

Document de l'atelier technique pour les intervenants

**Approche 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**

Groupe de substances des phtalates

Santé Canada

Août 2015

TABLE DES MATIÈRES

1. Introduction.....	6
1.1 Groupe de substances des phtalates dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques (PGPC).....	6
1.2 Contexte	6
1.3 Catégorisation chimique et méthode de la lecture croisée	7
1.3.1 Approches pour la catégorisation des produits chimiques spécifiques aux phtalates.....	9
2. Identité de la substance.....	13
2.1 Phtalates d'intérêt	13
2.1.1 Identités des substances.....	13
2.1.2 Composition	15
2.1.3 Structures chimiques.....	15
2.1.4 Propriétés physico-chimiques	16
2.1.5 Toxicocinétique	16
3. Effets sur la santé et mode d'action proposé en ce qui a trait à la toxicité engendrée par les phtalates sur le développement de l'appareil reproducteur masculin chez le rat	17
4. Disponibilité des études concernant les effets sur le développement de l'appareil reproducteur masculin des différents phtalates d'intérêt	21
5. Analyse de la relation structure-activité associée au mode d'action de l'insuffisance androgénique en ce qui a trait à la toxicité engendrée par les phtalates sur l'appareil reproducteur masculin	23
5.1 Effets sur l'expression génétique liée à la voie de biosynthèse des stéroïdes dans les testicules fœtaux de rat.....	24
6. Lehmann et al. 2004	28
7. (RT-PCR).....	29
8. Lehmann et al. 2004	31
9. (RT-PCR).....	31
5.2 Effets sur la production testiculaire de testostérone fœtale chez le rat	33
5.3 DAG utilisée comme indicateur de l'insuffisance androgénique pendant la période de développement critique de la progéniture mâle des rats	37
5.4 Analyse de la relation structure-activité	43
6. Justification des sous-catégories de phtalates pour évaluer les effets associés à l'insuffisance androgénique au cours de la période de développement critique chez la progéniture mâle des rats	53
6.1 Analyse de la relation structure-activité et facteurs mécanistes	53
6.2 Autres éléments à prendre en considération	53
6.2.1 Propriétés physico-chimiques	53
6.2.2 Toxicocinétique	54
6.3 Conclusion.....	55
7. Comblent les lacunes en matière de données par rapport aux effets androgéniques qu'ont sur le développement de l'appareil reproducteur masculin les phtalates peu documentés.....	57

7.1	Méthode pour combler les lacunes en matière de données	57
7.1.1	Intégrer les phtalates d'intérêt aux catégories définies.....	57
7.1.2	Choisir l'analogue le plus rapproché au sein de la sous-catégorie en vue de la lecture croisée	60
7.1.3	Sommaire des analogues proposés pour la lecture croisée des effets androgéniques pour les phtalates peu documentés.....	67
8.	Lecture croisée pour les effets généraux des phtalates	68
	Références	69
	Annexe A.....	78
	Estimés de la composition typique des phtalates d'intérêt	78
	Annexe B.....	83
	Structures représentatives des phtalates d'intérêt	83
	Annexe C.....	95
	Propriétés physico-chimiques des phtalates d'intérêt	95
	Annexe D.....	102
	Données toxicocinétiques chez les rats des phtalates d'intérêt	102
	Annexe E.....	108
	Études utilisées pour l'analyse de relation structure-activité et l'analyse de puissance des effets du phtalate sur la DAG de la progéniture mâle des rats exposés au cours de la période de gestation	108

Liste des tableaux

No table of figures entries found. Tableau A-1 Estimés de la composition typique (en pourcentage) des chaînes principales de carbones des esters pour la catégorie des esters phtaliques à chaîne courte.....**Error! Bookmark not defined.**

Tableau A-2 Estimés de la composition typique (en pourcentage) des chaînes principales de carbones des esters pour la catégorie des esters phtaliques à chaîne moyenne

78

Tableau A-3 Estimés de la composition typique (en pourcentage) des chaînes principales de carbones des esters pour la catégorie des esters phtaliques à chaîne longue

Error! Bookmark not defined.

Tableau B-1 Structures représentatives des phtalates à chaîne courte.....**Error! Bookmark not defined.**

Tableau B-2 Structures représentatives des phtalates à chaîne moyenne **Error! Bookmark not defined.**

Tableau B-3 Structures représentatives des phtalates à chaîne longue**Error! Bookmark not defined.**

Tableau C-1 Propriétés physico-chimiques spécifiques des phtalates à chaîne courte.....**Error! Bookmark not defined.**

Tableau C-2 Propriétés physico-chimiques spécifiques des phtalates à chaîne moyenne **Error! Bookmark not defined.**

Tableau C-3 Propriétés physico-chimiques spécifiques des phtalates à chaîne longue. **Error! Bookmark not defined.**

Tableau D-1 Données toxicocinétiques spécifiques pour les phtalates à chaîne courte.....**Error! Bookmark not defined.**

Tableau D-2 Données toxicocinétiques spécifiques pour les phtalates à chaîne moyenne **Error! Bookmark not defined.**

Tableau D-3 Données toxicocinétiques spécifiques pour les phtalates à chaîne longue **Error! Bookmark not defined.**

Liste des figures

Figure 2-1 : Structure générale commune aux phtalates d'intérêt..... 13

1. Introduction

1.1 Groupe de substances des phtalates dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques (PGPC)

Le groupe de substances des phtalates est un groupe de substances désigné prioritaire pour l'évaluation menée en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement 1999* [LCPE (1999)] dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques (PGPC) (gouvernement du Canada, 2012).

Le regroupement de ces substances est basé sur la similarité chimique et sur l'utilisation courante dans les plastifiants, les adhésifs, les calfeutrant, les peintures et les revêtements, les plastiques et les caoutchoucs de même que dans les pièces automobiles au Canada qui pourraient entraîner une exposition de la population générale, y compris les enfants. Le choix des 14 substances figurant dans le groupe de substances des phtalates était fondé sur le processus de catégorisation ayant été achevé en 2006 et sur les nouveaux renseignements reçus dans le cadre de la première phase du PGPC (Santé Canada, 2009).

Quatorze autres phtalates inscrits à la Liste intérieure des substances (LIS) sont à l'étude étant donné qu'ils pourraient orienter l'évaluation effectuée dans le cadre du PGPC, y compris une éventuelle évaluation des risques cumulatifs (ERC).

Le présent document portera sur les 14 phtalates du groupe de substances des phtalates du PGPC et sur l'ensemble des 14 autres phtalates considérés comme « phtalates d'intérêt ».

1.2 Contexte

Le présent document vise à décrire l'approche utilisée pour générer les catégories chimiques pour la lecture croisée afin d'essentiellement combler les lacunes de données par rapport aux effets qu'ont certains phtalates sur le développement de l'appareil reproducteur masculin des rats.

Les effets indésirables sur le développement de l'appareil reproducteur masculin des animaux de laboratoire sont des incidences de santé délicates attribuables à l'administration de certains phtalates (voir la section 3 pour de plus amples renseignements). Ces effets orienteront les évaluations des effets sur la santé qu'ont les différents phtalates, de même que l'éventuelle ERC envisagée dans le cadre du PGPC. Le présent document fournit un aperçu général de quelques-uns des effets indésirables observés sur le développement de l'appareil reproducteur masculin après une administration orale (régime ou gavage) de certains phtalates pendant la période

de gestation des rats. La compréhension actuelle du mode d'action proposé pour ces effets est également résumée (Section 3). La portée des études sur la toxicité pour le développement qui ont été prises en considération dans le présent document se limite à celles où les phtalates sont administrés au cours du moment critique du développement de l'appareil reproducteur masculin chez les rats. Les études sur la toxicité pour la reproduction portant sur plusieurs générations sont prises en considération étant donné que le dosage couvre habituellement la période de développement pertinente. Certains phtalates d'intérêt sont considérés comme présentant des « lacunes en matière de données » puisqu'aucune étude n'a été réalisée pour évaluer leurs effets sur le développement de l'appareil reproducteur masculin pendant cette période critique. Pour faciliter le traitement de ces lacunes en matière de données, une analyse de la relation structure-activité a été réalisée chez les 28 phtalates d'intérêt au moyen des études disponibles et a été jointe au présent document (Section 5.4). En fonction de l'analyse de la relation structure-activité, des sous-catégories de phtalates ont été proposées relativement aux effets sur le développement de l'appareil reproducteur masculin des rats (Section 6). Les sous-catégories, comme les autres éléments à prendre en considération, sont ensuite utilisées pour faciliter la lecture croisée afin d'établir les effets des phtalates sur le développement de l'appareil reproducteur masculin dans les cas où l'on ne dispose d'aucune étude pertinente concernant leurs effets pour la santé (Section 7).

Cette approche proposée a été élaborée par le personnel du Bureau d'évaluation du risque des substances existantes à Santé Canada. Les données présentées dans le présent document ont été recueillies dans le cadre de l'examen scientifique qu'a réalisé Santé Canada sur les dangers relevés par une recherche ciblée des sources de renseignement accessibles au public. Les renseignements présentés donnent un résumé de la sélection d'études associées aux effets des phtalates sur le développement de l'appareil reproducteur masculin chez les rats et au mode d'action proposé qui était offert jusqu'en décembre 2013.

1.3 Catégorisation chimique et méthode de la lecture croisée

La catégorisation chimique est une méthode d'évaluation qui considère les produits chimiques étroitement reliés comme faisant partie d'un groupe ou d'une catégorie au lieu de les traiter comme des produits chimiques distincts. Dans le cadre de cette méthode, les données globales d'une catégorie peuvent fournir des renseignements pertinents afin d'orienter une évaluation des effets pour la santé (OCDE, 2007).

Il est reconnu que les produits chimiques ayant des propriétés physiques, chimiques et toxicologiques susceptibles d'être similaires ou de suivre une tendance régulière en raison de leur similarité structurelle peuvent être considérés comme un groupe ou une

« catégorie » de produits chimiques aux fins de caractérisation de leurs effets potentiels sur la santé. L'une des forces de cette méthode est qu'elle soutient la caractérisation des effets sur la santé lorsqu'on manque de données concernant un ou plusieurs indicateurs de résultat liés à une ou plusieurs substances d'une catégorie, ou lorsque l'exactitude des données de certaines substances d'une catégorie pose problème (p. ex. études de piètre qualité). De plus, il existe pour certaines catégories une base pour l'établissement des sous-catégories.

La méthode consistant à utiliser des données provenant de (a) produits chimiques similaires pour prévoir l'indicateur de résultat ou les propriétés d'une ou de plusieurs substances pour lesquelles on ne dispose pas de suffisamment de données empiriques est habituellement appelée « approche de lecture croisée ». La détermination des similitudes observées au sein d'un groupe de substances est décrite dans la Ligne directrice sur les groupes chimiques de l'OCDE (OCDE, 2007). Les éléments généraux dont il faudrait tenir compte lorsque l'on justifie l'utilisation de la méthode de la lecture croisée sur des produits chimiques « similaires » afin de combler différentes lacunes en matière de données comprennent la structure chimique, la composition, la toxicocinétique, les propriétés physiques et chimiques, le mécanisme et le mode d'action et les réponses recueillies dans le cadre d'autres essais (p. ex. la toxicogénomique, les systèmes de cellules *in vitro* ou les autres essais d'évaluation). Ces éléments devraient être pris en considération dans le contexte de l'indicateur de résultat pour lequel la méthode est utilisée (OCDE, 2007; ECHA, 2008).

La lecture croisée des données peut être qualitative ou quantitative. Dans le cas de la lecture croisée qualitative, la présence (ou l'absence) de toxicité chez les produits chimiques n'ayant pas fait l'objet de tests est déduite en fonction de la présence (ou de l'absence) de cette même caractéristique de toxicité chez un ou plusieurs produits chimiques similaires pour lesquels des données sont disponibles. La lecture croisée effectuée qualitative permet d'effectuer une extrapolation de type « oui/non » pour chacun des effets. Pour ce qui est de la lecture croisée quantitative, on utilise la valeur connue d'une propriété associée à un ou à plusieurs produits chimiques similaires pour estimer la valeur inconnue de cette même propriété chez le produit chimique n'ayant pas fait l'objet d'essais. On utilise la lecture croisée quantitative afin d'obtenir la valeur quantitative d'un indicateur de résultat, comme une relation dose-effet, [par exemple dose sans effet (nocif) observé ou DSE(N)O et dose minimale avec effet (nocif) observé ou DME(N)O] (OCDE, 2007).

1.3.1 Approches pour la catégorisation des produits chimiques spécifiques aux phtalates

L'approche proposée tient compte de la Ligne directrice sur les groupes chimiques fournie par le groupe de travail sur l'évaluation des dangers de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) (OCDE, 2007).

