ils étudieraient de plus près le BBP en tant que candidat potentiel.

- On a aussi soulevé qu'il se pourrait que le DINP ne soit pas le meilleur analogue puisqu'il n'est pas un produit chimique simple, mais plutôt un mélange de produits à chaînes de différentes longueurs.

Question 4 – Avez-vous connaissance d'une substance de phtalate qui ne figure pas sur la liste des 28 dans l'approche et qui devrait être considérée dans l'analyse? Veuillez fournir une brève justification.

- Le GC devrait inclure les phtalates substitués (p. ex. trimellitate d'ester [TOTM], NR CAS 3319-31-1) dans ses évaluations. Les représentants ont informé qu'il n'y avait aucun plan de traiter des plastifiants alternatifs dans l'activité de regroupement des phtalates courante.

Premières réflexions d'approches pour une évaluation potentielle des risques cumulés pour l'évaluation de la santé humaine

La présentation était un aperçu des premières réflexions en ce qui concerne les approches d'évaluation des risques cumulés et les considérations du point de vue des risques pour la santé humaine et de l'exposition, dans le contexte du PGPC. La présentation était suivie d'une discussion ouverte.

Certaines des questions et commentaires des intervenants :

- Les intervenants ont appuyé l'initiative du gouvernement d'une ERC des phtalates fondée sur des données animales.
- **Les intervenants se sont informés si d'autres anti-androgènes seraient considérés pour l'ERC.** Les représentants gouvernementaux ont répondu que l'ERC va probablement être restreint aux substances qui sont déjà dans le regroupement (les 14 phtalates prioritaires) et les autres 14 phtalates qui sont en considération.
- **Le GC étudiera la biosurveillance et la biomodélisation afin de caractériser les risques.** D'autres méthodes peuvent être utilisées pour indiquer l'attribution de la source s'il le faut et seront considérées si la gestion des risques est nécessaire. Les incertitudes associées aux données de biosurveillance seront incluses dans l'évaluation.
- **Les intervenants enquêtent sur les effets au-delà de l'étendue du syndrome phtalate** (p. ex. un effet sur le foie), car l'approche de SC se sert typiquement d'une valeur de référence (p. ex. une dose de référence orale), qui est normalement fondée sur l'effet le plus sensible des résultats de toxicité étudiés afin de calculer un indice de risque. Le GC a affirmé qu'ils

s'attendent à ce que les substances qui seront incluses dans l'évaluation soient celles qui agissent par un MA commun qui mène au SPR. Pour les substances dans le regroupement qui démontrent des effets au-delà de ceux du SPR, elles seront évaluées dans leur propre évaluation.

PROCHAINES ÉTAPES ET MOT DE LA FIN

En général, l'Atelier des intervenants sur les phtalates s'est bien déroulé. Les deux observations principales sont les suivantes :

- Un soutien général existe pour la catégorisation et l'approche de lecture croisée avec des commentaires techniques constructifs sur des parties précises.
- Il existe un intérêt prononcé de rester impliqué dans les considérations scientifiques au même moment où le GC avance dans son approche du regroupement des substances du phtalate, surtout durant l'élaboration de l'évaluation des risques cumulés.

Les représentants gouvernementaux ont remercié tous les invités et ont informé que les contributions reçues au cours de l'atelier renforcerait l'approche du GC et les recherches sur les phtalates à l'avenir.