De plus, des initiatives axées sur l'élaboration de catégories propres aux phtalates ont été conduites afin de catégoriser la toxicité pour le développement de l'appareil reproducteur masculin (et d'autres indicateurs de résultat) chez les animaux de laboratoire. Des exemples sont présentés au tableau 1-1 ci-dessous. Ces derniers ont été pris en considération au moment d'élaborer l'approche proposée et adaptés en fonction des renseignements nouvellement disponibles et des phtalates d'intérêt dans le cadre du PGPC.

Tableau 1-1 : Exemples d'utilisation de la catégorisation afin d'évaluer les effets indésirables qu'ont les phtalates sur le développement et la reproduction

Rapport	Définitions de catégories	Résumé	Référence
Proposal for Harmonised Classification and Labelling of Diisohexyl Phtalate (DIHexP)	Diesters ortho-phtalates comportant une chaîne alkyle d'au moins 3 atomes de carbone, qui ne dépasse toutefois pas 6 atomes de carbone (C3-C6).	Proposition présentée par l'agence des produits chimiques de la Suède. Aucune étude sur la fertilité des mammifères ou sur la toxicité pour le développement n'était accessible par rapport au DIHP. Afin de combler les lacunes concernant les données sur la toxicité pour la reproduction et d'ainsi permettre l'harmonisation de la classification et de l'étiquetage du DIHP, une catégorie chimique a été établie conformément aux recommandations de l'OCDE. La catégorie comprenant les ortho-phtalates qui ont une chaîne latérale de 3 à 6 carbones. On a utilisé la lecture croisée pour caractériser l'indicateur de résultat.	(ECHA, 2012)

Rapport	Définitions de catégories	Résumé	Référence
Une approche de la catégorie pour les effets des phtalates sur la reproduction	Diesters ortho-phtalates comportant une chaîne alkyle d'au moins 4 atomes de carbone, qui ne dépasse toutefois pas 6 atomes de carbone (C4-C6). Les chaînes de carbone alkyle ramifiées et linéaires sont toutes deux incluses.	L'examen portait sur l'évaluation des phtalates associée aux chaînes alkyle de différentes longueurs (C3 – C11). Les auteurs ont conclu que les phtalates qui comptent de 4 à 6 atomes de carbone produisent des effets d'une gravité similaire sur l'appareil reproducteur des animaux de laboratoire. On a fait remarquer que l'on s'attend à ce que les chaînes alkyle légèrement plus courtes ou plus longues aient des effets sur l'appareil reproducteur, mais il faudra tout de même mener des études plus approfondies avant pouvoir de les inclure à la catégorie. Les auteurs proposent d'utiliser la catégorie C4-C6 pour la classification et l'étiquetage d'après l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et la restriction des produits chimiques (REACH).	(FabJAN <i>et al.</i> , 2006)

Rapport	Définitions de catégories	Résumé	Référence
High Production Volume Program Test Plan : Phthalate Esters Category	<p>Diesters ortho-phtalates comportant des chaînes alkyle de différentes longueurs (sous-catégories).</p> <p>Sous-catégorie I : Esters phtaliques de faible masse moléculaire (C1-C3).</p> <p>Sous-catégorie II : Esters phtaliques de transition (C4-C6).</p> <p>Sous-catégorie III : Esters phtaliques de forte masse moléculaire (C\geq 7).</p>	<p>Le promoteur du programme de production en grande quantité (High Production Volume) a proposé de sous-diviser les ortho-phtalates en trois sous-catégories en fonction de la similarité de leurs propriétés physico-chimiques et toxicologiques. L'approche de la (sous-)catégorie a été utilisée pour effectuer la lecture croisée entre les membres en fonction des indicateurs de résultat sur l'environnement et sur la santé humaine (y compris la toxicité pour le développement ou l'appareil reproducteur).</p>	(ACC, 2006)
OECD Screening Information Dataset (SIDS) Initial Assessment Profile (SIAP) – Hazard Assessment	<p>Diesters ortho-phtalates</p> <p>Catégorie des esters phtaliques de forte masse moléculaire formés d'esters ayant une structure en carbone alkyle de plus de 7 atomes.</p>	<p>La catégorie des esters phtaliques de forte masse moléculaire a été utilisée afin d'effectuer la lecture croisée entre les membres en fonction des effets des indicateurs de résultat sur l'environnement et sur la santé humaine (y compris la toxicité pour le développement ou l'appareil reproducteur).</p>	(OCDE, 2004)

2. Identité de la substance

Les diesters ortho-phtalates (phtalates) sont un groupe de produits chimiques dans lesquels les acides phtaliques sont estérifiés en alkyle ou en chaînes d'aryle présentant des chaînes de carbone de différentes longueurs et structure. Les phtalates dont il est question dans le présent document partagent des caractéristiques structurales communes. La structure générale est présentée à la figure 2-1.

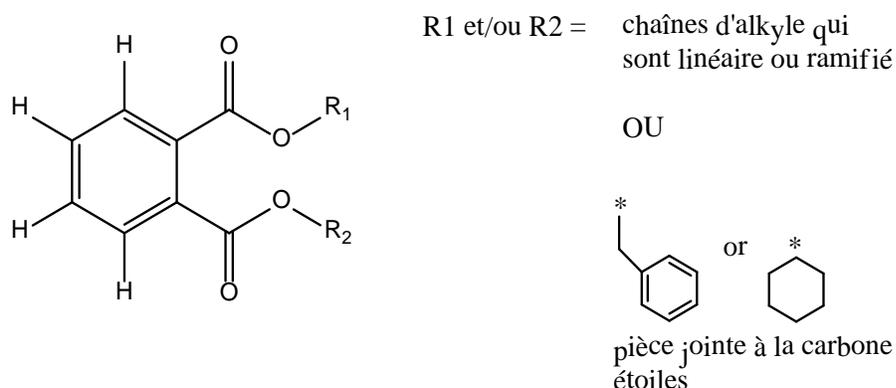


Figure 2-1 : Structure générale commune aux phtalates d'intérêt

2.1 Phtalates d'intérêt

2.1.1 Identités des substances

Des renseignements permettant d'identifier les 28 phtalates d'intérêt pris en considération dans le présent document sont présentés au tableau 2-1 ci-dessous. On compte 15 substances distinctes (composé unique) et 13 mélanges de substances (mélanges d'isomères et substances de composition inconnue ou variable, produits de réaction complexe et matières biologiques [UVCB]).

Tableau 2-1 : Identité des phtalates d'intérêt classés en fonction de la longueur de leur principale chaîne de carbone alkyle sur la liaison ester

NE° CAS	Nom du produit chimique (LIS) ^a	Acronyme	Type de substance
131-11-3†	Phtalate de diméthyle	DMP	Distincte
84-66-2^	Phtalate de diméthyle	DEP	Distincte
131-16-8^	Phtalate de dipropyle	DPrP	Distincte
84-69-5†	Phtalate de diisobutyle	DIBP	Distincte
5334-09-8†	Phtalate de cyclohexyle et d'isobutyle	CHIBP	Distincte
84-64-0†	Phtalate de butyle et de cyclohexyle	BCHP	Distincte

NE° CAS	Nom du produit chimique (LIS) ^a	Acronyme	Type de substance
84-74-2 [^]	Phtalate de dibutyle	DBP	Distincte
85-68-7 [^]	-Phtalate de benzyle et de butyle	BBP	Distincte
84-61-7 [†]	Phtalate de dicyclohexyle	DCHP	Distincte
27987-25-3 [†]	Phtalate de bis(méthylcyclohexyle)	DMCHP	Distincte
71888-89-6 [†]	Phtalates de dialkyles ramifiés en C ₆₋₈ , riches en C ₇	DIHepP	Mélange d'isomères
27554-26-3 [^]	Phtalate de diisooctyle	DIOP	Mélange d'isomères
27215-22-1 [†]	Phtalate de benzyle et d'isooctyle	BIOP	Mélange d'isomères
117-81-7 [^]	ester de bis(2-éthylhexyle)	DEHP	Distincte
84-75-3 [^]	Phtalate de dihexyle	DnHP	Distincte
111381-89-6 [^]	Phtalate d'heptyle/nonyle, ramifié et linéaire	79P	UVCB
68515-48-0 [^] ; 28553-12-0 [†]	Phtalates de dialkyles ramifiés en C8-10, riches en C9; Phtalate de diisononyle	DINP1,2	Mélange d'isomères
68515-40-2 [†]	Phtalates de benzyle (C7-9-alkyles) ramifiés et linéaires	B79P	UVCB
68648-93-1 [^]	Acides phtaliques, diesters mixtes de décyle, d'hexyle et d'octyle	610P	UVCB
26761-40-0 ^{b†}	Phtalate de diisodécyle	DIDP	Mélange d'isomères
117-84-0 [^]	Phtalate de dioctyle	DnOP	Distincte
3648-20-2 [†]	Phtalate de diundécyle	DUP	Mélange d'isomères
68515-43-5 [^]	Phtalates de dialkyles en C9-11, ramifiés et linéaires	D911P	UVCB
111381-91-0 [^]	Phtalate de nonyle/undécyle, ramifié et linéaire	D911P-2	UVCB
85507-79-5 [^]	Phtalate de diundécyle, ramifié et linéaire	DIUP	UVCB
68515-47-9 [^]	Phtalates de dialkyles ramifiés en C11-14, riches en C13	DTDP	UVCB
16883-83-3 [†]	Phtalate de benzyle et de 3-isobutyryloxy-1-isopropyl-2,2-diméthylpropyle	B84P	Distincte
523-31-9 [†]	Phtalate de dibenzyle	DBzP	Distincte

^a LIS – Liste intérieure des substances.

^b Étant donné les variations à l'échelle internationale de la nomenclature utilisée, la substance phtalate de diisodécyle (NE CAS 26761-40-0) peut aussi être représentée par la substance suivante, phtalate de diisodécyle (NE CAS 68515-49-1).

† Substances qui font partie du Groupe de substances des phtalates (gouvernement du Canada 2012).

^ Phtalates LIS additionnels en considération afin d'orienter l'évaluation du risque et une éventuelle évaluation des risques cumulatifs.

2.1.2 Composition

Bon nombre de phtalates d'intérêt sont des mélanges qui tiennent compte de la composition des matières premières desquels ils sont tirés.

En vue d'obtenir les meilleures estimations possibles quant à la composition des phtalates d'intérêt, les sources d'information suivantes ont été prises en considération :

- Les renseignements obtenus par l'intermédiaire de recherches menées dans les évaluations du risque accessibles au public et les examens des risques ayant été réalisés par d'autres organisations (p. ex. ECHA, REACH, liste de substances chimiques produites en grandes quantités de l'EPA, CPSC des É.-U., etc.) et;
- Les renseignements obtenus par l'intermédiaire de monographies de produits accessibles au public qui font référence à un NE CAS donné.

L'annexe A donne un aperçu de la composition des 28 phtalates d'intérêt¹.

2.1.3 Structures chimiques

Comme indiqué précédemment, les phtalates d'intérêt partagent des caractéristiques structurelles communes. Étant donné que leur matériel de départ et les processus utilisés au cours de leur synthèse sont similaires, ces substances représentent toutes des diesters ortho-phtalates comportant différents degrés d'alkyles linéaires ou ramifiés ou des [chaînes aryles ester].

Les éléments suivants ont été pris en considération dans la détermination d'une structure représentative :

- Les renseignements obtenus par l'intermédiaire de recherches menées dans les évaluations du risque accessibles au public et les examens des risques ayant été réalisés par d'autres organisations (p. ex. ECHA, REACH, liste de substances chimiques produites en grandes quantités de l'EPA, CPSC des É.-U., etc.);

¹ Aux fins du présent document, seuls les renseignements obtenus par l'intermédiaire de sources d'information publiques sont présentés. Ces derniers peuvent faire l'objet d'une révision à la suite de l'examen des renseignements qui ont été fournis par les intervenants au moyen d'enquêtes et d'autres soumissions volontaires.

- Documentation scientifique publique et,
- Dans les cas où la longueur de chaîne ester est variable dans le mélange (mélanges d'isomères et phtalates UVCB), les structures représentatives ont été sélectionnées par un examen des renseignements disponibles sur la composition et par le choix des structures qui représentent les composants individuels.

L'annexe B présente les structures représentatives des phtalates d'intérêt.

2.1.4 Propriétés physico-chimiques

Des renseignements préliminaires au sujet des propriétés physico-chimiques ont été recueillis dans le cadre de la recherche de données accessibles au public relativement aux phtalates d'intérêt. Lorsqu'il était impossible d'avoir accès à ce type de données, on utilisait les modèles adéquats afin d'estimer la valeur des propriétés manquantes. Ces renseignements étaient pris en considération au moment de former des sous-catégories (Section 6) et de choisir les analogues les plus proches au sein des sous-catégories en vue de réaliser la lecture croisée (Section 7).

L'annexe B présente les propriétés physico-chimiques des 28 phtalates d'intérêt.

2.1.5 Toxicocinétique

Les renseignements préliminaires au sujet de la toxicocinétique ont été recueillis dans le cadre de la recherche de données accessibles au public relativement aux phtalates d'intérêt. Ces renseignements étaient pris en considération au moment de former les sous-catégories (Section 6) et de choisir les analogues les plus proches au sein des sous-catégories en vue de réaliser la lecture croisée (Section 7).

L'annexe D présente un aperçu de certaines données toxicocinétiques relativement aux phtalates d'intérêt. Une analyse plus approfondie des données toxicocinétiques associées aux phtalates sera présentée dans les documents sur l'état de la science qui seront publiés ultérieurement.

3. Effets sur la santé et mode d'action proposé en ce qui a trait à la toxicité engendrée par les phtalates sur le développement de l'appareil reproducteur masculin chez le rat

Les effets indésirables sur le développement de l'appareil reproducteur masculin engendrés par l'exposition pendant la période de gestation constituent des effets critiques de l'évaluation des risques associés à certains phtalates. Chez les animaux de laboratoire, il a été démontré que l'administration de certains phtalates entraîne différents effets; les effets indésirables sur le développement de l'appareil reproducteur masculin des animaux se manifestent toutefois après une exposition à de plus petites doses que les doses qui entraînent des effets indésirables chez les animaux matures (NAS, 2008). La prise en considération des effets qu'a l'exposition prénatale sur le développement de l'appareil reproducteur masculin est pertinente à la fois pour l'évaluation des effets qu'ont les phtalates d'intérêt sur la santé individuelle et pour l'ERC.

L'exposition prénatale au DEHP et au DBP a fait l'objet d'études approfondies. Il a été prouvé que ces phtalates ont des effets indésirables sur certains paramètres de développement précis et sur le développement postnatal de l'appareil reproducteur masculin du rat (Foster *et al.*, 2006; Makris *et al.*, 2013). En ce qui a trait aux spécimens mâles de rats de laboratoires, les effets détectés dès les débuts de la vie postnatale et attribuables à une exposition foétale (pendant la période de développement critique de GD15-17) à certains phtalates comprennent une modification des caractéristiques associées à la féminisation, y compris une diminution de la distance ano-génitale (DAG) et une rétention de l'aréole ou du mamelon chez les rats juvéniles (Gray *et al.*, 2000). Les autres effets observés comprennent différentes malformations de l'organe reproducteur (cryptorchidisme, hypospadias et changements pathologiques des testicules) et des effets sur la quantité, la motilité et la qualité des spermatozoïdes à l'âge adulte (Gray *et al.*, 2006). Cette gamme d'effets sur le développement de l'appareil reproducteur masculin est décrite comme le « syndrome des phtalates ». Bien que celui ait principalement été étudié chez le rat, il a été également démontré chez d'autres espèces (examiné dans NAS 2008).

Le développement de l'organe reproducteur masculin chez le rat et chez l'homme est un processus complexe qui nécessite la production et l'activité régulatrice des hormones à des moments précis des développements prénatal et néonatal. Des examens du développement de l'organe reproducteur masculin sont disponibles (Tilman et Capel, 2002; Viger *et al.*, 2005). En résumé, l'expression du gène SRY qui détermine le sexe lancera la différenciation gonadique, qui passe par le testicule chez

l'homme. Le développement ultérieur des organes reproducteurs internes et externes et l'acquisition des caractéristiques sexuelles secondaires du mâle dépendent des hormones produites par les testicules. Les principales hormones produites dans les testicules sont les suivantes : la substance de régression müllérienne (SRM), la testostérone et le facteur 3 –insulino-semblable (INSL3). Ces hormones doivent être libérées au bon moment ainsi que dans les tissus et dans les concentrations qui conviennent au cours du développement (NAS, 2008; Tilman et Capel, 2002). La période critique pour le développement de l'organe reproducteur masculin chez le rat a lieu du 15^e au 21^e jour de gestation, au moment où la production de testostérone est enclenchée dans les testicules (NAS, 2008). En ce qui a trait aux testicules en développement, les cellules de Sertoli et de Leydig jouent un rôle important dans le développement de l'organe reproducteur et des testicules. On considère que les cellules de Sertoli dirigent les autres types de cellules vers leurs lignées respectives et que les cellules de Leydig sont responsables de la production d'hormones, y compris la testostérone et l'INSL3. Le fonctionnement anormal des cellules de Sertoli est susceptible d'avoir une incidence sur la physiologie des cellules de Leydig adjacentes et *vice versa* (Martino-Andrade et Chahoud, 2010).

Les testicules semblent être chez le fœtus de rat l'organe cible qui entraîne des effets précis pour le stade de vie (Foster, 2005; Howdeshell *et al.*, 2008). Les modèles d'action proposés par rapport au « syndrome des phtalates » chez le rat ont été passés en revue par d'autres intervenants (NAS, 2008). En théorie, les effets associés au « syndrome des phtalates » chez le rat peuvent être divisés en trois sous-ensembles comportant différentes considérations d'importance reliées à des événements Le premier sous-ensemble d'effets est lié à l'insuffisance androgénique (diminution de la production testiculaire de testostérone) fœtale chez le rat et origine d'un dysfonctionnement des cellules de Leydig. Le deuxième sous-ensemble d'effets liés au syndrome des phtalates a également été attribué à un dysfonctionnement des cellules de Leydig; les effets sont cependant distincts du rôle que joue la testostérone dans le développement. L'expression du gène de INSL3 est réduite et constitue un deuxième mécanisme proposé comme contribuant au développement du cryptorchidisme (McKinnell *et al.*, 2005; Wilson *et al.*, 2004). Finalement, le troisième sous-ensemble d'effets liés au syndrome des phtalates a été lié au dysfonctionnement des cellules de Sertoli dans les testicules fœtaux. Certains phtalates peuvent avoir une incidence *in utero* sur les cellules de Sertoli et peuvent causer une modification des interactions des cellules germinales Sertoli entraînant des gonocytes polynucléés (Kleymenova, 2005). La figure 3-1 est une représentation du mode d'action proposé du « syndrome des phtalates » qui comporte des modifications phénotypiques et hormonales associées (adaptation de Martino-Andrade et Chahoud, 2010; Sharpe, 2001).

L'analyse de la relation structure-activité (Section 5.4) qui a été utilisée pour élaborer les sous-catégories de phtalates repose sur les événements importants associés à l'insuffisance androgénique chez le fœtus de rat (souligné en rouge à la figure 3-1). Les fonctions des cellules de Leydig fœtales sont d'abord modifiées par les phtalates. Aucune cible moléculaire responsable du dysfonctionnement de la cellule de Leydig n'a été déterminée. Plusieurs auteurs ont toutefois démontré que certains phtalates peuvent causer une réduction de l'expression génétique essentielle à la production testiculaire normale de testostérone fœtale (Hannas *et al.*, 2012; Barlow *et al.*, 2003a). Hannas *et al.* (2012) avancent que certains phtalates agissent par l'intermédiaire d'un mode d'action similaire par la régulation à la baisse des gènes essentiels à la biosynthèse des stéroïdes. Il s'agit d'un événement jugé important par rapport aux effets androgéno-dépendants sur le développement des organes reproducteurs du mâle. Les données liées à l'expression génétique essentielle à la voie de biosynthèse des stéroïdes (Section 5.1) seront prises en considération dans l'analyse de la relation structure-activité. Il est plausible d'un point de vue biologique que la régulation à la baisse des gènes essentiels à la biosynthèse des stéroïdes entraîne une diminution subséquente de la production testiculaire de testostérone chez le fœtus (Hannas *et al.*, 2012). La diminution de la production testiculaire de testostérone chez le fœtus est considérée comme le deuxième événement en importance en ce qui a trait aux effets sur le développement de l'appareil reproducteur masculin. Par conséquent, les données liées à la production testiculaire de testostérone chez le fœtus sont également prises en considération dans le cadre de l'analyse de la relation structure-activité (Section 5.2). La diminution de la production de testostérone dans les cellules de Leydig du fœtus est essentielle au développement subséquent de malformations du tractus reproducteur chez les rats ayant été exposés à certains phtalates au moment de la gestation. La diminution de la production de testostérone au cours du développement du système reproducteur masculin entraîne des effets androgéno-dépendants indésirables qui comprennent le non-développement du canal de Wolff dans l'épididyme (Mylchreest *et al.*, 2002; Barlow et Foster, 2003b); le développement anormal de la prostate et des testicules; la diminution du poids des testicules; l'hypospadias, le cryptorchidisme, la rétention des mamelons et une diminution de la quantité de spermatozoïdes à l'âge adulte (Makris *et al.*, 2013; NAS 2008). La DAG chez les jeunes rats mâles est considérée comme un important biomarqueur des niveaux de testostérone pendant le développement. Dans le cadre du processus normal de développement, la testostérone sécrétée par les testicules fœtaux agit afin d'accroître la DAG chez les mâles par rapport à celle chez les femelles (de façon indirecte par l'action d'un androgène dérivé de la testostérone : la dihydrotestostérone [DHT]). La diminution des niveaux de testostérone perturbe les niveaux de DHT en réduisant la quantité de DHT qui peut être produite à partir de testostérone par 5 α -réductase. La DHT est nécessaire à la croissance du périnée afin d'assurer la normalité de la DAG chez le mâle. Par

conséquent, les fœtus de rats ayant été exposés à des substances qui réduisent la synthèse testiculaire de la testostérone au cours du développement présentent une DAG plus courte à la naissance (NAS, 2008). La DAG chez les jeunes rats mâles ayant été exposés à certains phtalates pendant la gestation est une caractéristique qui a fait l'objet d'études sérieuses. Ces données sont accessibles pour de nombreux phtalates d'intérêt et il a été démontré que le degré de diminution de la DAG observée chez les rats mâles ayant subi une exposition prénatale à des phtalates est prédictif de malformations subséquentes du tractus reproducteur à l'âge adulte (Barlow *et al.*, 2004; Hotchkiss *et al.*, 2004). La diminution de la DAG à la naissance constitue par conséquent un effet observable du mode d'action en ce qui a trait à la toxicité engendrée par les phtalates sur le développement de l'appareil reproducteur masculin; cette distance est donc utilisée, dans le cadre de l'analyse de la relation structure-activité (Section 5.3).

Après l'exposition pendant la période de gestation, le niveau de testostérone dans les testicules peut retourner à la normale une fois que les métabolites des phtalates ont été éliminés de la circulation (Thompson *et al.*, 2004). Cela dit, les malformations ayant été causées par une exposition au cours de la période de développement clé peuvent persister à l'âge adulte (Barlow *et al.*, 2004; Barlow et Foster, 2003b).

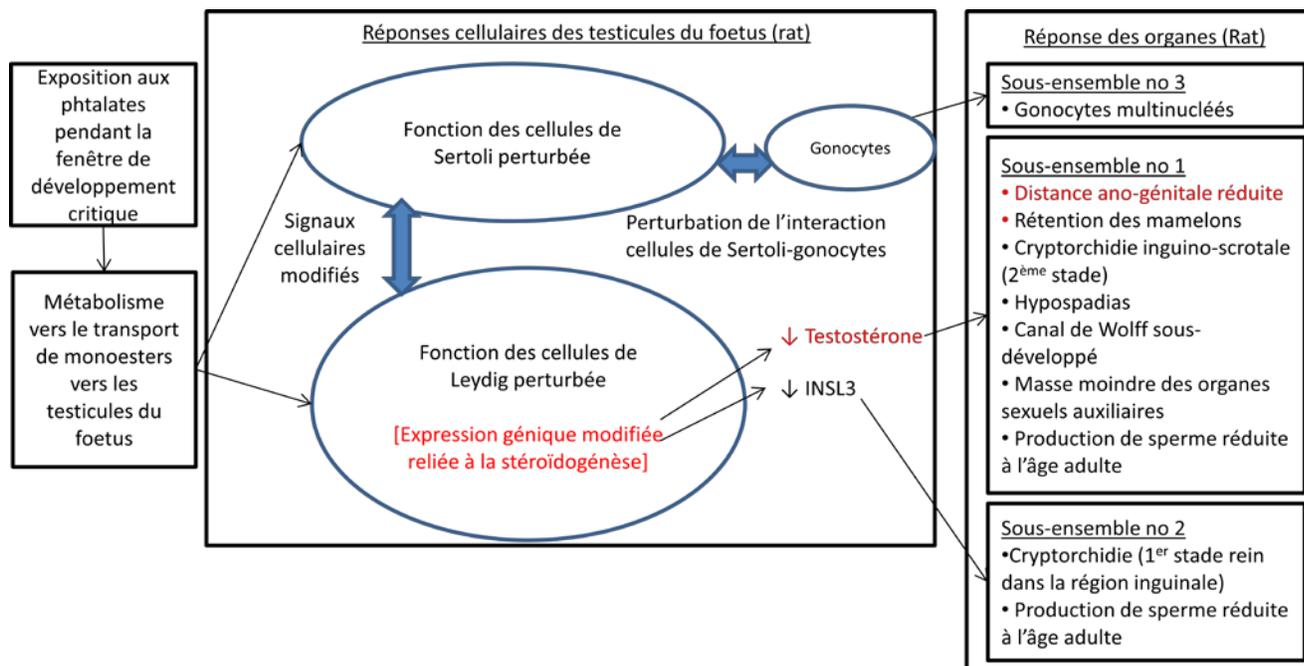


Figure 3-1 : Représentation des cibles cellulaires liées au « syndrome des phtalates » ainsi que les changements connexes dans l'expression génétique et les réponses hormonales et organiques subséquentes

Les événements importants soulignés en rouge forment la base de l'analyse de la relation structure-activité à la section 5 (en tenant compte de NAS, 2008; Sharpe, 2001; Martino-Andrade et Chahoud, 2010; Foster, 2005).

4. Disponibilité des études concernant les effets sur le développement de l'appareil reproducteur masculin des différents phtalates d'intérêt

Une recherche documentaire ciblée portant sur les effets liés au syndrome des phtalates chez le fœtus de rat a été effectuée au titre de l'approche catégorique sur les 28 phtalates d'intérêt. Dans le cadre du présent document, on a porté un intérêt particulier à un sous-ensemble d'effets liés au syndrome des phtalates et concernant l'insuffisance androgénique (diminution de la production testiculaire de testostérone du fœtus) pendant le développement, comme décrit à la section 3. Par conséquent, on a recueilli des études sur la toxicité pour le développement et la reproduction multigénérationnelle qui examinent les effets associés à l'insuffisance androgénique pendant le développement des fœtus de rats mâles. Dans le cadre de ces études, les rates gravides se sont vues administrer certains phtalates par voie orale pendant la période sensible du développement des mâles. L'insuffisance androgénique pendant la période de développement était généralement évaluée par l'intermédiaire d'un examen des indicateurs de résultat apicaux associés aux caractéristiques de féminisation (réduction de la DAG, rétention des mamelons), aux malformations du tractus reproducteur (le cryptorchidisme, le hypospadias, les anomalies aux testicules, etc.) et aux paramètres de fécondité fonctionnels à l'âge adulte (quantité, motilité, morphologie, viabilité des spermatozoïdes, etc.) chez la progéniture mâle des rats. Les études recueillies comprenaient également des études *in vivo* dans le cadre desquelles certains phtalates ont été étudiés quant à leur potentiel de modifier l'expression génétique (mRNA) liée à la stéroïdogénèse, et des études dans le cadre desquelles certains phtalates ont fait l'objet d'essais portant sur leur capacité de modifier la production testiculaire de testostérone fœtale chez le rat (*ex vivo*). Ces études ont été considérées comme des événements importants dans le cadre du mode d'action de l'insuffisance androgénique engendrée par les phtalates pendant le développement de l'appareil reproducteur masculin (Figure 3-1, Section3) et ont par la suite été utilisées dans l'élaboration d'une analyse de la relation structure-activité à la section 5.

Pour chacun des 28 phtalates, la disponibilité des données relatives aux essais sur l'expression génétique, aux essais sur la production testiculaire de testostérone et aux études de toxicité qui portent sur les indicateurs de résultat androgéno-dépendants chez le fœtus de rat est présentée au tableau 4-1. Parmi les 28 phtalates d'intérêt, on compte 11 substances pour lesquelles aucune étude pertinente n'a pu être trouvée,

p. ex. aucune étude sur la toxicité pour le développement et sur la reproduction multigénérationnelle qui examine les effets associés à l'insuffisance androgénique pendant le développement des fœtus de rats n'a été trouvée dans les documents. Puisqu'il s'agit d'une considération clé pour la caractérisation des effets sur la santé de l'ensemble des 28 phtalates et que cet élément pourrait être pris en compte dans le cadre d'une ERC, une approche permettant de combler les lacunes en matière de données est nécessaire (comme discuté aux sections 6 et 7).

Tableau 4-1 : Disponibilité des données sur l'expression génétique dans les testicules fœtaux de rats et la production de testostérone, et études observant les effets androgéno-dépendants des phtalates d'intérêt chez la progéniture mâle des rats

Phtalates	Expression génétique liée aux stéroïdogenèses	Production testiculaire de testostérone (<i>ex vivo</i>)	Étude sur le développement avec dosage pendant la période de développement critique	Étude sur la reproduction avec dosage pendant la période de développement critique
DMP†	√	X	√	X
DEP^	√	√	√	√
DPrP^	X	X	√	X
DIBP†	√	√	√	X
CHIBP†	X	X	X	X
BCHP†	X	X	X	X
DBP^	√	√	√	√
BBP^	√	√	√	√
DCHP†	X	X	√	√
DMCP†	X	X	X	X
DIHepP†	√	√	√	√
DIOP^	X	√	√	X
BIOP†	X	X	X	X
DEHP^	√	√	√	√
DnHP^	√	√	√	X
79P^	X	X	X	X
DINP-1/2†^	√	√	√	√
B79P†	X	X	√	X
610P^	X	X	X	X
DIDP†	√	√	√	√
DnOP^	X	X	√	X
DUP†	X	X	√	X
D911P^	X	X	X	√
D911P -2^	X	X	X	X
DIUP^	X	X	X	X
DTDP^	X	X	√	X

Phtalates	Expression génétique liée aux stéroïdogènes	Production testiculaire de testostérone (<i>ex vivo</i>)	Étude sur le développement avec dosage pendant la période de développement critique	Étude sur la reproduction avec dosage pendant la période de développement critique
B84P†	X	X	X	X
DBzP†	X	X	X	X

† Substances qui font partie du Groupe de substances des phtalates (gouvernement du Canada, 2012);

^ Phtalates additionnels envisagés pour orienter l'évaluation du risque et pris en considération en vue d'une éventuelle évaluation des risques cumulatifs;

√ - Données disponibles; X – Aucune donnée trouvée.

5. Analyse de la relation structure-activité associée au mode d'action de l'insuffisance androgénique en ce qui a trait à la toxicité engendrée par les phtalates sur l'appareil reproducteur masculin

Les 10 phtalates énoncés à la section précédente, pour lesquels on ne dispose d'aucun renseignement pertinent concernant les effets sur la santé, sont considérés comme présentant des lacunes en matière de données en ce qui a trait aux effets associés à l'insuffisance androgénique pendant le développement, ce qui constitue une considération majeure en vue de la caractérisation des effets sur la santé des phtalates d'intérêt. L'approche visant à combler les lacunes en matière de données relativement aux phtalates pour lesquels on ne dispose pas de renseignements pertinents sur les effets pour la santé comprend deux étapes : (1) on utilise les données disponibles provenant d'autres phtalates afin d'élaborer une analyse de la relation structure-activité concernant la nature du groupe d'esters phtaliques par rapport à l'incorporation de l'insuffisance androgénique pendant le développement; (2) on utilise l'analyse de la relation structure-activité pour former des sous-catégories de phtalates (présentées à la section 6). Les sous-catégories seront ultérieurement utilisées pour combler les lacunes de données par l'intermédiaire d'une lecture croisée des phtalates peu documentés relativement à l'insuffisance androgénique pendant le développement (présenté à la section 7).

L'analyse de la relation structure-activité (Section 5.4) était fondée sur l'examen visant à déterminer si les phtalates d'intérêt ont causé des changements par rapport aux événements importants associés au mécanisme d'action des effets sur le développement de l'appareil reproducteur masculin.

Les changements qu'ont connus les événements importants qui ont été examinés sont les suivants :

- Effets sur l'expression génétique liée à la voie de biosynthèse des stéroïdes dans les testicules fœtaux de rat;
- Effets sur la production de testostérone dans les testicules fœtaux chez le rat;
- Diminution de la DAG après une exposition en période de gestation.

La DAG a été choisie dans le cadre de l'analyse de la relation structure-activité puisqu'elle constitue un biomarqueur de l'action de la testostérone pendant la période de développement critique de la progéniture mâle des rats. Le degré de diminution de la DAG observée chez les rats mâles à la suite d'une exposition prénatale à des esters phtaliques était également prédictif de malformations du tractus reproducteur à l'âge adulte (Barlow *et al.*, 2004; Hotchkiss *et al.*, 2004). De plus, la DAG est un indicateur de résultat bien connu en ce qui a trait aux phtalates d'intérêt de longueurs de carbone et de types de chaînes variés.

5.1 Effets sur l'expression génétique liée à la voie de biosynthèse des stéroïdes dans les testicules fœtaux de rat

Sélection d'études et sélection de gènes

Pour orienter l'approche, un rapport résumant les travaux de recherche génomique ayant été publiés dans des documents scientifiques examinés par les pairs de 2000 à janvier 2013 et concernant les phtalates d'intérêt a été préparé (Intrinsik, 2013). Ce rapport résume les données qui sont accessibles au public par rapport aux études *in vivo* et *in vitro* qui portent sur les effets qu'ont les phtalates d'intérêt sur la santé et qui utilisent la génomique comme outil pour évaluer les effets. Cent huit (108) études *in vivo* et cinquante-sept (57) études *in vitro* ont été trouvées. On a trouvé plusieurs études sur les microréseaux, mais la plupart d'entre elles utilisaient la réaction en chaîne de la polymérase en temps réel comme méthode de mesure.

Quatre (4) études ont été choisies pour l'analyse de la relation structure-activité de façon à couvrir 9 des 28 phtalates d'intérêt. Parmi les phtalates pris en considération dans le cadre de cette étude, le nombre de carbones que contient la chaîne alkyle la plus longue varie de 2 à 8. En ce qui a trait aux autres phtalates d'intérêt, on ne dispose d'aucune donnée par rapport aux changements d'expression génétique pertinents dans les testicules. Les études liées à l'analyse de la relation structure-activité ont été choisies en fonction des critères suivants : 1) les études *in utero* réalisées sur des rats comportaient au moins trois répétitions de l'épreuve biologiques ([dams]) par dose; 2) l'exposition de la mère a eu lieu pendant la période de développement critique (entre le 15^e et le 17^e jour de gestation [JG] au moins); et 3) les auteurs ont analysé au moment

opportun les tissus appropriés (testicules fœtaux de rat le 18^e ou le 19^e JG), de même que l'expression des gènes pertinents sur le plan biologique et liés au mécanisme sur la diminution de la synthèse des androgènes. Les gènes choisis pour l'analyse de la relation structure-activité sont un récepteur éboueur SR-B1, des protéines de régulation aiguë d'activité stéroïdogène (StAR), un enzyme de clivage de la chaîne latérale (Cyp11A) des cytochromes P450, un bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase et un gène Cyp17A1 des cytochromes P450 étant donné que ces protéines sont associées à la voie de biosynthèse des stéroïdes des testicules. Comme illustré à la figure 5-1, il est plausible d'un point de vue biologique de considérer que la diminution de l'expression génétique pourrait être liée à la modification de la production testiculaire de testostérone (Hannas *et al.* 2012), compte tenu des fonctions respectives de ces protéines. Spécifiquement, la protéine SR-B1 facilite l'absorption du cholestérol dans les cellules stéroïdogéniques. Le StAR transporte le cholestérol dans les métabolismes des mitochondries, ce qui constitue l'étape de limitation du taux de stéroïdogénèse gonadal (Petrescu *et al.* 2001). Le Cyp11A s'accroche alors à la chaîne latérale de cholestérol (la première étape enzymatique de la voie stéroïdogène). La protéine 3 β HSD convertit la pregnénolone en progestérone, lequel est par la suite converti en androstènedione au moyen de Cyp17a1 avant sa conversation par une autre enzyme. La diminution de la synthèse de la testostérone pendant la période critique du développement androgéno-dépendant de l'organe reproducteur masculin est une étape clé du mécanisme d'action de la toxicité des phtalates pour l'organe reproducteur masculin.

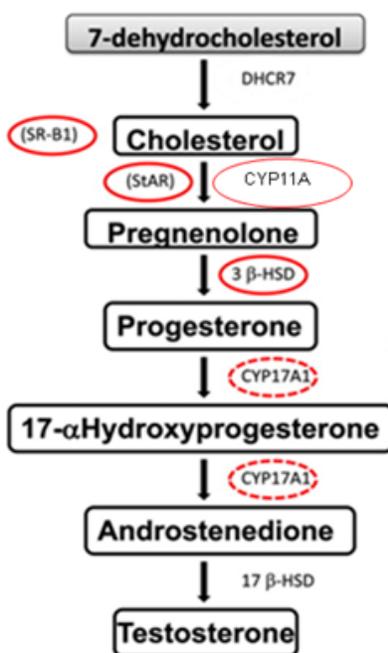


Figure 5-1 : Voie de biosynthèse des stéroïdes des testicules

Les enzymes liées à la stéroïdogénèse et les protéines de transport (spécifiées dans les parenthèses) qui sont touchées par l'exposition aux phtalates *in utero* sont encerclées. Les lignes de tirets autour de CYP17A1 indiquent que cette enzyme agit en plusieurs étapes. (Adapté de Hannas *et al.* 2012)

Détails de l'étude et interprétation du potentiel comparatif entre les phtalates

Les détails (p. ex. souche, voie, niveaux de dose et durée du dosage) et les résultats de l'étude (valeurs LOEL et ED50) par rapport aux changements d'expression génétiques des gènes utilisés dans l'analyse de la relation structure-activité des phtalates sont présentés au tableau 5-1.

Liu *et al.* (2005) ont examiné l'expression génétique globale dans les testicules fœtaux de rats ayant été exposés *in utero* au phtalate de dibutyle (DBP), au phtalate de benzyle et de butyle (BBP) et à d'autres phtalates. Des rates SD gravides en groupes témoins ou en groupes exposés aux phtalates ont été traitées par gavage quotidien au cours des JG 12 à 19 au moyen d'une seule dose de 500 mg/kg/jour. Les testicules ont été isolés au JG 19 et des changements globaux d'expression génétique ont été relevés au moyen d'une analyse de micro-échantillons. La voie des gènes examinée par microréseau comprenait le transport du cholestérol et la stéroïdogénèse pour les gènes visés par l'analyse de la relation structure-activité. Les auteurs indiquent qu'aucun changement important dans l'expression génétique n'a été relevé par rapport aux doses d'essai de DMP ou de DEP. L'expression génétique des gènes choisis a été examinée de façon plus approfondie dans le cadre de la RT-PCR en temps réel (les résultats ne comprenaient pas les gènes choisis pour l'analyse de la relation structure-activité). Cette étude examinait également d'autres phtalates, y compris le DBP et le BBP, qui affichaient une diminution de l'expression génétique liée au transport du cholestérol et à la stéroïdogénèse; on disposait toutefois d'études plus récentes concernant ces phtalates dans le cadre desquelles plus d'une seule dose avait été administrée et qui étaient considérées comme plus pertinentes pour l'analyse de la relation structure-activité.

Hannas *et al.* (2011, 2012) ont examiné les changements à l'expression génétique au sein de la voie de biosynthèse des stéroïdes, y compris ceux ayant été jugés pertinents pour l'analyse de la relation structure-activité. Les rates SD gravides en groupes témoins ou en groupes exposés aux phtalates se sont vu administrer par gavage quotidien au cours des JG 14 à 18 les phtalates DIBP, DnHP, DEHP, DnHepP, DINP ou DIDP dans un éventail de doses (voir le tableau 5-1 pour les doses choisies). Les testicules ont été isolés au JG 18 et des changements d'expression génétique ont été relevés au moyen d'un RT-PCR. DIBP, DnHP, DEHP, DnHepP et DINP ont tous réduit

l'expression des gènes pertinents au sein de la voie de biosynthèse des stéroïdes de façon proportionnelle à la dose, alors que DIDP n'a eu aucun effet jusqu'à concurrence de la dose d'essai la plus élevée (1 500 mg/kg/jour). Le classement des phtalates par ordre de potentiel en commençant par le plus fort en ce qui a trait à la réduction de l'expression génétique dans le cadre de cette étude en particulier s'est révélé être le suivant : DnHP > DIBP > DEHP ≈ DnHepP > DINP (voir le tableau 5-1).

Lehmann *et al.* (2004) et Saillenfait *et al.* (2013a) ont réalisé une analyse de l'expression génétique similaire, quoiqu'effectuée à des doses inférieures, pour la voie de biosynthèse des stéroïdes de DBP et de DnHP, respectivement. Les rates gravides Sprague-Dowley -en groupes témoins ou en groupes exposés au phtalate se sont vu administrer par gavage quotidien au cours des JG 12 à 19 les phtalates DBP ou DnHP dans un éventail de doses (voir les tableaux 5-1 et 5-2 pour les doses choisies). Dans le cadre des deux études, les testicules ont été isolés au JG 19 et l'expression génétique a été relevée au moyen d'un RT-PCR. En comparant les deux études, la DBP s'est révélé être le phtalate présentant le plus fort potentiel en matière d'introduction de changements à l'expression génétique et on a observé des changements statistiquement significatifs par rapport au groupe témoin à partir de 1 mg/kg/jour pour SR-B1, alors que la réduction de l'expression de DnHP pour le même gène a commencé à partir de 20 mg/kg/pc. Les deux phtalates réduisaient l'expression de StAR à partir de 50 mg/kg/jour.

En fonction des résultats de l'ensemble des quatre études, le classement des phtalates par ordre de potentiel en commençant par le plus fort en ce qui a trait à la réduction de l'expression génétique de biosynthèse des stéroïdes est le suivant : DBP > DnHP > DIBP > DEHP ≈ DnHepP > DINP.

Tableau 5-1 : Études choisies pour l'analyse de la relation structure-activité des phtalates en ce qui a trait à l'expression génétique liée au transport du cholestérol au sein de la voie de biosynthèse des stéroïdes dans les testicules fœtaux de rat

Phtalates	Souche et espèce : Doses [mg/kg/jour] (Voie) Durée {Ablation des testicules aux fins d'analyse}	[Gènes mesurés] Dose minimale avec effet observé ([min p < 0,05]) / Dose entraînant un effet de 50 % (ED50) pour la diminution de l'expression (mg/kg/jour)*	Référence (méthode)
DMP	Rats SD : 500 (Gavage) : JG 12 à 19 {JG 19}	[SR-B1] : NE [StAR] : NE	Liu <i>et al.</i> , 2005 (microréseau)
DEP	Rats SD : 500 (Gavage) : JG 12 à 19 {JG 19}	[SR-B1] : NE [StAR] : NE	Liu <i>et al.</i> , 2005 (microréseau)
DIBP	Rats SD : 0, 100, 300, 600, 900 (Gavage) : JG 14 à 18 {JG 18}	[SR-B1] : 300 / 302 [StAR] : 300 / 295	Hannas <i>et al.</i> 2011 Hannas <i>et al.</i> , 2012 (RT-PCR)
DBP	Rats SD : 0; 0,1; 1; 10; 50; 100; 500 (Gavage) : JG 12 à 19 {JG 19}	[SR-B1] : 1 / - [StAR] : 50 / -	

Phtalates	Souche et espèce : Doses [mg/kg/jour] (Voie) Durée {Ablation des testicules aux fins d'analyse}	[Gènes mesurés] Dose minimale avec effet observé ([min p < 0,05]) / Dose entraînant un effet de 50 % (ED50) pour la diminution de l'expression (mg/kg/jour)*	Référence (méthode)
DnHP	Rats SD : 0; 100; 300; 600; 900 (Gavage) : JG 14 à 18 {JG 18}	[SR-B1] : 100 / 86 [StAR] : 100 / 54	Hannas <i>et al.</i> , 2012 (RT-PCR)
DEHP	Rats SD : 0; 100; 300; 500; 625; 750; 875 (Gavage) : JG 14 à 18 {JG 18}	[SR-B1] : NM [StAR] : 500 / 443	Hannas <i>et al.</i> , 2011 (RT-PCR)
DnHepP[^]	Rats SD : 0; 100; 300; 600; 900 (Gavage) : JG 14 à 18 {JG 18}	[SR-B1] : 300 / 372 [StAR] : 600 / 360	Hannas <i>et al.</i> , 2012 (RT-PCR)
DINP-1/2	Rats SD : 0; 500; 750; 1 000; 1 500 (Gavage) : JG 14 à 18 {JG18}	[SR-B1] : 500 / 602 [StAR] : 500 / 597	Hannas <i>et al.</i> , 2011 Hannas <i>et al.</i> , 2012 (RT-PCR)

Phtalates	Souche et espèce : Doses [mg/kg/jour] (Voie) Durée {Ablation des testicules aux fins d'analyse}	[Gènes mesurés] Dose minimale avec effet observé ([min p < 0,05]) / Dose entraînant un effet de 50 % (ED50) pour la diminution de l'expression (mg/kg/jour)*	Référence (méthode)
DIDP	Rats SD : 0; 500; 750; 1 000; 1 500 (Gavage) : JG 14 à 18 {JG 18}	[SR-B1] : NE [StAR] : NE	Hannas <i>et al.</i> , 2012 (RT-PCR)

^ Le phtalate de di-n-octyle n'est pas un phtalate d'intérêt, mais a tout de même été pris en considération dans le cadre de l'analyse de la relation structure-activité.

* [NE] est présenté lorsqu'aucun effet n'est observé aux doses d'essai les plus élevées; [NM] est présenté lorsque le gène n'a pas été mesuré.

– est présenté lorsque ED50 n'est pas calculé par les auteurs de l'étude.

Tableau 5-2 : Études choisies pour l'analyse de la relation structure-activité des phtalates en ce qui a trait à l'expression génétique liée à la stéroïdogénèse au sein de la voie sur la biosynthèse des stéroïdes dans les testicules fœtaux de rat

Phtalates	Souche et espèce : Doses [mg/kg/jour] (Voie) Durée {Ablation des testicules aux fins d'analyse}	[Mesure des gènes liée aux stéroïdogènes] : Dose minimale avec effet observé ([min p < 0,05]) / Dose entraînant un effet de 50 % (ED50) pour la diminution de l'expression (mg/kg/jour)*	Référence (méthode)
DMP	Rats SD : 500 (Gavage) : JG 12 à 19 {JG 19}	[Cyp11a] : NE [3bHSD] : NE [Cyp17a1] : NE	Liu <i>et al.</i> , 2005 (microréseau)
DEP	Rats SD : 500 (Gavage) : JG 12 à 19 {JG 19}	[Cyp11a] : NE [3bHSD] : NE [Cyp17a1] : NE	Liu <i>et al.</i> , 2005 (microréseau)
DIBP	Rats SD : 0; 100; 300; 600; 900 (Gavage) : JG 14 à 18 {JG 18}	[Cyp11a] : 300 / 339 [3bHSD] : 300 / 538 [Cyp17a1] : 300 / 325	Hannas <i>et al.</i> , 2011 Hannas <i>et al.</i> , 2012 (RT-PCR)

Phtalates	Souche et espèce : Doses [mg/kg/jour] (Voie) Durée {Ablation des testicules aux fins d'analyse}	[Mesure des gènes liée aux stéroïdogènes] : Dose minimale avec effet observé ([min p < 0,05]) / Dose entraînant un effet de 50 % (ED50) pour la diminution de l'expression (mg/kg/jour)*	Référence (méthode)
DBP	Rats SD : 0; 0,1; 1; 10; 50; 100; 500 (Gavage) : JG 12 à 19 {JG 19}	[Cyp11a] : 50 / - [3bHSD] : 0,1 / - [Cyp17a1] : 500/ -	
DnHP	Rats SD : 0; 100; 300; 600; 900 (Gavage) : JG 14 à 18 {JG 18}	[Cyp11a] : 300 / 267 [3bHSD] : 100 / 185 [Cyp17a1] : 100 / 119	Hannas <i>et al.</i> , 2012 (RT-PCR)

Phtalates	Souche et espèce : Doses [mg/kg/jour] (Voie) Durée {Ablation des testicules aux fins d'analyse}	[Mesure des gènes liée aux stéroïdogènes] : Dose minimale avec effet observé ([min p < 0,05]) / Dose entraînant un effet de 50 % (ED50) pour la diminution de l'expression (mg/kg/jour)*	Référence (méthode)
DEHP	Rats SD : 0; 100; 300; 500; 625; 750; 875 (Gavage) : JG 14 à 18 {JG 18}	[Cyp11a] : 500 / 574 [3bHSD] : NM [Cyp17a1] : NM	Hannas <i>et al.</i> , 2011 (RT-PCR)
DnHepP[^]	Rats SD : 0; 100; 300; 600; 900 (Gavage) : JG 14 à 18 {JG 18}	[Cyp11a] : 600 / 488 [3bHSD] : 600 / 656 [Cyp17a1] : 600 / 406	Hannas <i>et al.</i> 2012 (RT-PCR)
DINP-1/2	Rats SD : 0; 500; 750; 1000; 1500 (Gavage) : JG 14 à 18 {JG 18}	[Cyp11a] : 500 / 1148 [3bHSD] : 500 / 963 [Cyp17a1] : 500 / 797	Hannas <i>et al.</i> , 2011 Hannas <i>et al.</i> , 2012 (RT-PCR)
DIDP	Rats SD : 0; 500; 750; 1 000; 1 500 (Gavage) : JG 14 à 18 {JG 18}	[Cyp11a] : NE [3bHSD] : NE [Cyp17a1] : NE	Hannas <i>et al.</i> , 2012 (RT-PCR)

[^] Le phtalate de di-n-octyle n'est pas un phtalate d'intérêt, mais a tout de même été pris en considération dans le cadre de l'analyse de la relation structure-activité.

* [NE] est présenté lorsqu'aucun effet n'est observé aux doses d'essai les plus élevées; [NM] est présenté lorsque le gène n'a pas été mesuré.

– est présenté lorsque ED50 n'est pas calculé par les auteurs de l'étude.

5.2 Effets sur la production testiculaire de testostérone fœtale chez le rat

Sélection d'études

La diminution de la production testiculaire de testostérone chez le fœtus pendant la période de développement du mâle a été proposée comme élément essentiel du mode d'action en ce qui a trait à la toxicité engendrée par les phtalates sur le développement de l'appareil reproducteur masculin (voir la section 5.0). Des études ont été recueillies relativement aux phtalates d'intérêt dans le cadre desquelles des rates gravides se sont vu administrer des phtalates par gavage au cours de leur fenêtre de développement critique et pour lesquelles les testicules fœtaux ont été recueillis en vue des essais sur la production testiculaire de testostérone *ex vivo*. Généralement dans le cadre de ces études, les testicules fœtaux de rats sont recueillis le JG18 ou 19 et mises en incubation dans un milieu (*ex vivo*) pour une période de deux à trois heures. La testostérone est alors mesurée dans le milieu par radio-immunoessai (RIA) ou par écoulement turbulent chromatographie en phase liquide jumelée à la spectrométrie de masse en tandem. On reconnaît qu'il peut y avoir des différences de sensibilité entre les diverses méthodes utilisées pour mesurer la testostérone, ce qui pourrait avoir une incidence sur la comparaison du potentiel des phtalates entre ces études. Les deux types d'étude sont présentés ci-dessous; toutefois, en ce qui a trait à l'interprétation du potentiel et à l'analyse de la relation structure-activité (Section 5.4), seules les études utilisant la radio-immunoessai (RIA) ont été prises en considération. La RIA a été choisie au détriment de la spectrométrie de masse en tandem étant donné que l'on a mis à l'essai un plus grand nombre de phtalates au moyen de cette méthode et qu'elle soutient, par conséquent, une analyse de la relation structure-activité plus solide.

Trois études ont été choisies dans le cadre de l'analyse de la relation structure-activité afin de couvrir 10 des phtalates d'intérêt pour lesquelles le nombre de carbones que contient la chaîne alkyle la plus longue varie de 2 à 8. Les autres phtalates d'intérêt ne sont associés à aucune donnée sur la production testiculaire *ex vivo* de testostérone. Afin d'élaborer une relation structure-activité basée sur des études similaires; les phtalates choisis pour l'analyse de la relation structure-activité doivent respecter les critères suivants : 1) les études *in utero* réalisées sur des rats doivent comporter au moins trois répétitions de l'épreuve biologique ([dams]) par dose; 2) l'exposition de la mère doit avoir eu lieu pendant la période de développement critique (entre le 15^e et le 17^e JG au moins) et les testicules doivent avoir été isolés entre les JG 18 et 19; et 3) les testicules de la progéniture mâle des rats doivent avoir été mis en incubation de 2 à 3 heures et la testostérone doit avoir été évaluée dans le milieu d'incubation.

Détails de l'étude et interprétation du potentiel comparatif entre les phtalates

Les détails (p. ex. souche, voie, niveaux de dose et durée du dosage) et les résultats (valeurs LOEL et ED50) de la production testiculaire *ex vivo* de testostérone fœtale que l'on a utilisée dans le cadre de l'analyse de la relation structure-activité des phtalates sont présentés au tableau 5-3.

Howdeshell *et al.* (2008) a administré par gavage aux rates gravites Sprague–Dawley les phtalates DEP, DIBP, DBP, BBP et DEHP les JG 8 à 18 à des doses de 0, 100, 300, 600 ou 900 mg/kg/jour. Les testicules des petits mâles ont été retirés le JG 18 et mis en incubation pendant trois heures. La production testiculaire de testostérone fœtale *ex vivo* a été mesurée au moyen du milieu d'incubation et par radio-immunoessai (RIA). Pour chacun des doses testées, DEP n'a pas réduit la production testiculaire de testostérone chez le fœtus par rapport à celle observée chez les groupes témoins. DIBP, DBP, BBP et DEHP ont considérablement réduit la production testiculaire de testostérone chez le fœtus par rapport à celle observée chez les groupes témoins à partir de 300 mg/kg/jour et l'ampleur de ce changement augmentait en fonction de la dose. Afin de comparer le potentiel de diminution de la production testiculaire de testostérone chez le fœtus, les auteurs ont utilisé une analyse de régression logistique permettant de déterminer les valeurs de ED50. Les valeurs de ED50 ayant été obtenues pour DIBP, DBP, BBP et DEHP étaient respectivement 466, 399, 464 et 383 mg/kg/jour. Par conséquent, le classement des phtalates par ordre de potentiel en commençant par le plus fort en ce qui a trait à la réduction de la production testiculaire de testostérone (*ex vivo*) chez le fœtus dans le cadre de la présente étude s'est révélé être le suivant : DEHP > DBP > BBP ≈ DIBP.

Dans le cadre d'expériences menées de façon similaire, Hannas *et al.* (2011, 2012) a administré par gavage quotidien à des rates gravides Sprague-Dowley en groupe témoin ou en groupe exposé aux phtalates, les phtalates DIBP, DnHP, DEHP, DIHepP, DnHepP, DINP ou DIDP dans un éventail de doses (voir le tableau 5-2 pour les doses choisies pour chacun des phtalates) au cours des JG 14 à 18. DIDP n'a pas réduit la production testiculaire de testostérone chez le fœtus par rapport à celle observée chez les groupes témoins pour chacun des doses testées (jusqu'à concurrence de 1 500 mg/kg/jour). DnHP a réduit la production testiculaire de testostérone chez le fœtus par rapport à celle observée chez les groupes témoins à partir de 100 mg/kg/jour (plus faible dose d'essai) et l'ampleur de ce changement augmentait en fonction de la dose. DIHepP et DEHP ont réduit la production testiculaire de testostérone chez le fœtus par rapport à celle observée chez les groupes témoins à partir de 300 mg/kg/jour et l'ampleur de ce changement augmentait en fonction de la dose. DnHepP et DINP ont, respectivement, réduit la production testiculaire de testostérone chez le fœtus par rapport à celle observée chez les groupes témoins à partir de 600 et de 500 mg/kg/jour (plus faible dose d'essai pour le DINP). Comme dans le cadre de Howdeshell *et al.* (2008), on a utilisé l'analyse de régression pour déterminer les valeurs de ED50 afin de

comparer le potentiel de diminution de la production testiculaire de testostérone chez le fœtus. Les valeurs de ED50 que l'on a calculées pour DIBP, DnHP, DEHP, DIHepP, DnHepP, DINP étaient respectivement 305, 75, 383, 410, 444 et 852 mg/kg/jour. Par conséquent, le classement des phtalates par ordre de potentiel en commençant par le plus fort en ce qui a trait à la réduction de la production testiculaire de testostérone fœtale (*ex vivo*) dans le cadre de la présente étude était DnHP > DIBP > DEHP > DIHepP > DnHepP >> DINP.

D'après les résultats de Howdeshell *et al.* (2008) et Hannas *et al.* (2011, 2012), le classement des phtalates par ordre de potentiel en commençant par le plus fort en ce qui a trait à la réduction de production testiculaire de testostérone fœtale (*ex vivo*) est le suivant DnHP > DIBP > DEHP > DBP > DIHepP > DnHepP > BBP >> DINP.

Dans le cadre d'expériences distinctes, Saillenfait *et al.* (2013a, 2013b) a administré par gavage quotidien à des rates gravides Sprague-Dowley en groupe témoin ou en groupe exposé aux phtalates, les phtalates DIOP, DnHP ou DEHP dans un éventail de doses au cours des JG 12 à 19. Les testicules des petits mâles ont été retirés le JG 19 et mis en incubation pendant trois heures. La production testiculaire de testostérone *ex vivo* chez le fœtus a été mesurée au moyen du milieu d'incubation et par écoulement turbulent chromatographie en phase liquide jumelée à la spectrométrie de masse en tandem. DIOP, DnHP et DEHP ont considérablement réduit la production testiculaire de testostérone chez le fœtus par rapport à celle observée chez les groupes témoins à partir de 100, 20 et 50 mg/kg/jour respectivement (dose d'essai la plus faible pour DEHP) et l'ampleur de ce changement augmentait en fonction de la dose pour l'ensemble des trois phtalates. Les valeurs de ED50 n'ont été calculées que pour DIOP et DnHP et étaient de 145 et de 67 mg/kg/jour, respectivement. Selon ces résultats, DEHP et DnHP semblent avoir un plus grand potentiel que DIOP. Étant donné que les auteurs de l'étude n'ont dérivé aucune valeur de ED50 pour DEHP, le potentiel comparatif de DEHP à DnHP n'a pas pu être déterminé à partir de ces études.

Tableau 5-3 : Études choisies pour l'analyse de la relation structure-activité des phtalates en ce qui a trait à la production testiculaire de testostérone fœtale *ex vivo* après une exposition en période de gestation

Phtalates	Souche et espèce : Doses [mg/kg/jour] (Voie) : Durée {Ablation des testicules aux fins d'analyse}	Dose minimale avec effet observé ([min p < 0,05]) / Dose entraînant un effet de 50 % (ED50) pour la diminution de la production testiculaire de testostérone (<i>ex vivo</i>) (mg/kg/jour)*	Référence (méthode de mesure de la testostérone)

Phtalates	Souche et espèce : Doses [mg/kg/jour] (Voie) : Durée {Ablation des testicules aux fins d'analyse}	Dose minimale avec effet observé ([min p < 0,05]) / Dose entraînant un effet de 50 % (ED50) pour la diminution de la production testiculaire de testostérone (ex vivo) (mg/kg/jour)*	Référence (méthode de mesure de la testostérone)
DEP	Rats SD : 0; 100; 300; 600; 900 (Gavage) : JG 8 à 18 {JG 18}	[NE]	Howdeshell <i>et al.</i> , 2008 (RIA)
DIBP	Rats SD : 0; 100; 300; 600; 900 (Gavage) : JG 8 à 18 {JG 18}	300 / 305 (niveaux d'effet similaire pour Howdeshell <i>et al.</i> , 2008)	Hannas <i>et al.</i> 2011, 2012 (RIA)
DBP	Rats SD : 0; 100, 300, 600; 900 (Gavage) : JG 8 à 18 {JG 18}	300 / 399	Howdeshell <i>et al.</i> , 2008 (RIA)
BBP	Rats SD : 0; 100; 300; 600; 900 (Gavage) : JG 8 à 18 {JG 18}	300 / 464	Howdeshell <i>et al.</i> , 2008 (RIA)
DIHepP	Rats SD : 0; 100; 300; 600; 900 (Gavage) JG 14 à 18 {JG 18}	300 / 410	Hannas <i>et al.</i> , 2011 (RIA)
DnHP	Rats SD : 0; 100; 300; 600; 900 (Gavage) : JG 14 à 18 {JG 18}	100 [#] / 75 [#] Plus faible dose mise à l'essai.	Hannas <i>et al.</i> , 2012 (RIA)
DEHP	Rats SD : 0; 100; 300; 600; 900 (Gavage) : JG 8 à 18 {JG 18}	300 / 383 (niveaux d'effet similaire pour Hannas <i>et al.</i> , 2011)	Howdeshell <i>et al.</i> , 2008 (RIA)
DnHepP[^]	Rats SD : 0; 100; 300; 600; 900 (Gavage) : JG 14 à 18 {JG 18}	600 / 444	Hannas <i>et al.</i> , 2012 (RIA)

Phtalates	Souche et espèce : Doses [mg/kg/jour] (Voie) : Durée {Ablation des testicules aux fins d'analyse}	Dose minimale avec effet observé ([min p < 0,05]) / Dose entraînant un effet de 50 % (ED50) pour la diminution de la production testiculaire de testostérone (<i>ex vivo</i>) (mg/kg/jour)*	Référence (méthode de mesure de la testostérone)
DINP-1/2	Rats SD : 0; 500; 750; 1000; 1500 (Gavage) JG 14 à 18 {JG 18}	500 [#] / 852 [#] Plus faible dose mise à l'essai.	Hannas <i>et al.</i> , 2012 (RIA)
DIDP	Rats SD : 0; 500; 750; 1 000; 1 500 (Gavage) JG 14 à 18 {JG 18}	[NE]	Hannas <i>et al.</i> , 2012 (RIA)

^ Le phtalate de di-n-octyle n'est pas un phtalate d'intérêt, mais a tout de même été pris en considération dans le cadre de l'analyse de la relation structure-activité.

* [NE] est présenté lorsqu'aucun effet n'est observé aux doses d'essai les plus élevées; – est présenté lorsque ED50 n'a pas été calculé.

5.3 DAG utilisée comme indicateur de l'insuffisance androgénique pendant la période de développement critique de la progéniture mâle des rats

Sélection d'études

La DAG chez les rats mâles nouveau-nés est un biomarqueur de l'activité androgénique pendant le développement. Dans le cadre du processus normal de développement, la testostérone sécrétée par les testicules fœtaux agit afin d'accroître la DAG chez les mâles par rapport à celle chez les femelles (de façon indirecte par l'action de la dihydrotestostérone [DHT], un androgène dérivé de la testostérone). Les fœtus de rats exposés à ces substances, qui réduisent la synthèse de la testostérone dans les testicules au cours du développement, présentent une DAG plus courte à la naissance (NAS, 2008). Le degré de diminution de la DAG observée chez les rats mâles à qui l'on a administré certains esters phtaliques avant la naissance était prédictif de malformations subséquentes du tractus reproducteur à l'âge adulte (Barlow *et al.*, 2004; Hotchkiss *et al.*, 2004). Par conséquent, une DAG plus courte à la naissance est un effet observable lié au mode d'action des effets engendrés par les phtalates sur le développement de l'appareil reproducteur masculin (voir la section 3.0), de même qu'un paramètre utile pour orienter l'analyse de la relation structure-activité. Des études ont été recueillies dans les cas où les phtalates d'intérêt ont été administrés par voie orale à des rates gravides au cours de la période de développement critique du mâle (JG 15-17

au minimum) et où la DAG de la progéniture mâle des rats a été mesurée peu après la naissance (du JG 21 au JAN [jour après la naissance] 2). Environ 45 études *in vivo* ont été identifiées.

Quatorze études ont été choisies pour l'analyse de la relation structure-activité afin de couvrir 16 phtalates d'intérêt (en plus d'une substance additionnelle utile à l'analyse de la relation structure-activité – DnHepP) pour lesquelles le nombre de carbones que contient la plus longue chaîne alkyle varie de 1 à 12. En ce qui a trait aux autres phtalates d'intérêt, on ne dispose d'aucune donnée sur la mesure de la DAG. On reconnaît qu'il subsiste un certain degré d'incertitude quant à la réalisation d'une comparaison entre différentes études sur la DAG étant donné que les auteurs utilisent différentes méthodes de mesures et différentes mesures de correction du poids corporel. Pour l'analyse de la relation structure-activité, on a choisi des études répondant aux critères suivants : (1) lorsque de nombreuses études étaient disponibles, on choisissait celles utilisant un éventail de doses (par opposition à une dose unique) pour faciliter la comparaison dose-effet. Une préférence était également accordée aux études comportant des données qui conviennent au calcul de la dose repère et (2) lorsque l'on évaluait de nombreuses générations, seuls les résultats associés aux mâles de la génération F1 étaient pris en considération.

Afin de disposer d'une mesure appropriée pour comparer le potentiel des phtalates en matière de diminution de la DAG chez les petits rats d'une étude à l'autre, on calculait des doses repères lorsque nécessaire. L'analyse des doses repères a été effectuée au moyen du logiciel de l'EPA (EPA des É.-U. [BMDS] version 2,4). Les ensembles de données sur la DAG sont considérés comme des données continues (c.-à-d. disposant d'une mesure numérique exacte d'un effet biologique) et sont présentés en fonction de la moyenne et de l'écart-type. Le choix du modèle qui convient le mieux à chacun des ensembles de données sur la DAG était fondé sur les valeurs p de contrôle par défaut ($p > 0,1$) et la valeur du Critère d'information d'Aikake (AIC) le plus faible. Afin d'éviter les pentes ondulées ou infinies dans l'ajustement de la courbe, une puissance restreinte a été choisie pour la modélisation. En général, les modèles fonctionnaient au moyen du cadre de variance constante pour commencer par la supposition d'une variance d'homogénéité au sein des données. Le calcul de la dose repère nécessite le choix d'une réaction de référence (BMR). Le choix d'une valeur de BMR en vue du calcul de la dose repère qui sera utilisée dans le cadre de l'analyse du potentiel et de la relation structure-activité ne vise pas à établir un changement dans la DAG qui revêt une importante toxicologique, mais à établir une mesure commune pour la comparaison du potentiel entre les différentes études. Aux fins de l'analyse de la relation structure-activité, une déviation de 10 % de la moyenne de référence (BMR de 10 %) a été jugée convenable et repose sur les constatations de Barlow *et al.* (2004) selon lesquelles une diminution de 8 à 12 % de la DAG à la naissance chez les bébés rats ayant été

exposés à DBP pendant leur période de gestation était associée à une incidence de 50 % des lésions aux testicules et aux vésicules séminales, respectivement. Une limite de confiance plus basse est appliquée à la dose repère afin d'obtenir une dose (BMDL) qui garantit avec un haut niveau de confiance (95 %) que l'on ne dépasse pas la BMR à une dose donnée et que celle-ci dépend des données précises de l'étude. La BMDL est utilisée dans le cadre de l'analyse de la relation structure-activité.

Détails de l'étude et interprétation du potentiel comparatif entre les phtalates

Les détails (p. ex. souche, voie, niveaux de dose et durée du dosage) et les résultats de l'étude en matière de DAG sont présentés au tableau 5-4. Des résumés de ces études sont présentés à l'annexe E.

DMP, DEP, DnOP, DIDP, DUP et DTDP n'ont pas causé d'accroissement de la DAG chez la progéniture mâle des rats par rapport à celle observée chez les groupes témoins lorsque l'exposition avait lieu au cours de la gestation (Gray *et al.*, 2000; Saillenfait *et al.*, 2011b; Hushka *et al.*, 2001; Saillenfait *et al.*, 2013c).

DPrP, DIBP, DBP, BBP, DnHP, DCHP, DEHP, DIHepP, DnHepP, DINP et MBzP ont engendré une diminution considérable de la DAG chez la progéniture mâle des rats mâles par rapport à celle observée chez les groupes témoins lorsque l'exposition avait lieu au cours de la gestation (Saillenfait *et al.*, 2011a; Saillenfait, 2008; Mylchreest *et al.*, 1999; Tyl *et al.*, 2004; Saillenfait *et al.*, 2009a; Saillenfait *et al.*, 2009b; Gray *et al.*, 2009; McKee *et al.*, 2006; Saillenfait *et al.*, 2011b; Boberg *et al.*, 2011, Ema *et al.*, 2003).

Comme précédemment indiqué, afin de comparer le potentiel de ces différents phtalates en ce qui a trait à la diminution de la DAG chez les petits rats, des valeurs de -BMDL correspondant à une diminution de 10 % de la DAG par rapport aux groupes témoins ont été calculés. Les valeurs de BMDL_{10%} estimées pour DPrP, DIBP, DBP, BBP, DnHP, DCHP, DEHP, DIHepP, DnHepP et DINP étaient respectivement 1 180, 204, 208, 205, 98, 225, 161, 414, 887 et 909 mg/kg/jour. Par conséquent, le classement des phtalates par ordre de potentiel en commençant par le plus fort en ce qui a trait à la diminution de la DAG chez la progéniture mâle des rats ayant été exposée au moment de la gestation a été estimé ainsi DnHP > DEHP > DIBP ≈ BBP ≈ DBP ≈ DCHP > DIHepP > DnHepP > DINP > DPrP.

Tableau 5-4 : Études choisies pour l'analyse de la relation structure-activité des phtalates en ce qui a trait à la diminution de la DAG chez la progéniture mâle des rats

Phtalates	Souche et espèce : Doses maternelles [mg/kg/jour] (Voie) Durée {Jour de la mesure de la DAG}	Mesure de la DAG (moyenne ± SD)	Observations [Dose] : (moyenne ± SD) / (pourcentage de changement du groupe témoin)	Mesure de correction de la DAG	Réf.
DMP	Rats SD : 0; 750 (Gavage) : JG 14 au JAN 3 {JAN 2}	[NR]	[750] : NE	Poids corporel	Gray <i>et al.</i> , 2000
DEP	Rats SD : 0; 750 (Gavage) : JG 14 au JAN 3 {JAN 2}	[NR]	[750] : NE	Poids corporel	Gray <i>et al.</i> , 2000
DPrP	Rats SD : 0; 500; 1 000; 1 500 (Gavage) : JG 6 à 20 {JG 21}	1,67 ± 0,07	[500] : 1,65 ± 0,06 [1 000] : 1,56 ± 0,07* (6,59 %) [1 500] : 1,47 ± 0,08* (11,98 %) BMDL _{10%} : [1 180]	Racine cubique du poids corporel	Saillenfait <i>et al.</i> , 2011a
DIBP	Rats SD : 0; 125; 250; 500; 625 (Gavage) : JG 12 à 21 {JAN 1}	2,55 ± 0,17	[125] : 2,44 ± 0,15 [250] : 2,28 ± 0,30* (10,59 %) [500] : 2,02 ± 0,13** (20,78 %) [625] : 1,98 ± 0,16** (22,35 %) BMDL _{10%} : [204]	Poids corporel	Saillenfait <i>et al.</i> , 2008

Phtalates	Souche et espèce : Doses maternelles [mg/kg/jour] (Voie) Durée {Jour de la mesure de la DAG}	Mesure de la DAG (moyenne ± SD)	Observations [Dose] : (moyenne ± SD) / (pourcentage de changement du groupe témoin)	Mesure de correction de la DAG	Réf.
DBP	Rats SD : 0; 100; 250; 500 (Gavage) : JG 12 à 21 {JAN 1}	~3,0 [#]	[100] : ~2,9 ^c [250] : ~2,75 ^{c*} (9 %) [500] : ~2,25 ^{c*} (24 %) BMDL _{10%} : [208]	aucune Poids corporel non touché	Mylchree <i>et al.</i> , 1999
BBP	Rats SD : 0; 50; 250; 750 estimations [(Diète): 2-gen] [{F1- JAN 0}]	2,06 ± 0,03	[50] : 2,01 ± 0,04 [250] : 1,89 ± 0,02 ^{***} (8,25 %) [750] : 1,71 ± 0,03 ^{***} (16,99 %) BMDL _{10%} : [205] ^a	Poids corporel	Tyl <i>et al.</i> , 2004
DnHP	Rats SD : 0; 50; 125; 250; 500 (Gavage) : JG 12 à 21 {JAN 1}	1,32 ± 0,08	[50] : 1,30 ± 0,04 [125] : 1,21 ± 0,10* (8,33 %) [250] : 1,14 ± 0,07 ^{**} (13,64 %) [500] : 1,08 ± 0,08 ^{**} (18,18 %) BMDL _{10%} : [98] ^a	Racine cubique du poids corporel	Saillenfait <i>et al.</i> , 2009a
DCHP	Rats SD : 0; 250; 500; 750 (Gavage) : JG 6 à 20 {JG21}	1,66 ± 0,07	[250] : 1,52 ± 0,09 ^{**} (8,43 %) [500] : 1,47 ± 0,09 ^{**} (11,45 %) [750] : 1,43 ± 0,08 ^{**} (13,86 %) BMDL _{10%} : [225] ^a	Racine cubique du poids corporel	Saillenfait <i>et al.</i> , 2009b

Phtalates	Souche et espèce : Doses maternelles [mg/kg/jour] (Voie) Durée {Jour de la mesure de la DAG}	Mesure de la DAG (moyenne ± SD)	Observations [Dose] : (moyenne ± SD) / (pourcentage de changement du groupe témoin)	Mesure de correction de la DAG	Réf.
DEHP	Rats SD : 0; 11; 33; 100; 300 (Gavage) : JG 8 – JAN 17 {JAN 2}	3,25 ± 0,11	[11] : 3,21 ± 0,05 [33] : 3,17 ± 0,09 [100] : 3,17 ± 0,05 [300] : 2,74 ± 0,08** (14,64 %) BMDL _{10%} : [161] ^a	aucune	Gray <i>et al.</i> , 2009
DIHepP	Rats SD : 0; 64; 304; 532 [(Diète): 2-gen] {F1- JAN 1}	4,34 ± 0,34	[64] : 4,32 ± 0,36 [304] : 4,25 ± 0,47 [532] : 3,71 ± 0,41* (14,52 %) BMD ₁₀ : [414] ^a	Avec (illustré) et sans la racine cubique du poids corporel	McKee <i>et al.</i> , 2006
DnHepP^b	Rats SD : 0; 250; 500; 1 000 (Gavage) : JG 6 à 20 {JG 21}	1,64 ± 0,08	[250] : 1,61 ± 0,07 [500] : 1,59 ± 0,09 [1 000]: 1,48 ± 0,09** (10 %) BMDL _{10%} : [887] ^a	Racine cubique du poids corporel	Saillenfait <i>et al.</i> , 2011b
DINP	Rats JG : 0; 300; 600; 750; 900 (Gavage) : JG 14 à 18 {JAN 1}	11,60 ± 1,04	[300] : 11,43 ± 0,82 [600] : 11,31 ± 0,20 [750] : 11,29 ± 0,75 [900] : 11,01 ± 0,88* (5,09 %) BMDL _{10%} : [909] ^a	Racines cubiques du poids corporel	Boberg <i>et al.</i> , 2011
DBzP (MBzP)	Rats SD : 0; 167; 250; 375 (Wistar): JG 15 à 17 {JG 21}	2,4 ^c ± NR	[167] : 2,3 ^c ± NR [250] : 2,0 ^{*c} ± NR (17 %) [375] : 1,8 ^{*c} ± NR (25 %) BMDL _{10%} : Données non pertinentes	Racine cubique du poids corporel	Ema <i>et al.</i> , 2003

Phtalates	Souche et espèce : Doses maternelles [mg/kg/jour] (Voie) Durée {Jour de la mesure de la DAG}	Mesure de la DAG (moyenne ± SD)	Observations [Dose] : (moyenne ± SD) / (pourcentage de changement du groupe témoin)	Mesure de correction de la DAG	Réf.
DnOP	Rats SD : 0; 250; 500; 1 000 (Gavage) : JG 6 à 20 {JG 21}	1,61 ± 0,07	[250] : 1,61 ± 0,07 [500] : 1,58 ± 0,06 [1000] : 1,57 ± 0,07 [NE]	Racine cubique du poids corporel	Saillenfait <i>et al.</i> , 2011b
DIDP	Rats SD : 0; 13-15; 39-43; 127-147; 254-295 [(Diète) : 2-gen] {F1- JAN 0}	1,98 ± 0,39	[15-13] : 2,02 ± 0,36 [43-39] : 1,98 ± 0,35 [147-127] : 2,05 ± 0,34 [295-254] : 2,00 ± 0,35 [NE]	aucune	Hushka <i>et al.</i> , 2001
DUP	Rats SD : 0; 250; 500; 1 000 (Gavage) : JG 6 à 20 {JG 21}	1,65 ± 0,08	[250] : 1,65 ± 0,08 [500] : 1,59 ± 0,05*(3,6 %) [1 000] : 1,60 ± 0,09 Non	Racine cubique et poids corporel	Saillenfait <i>et al.</i> , 2013c
DTDP	Rats SD : 0; 250; 500; 1 000 (Gavage) : JG 6 à 20 {JG 21}	1,58 ± 0,06	[250] : 1,56 ± 0,05 [500] : 1,56 ± 0,06 [1 000] : 1,55 ± 0,08 [NE]	Racine cubique et poids corporel	Saillenfait <i>et al.</i> , 2013c

[stat. sig. change *(p < 0,05); ** (p < 0,01); *** (p < 0,001)]^a Les réactions de référence choisies représentent une réduction de 10 % de la DAG par rapport aux observations de cette même distance chez les animaux témoins. ^b Le phtalate de di-n-octyle n'est pas un phtalate d'intérêt, mais a tout de même été pris en considération dans le cadre de l'analyse de la relation structure-activité.

* [NE] est présenté lorsqu'aucun effet n'est observé aux doses d'essai les plus élevées; [NR] lorsque la valeur n'a pas été indiquée dans le cadre de l'étude.

^c La valeur exacte n'est pas présentée en format papier. Valeurs extraites du graphique.

5.4 Analyse de la relation structure-activité

En examinant la nature des chaînes ester alkyls des phtalates à l'essai et les données présentées aux sections 5.1 à 5.3, il peut être possible d'établir une relation

structure-activité par rapport aux événements importants du mécanisme d'action lié aux effets androgéno-dépendants sur le développement de l'appareil reproducteur masculin. On tient compte des activités liées aux événements d'importances qui suivent : (1) les effets sur l'expression génétique associée à la voie sur la biosynthèse des stéroïdes dans les testicules fœtaux chez le rat; (2) les effets sur la production de testostérone dans les testicules fœtaux chez le rat et (3) la diminution de la DAG après une exposition ayant eu lieu pendant la période de gestation. La relation structure-activité associée à ces événements importants est illustrée aux figures 5-2 à 5-5.

Esters phtaliques à chaîne courte (la plus longue chaîne principale de carbone mesure 1 ou 2 carbonnes)

Les phtalates à chaîne courte n'illustrent pas l'activité dans les essais liés aux événements importants du mode d'action associé aux effets androgéno-dépendants sur le développement de l'appareil reproducteur masculin. DMP et DEP (des phtalates comportant 1 ou 2 esters de chaîne principale de carbone) ne modifient pas l'expression génétique associée à la voie sur la biosynthèse des stéroïdes dans les testicules fœtaux (Liu *et al.*, 2005) (Figures 5-2 et 5-3). DEP ne diminue pas la production testiculaire de testostérone chez le fœtus s'il est administré jusqu'à concurrence de 900 mg/kg/jour à des rates gravides pendant la période de développement critique des mâles (Howdeshell *et al.*, 2008) (Figure 5-4). Finalement, DMP et DEP ne diminuent pas la DAG chez la progéniture mâle des rats exposée aux phtalates pendant la période de gestation, jusqu'à concurrence de doses de 750 mg/kg/jour (Grey *et al.*, 2000) (Figure 5-5).

Esters phtaliques à chaîne moyenne (la plus longue chaîne principale de carbone mesure de 3 à 7 carbonnes)

Les phtalates pour lesquelles la plus longue chaîne principale de carbone du groupe ester est de 3 à 7 illustrent l'activité dans les essais liés aux événements importants du mode d'action associé aux effets androgéno-dépendants sur le développement de l'appareil reproducteur masculin.

DIBP, DBP, DnHP, DEHP, DnHepP (le nombre d'atomes de carbone que contient leur plus longue chaîne sur la liaison ester est respectivement de 3, 4, 6, 6 et 7) ont tous réduit l'expression génétique associée à la voie sur la biosynthèse des stéroïdes (Hannas *et al.*, 2011; Hannas *et al.*, 2012; Lehmann *et al.*, 2004; Saillenfait *et al.*, 2013a). DINP² a également réduit l'expression génétique (Hannas *et al.*, 2012). Les tendances en matière de potentiel entre les phtalates et l'expression génétique ont été

² DINP est un mélange dans lequel, en raison de la ramification, le nombre d'atomes de carbonnes dans la chaîne principale la plus longue sur la liaison de l'ester varie entre six (5 %), sept (50 %) et plus de huit (45 %) (ECHA, 2013k).

abordées précédemment à la section 5.1 et sont illustrées à la figure 5-2 ci-dessous. Le classement des phtalates par ordre de potentiel en commençant par le plus fort en ce qui a trait à la réduction de l'expression génétique de biosynthèse des stéroïdes est le suivant : DBP > DnHP > DIBP > DEHP > DnHepP > DINP. Les phtalates dont la plus longue chaîne principale de carbone sur la liaison ester comporte un nombre d'atomes de carbone allant de 3 (DIBP) à 7 (DnHepP) réduisent l'expression génétique associée à la voie sur la biosynthèse des stéroïdes. Les phtalates qui comportent de 4 à 6 chaînes principales de carbone sans ramification étaient ceux qui présentaient le plus fort potentiel (DBP, DnHP), alors que les phtalates qui comportent 7 chaînes principales de carbone sans ramification présentaient le plus faible potentiel (DnHepP). DINP est actif, mais son potentiel est environ la moitié de celui de DnHepP.

DIBP, DBP, BBP, DnHP, DEHP et DnHepP (le nombre d'atomes de carbone que contiennent leur plus longue chaîne sur la liaison ester est respectivement de 3, 4, 4 [l'autre chaîne est un groupe benzyle], 6, 6 et 7) ont tous réduit la production testiculaire de testostérone *ex vivo* chez le fœtus à la suite de l'exposition pendant la période de gestation (Hannas *et al.*, 2011; Hannas *et al.*, 2012; Howdeshell *et al.*, 2008). Les mélanges de phtalates DINP² et DIHepP³ ont également réduit la production testiculaire de testostérone fœtale *ex vivo* après une exposition pendant la période de gestation (Hannas *et al.*, 2012). Les tendances en matière de potentiel entre les phtalates et la production testiculaire de testostérone chez le fœtus sont abordées à la section 5.2 et sont illustrées à la figure 5-4. Le classement des phtalates par ordre de potentiel à l'égard de cet effet en commençant par le plus fort est > DIBP > DEHP > DBP > DIHepP > DnHepP > BBP > DINP. Les phtalates dont la plus longue chaîne principale de carbone sur la liaison ester comporte un nombre d'atomes de carbone allant de 3 (DIBP) à 7 (DnHepP) réduisent l'expression génétique associée à la voie sur la biosynthèse des stéroïdes. Les phtalates comportant de 3 à 6 chaînes principales de carbones sont ceux qui présentent le plus potentiel (DIBP, DBP, DnHP, DEHP), alors que les phtalates qui comportent 7 chaînes principales de carbones ont un potentiel plus faible (DnHepP). DINP est actif mais, encore une fois, son potentiel est environ la moitié de celui de DnHepP.

Enfin, l'administration de DPrP, DIBP, DBP, BBP, DnHP, DEHP et de DnHepP (le nombre d'atomes de carbone que contiennent leur plus longue chaîne sur la liaison ester est respectivement de 3, 3, 4, 4 [l'autre chaîne est un groupe benzyle], 6, 6 et 7) a engendré une diminution de la DAG chez la progéniture mâle des rats (Saillenfait *et al.*, 2011a; Saillenfait *et al.*, 2008; Mylchreest *et al.*, 1999; Ty *et al.*, 2004; Saillenfait *et*

³ DIHepP est un mélange de phtalates dans lequel, en raison de la ramification du méthyle, le nombre d'atomes de carbones dans la chaîne les plus longues sur la liaison de l'ester varie de six (80 %) à sept (20 %) (CPSC, 2011a; ACC, 2006).

al., 2009a; Gray *et al.*, 2010; Saillenfait *et al.*, 2011b). Les mélanges de phtalates DINP⁴ et DIHepP⁵ ont également causé une diminution de la DAG chez la progéniture mâle des rats (Boberg *et al.*, 2011; McKee *et al.*, 2006). Les tendances en matière de potentiel sont abordées à la section 5.3 et sont illustrées à la figure 5-5. Le classement des phtalates par ordre de potentiel en commençant par le plus fort en ce qui a trait à la réduction de la DAG chez la progéniture mâle des rats lorsque le phtalate est administré pendant la période de gestation est estimé comme étant : DnHP > DEHP > DIBP ≈ BBP ≈ DBP ≈ > DIHepP > DnHepP > DINP > DPrP.

Esters phtaliques à base de cyclohexyle et de benzyle

Certaines études démontrent que les phtalates qui comportent un groupe ester à base de cyclohexyle ou de benzyle démontrent de l'activité par rapport aux effets androgéno-dépendants sur le développement de l'appareil reproducteur masculin. DCHP, un phtalate pour lequel le groupe ester est basé sur une chaîne alkyle cyclohexyle, a causé une diminution de la DAG chez la progéniture mâle des rats qui y a été exposée pendant sa période de gestation. DCHP n'avait pas autant de potentiel que la chaîne alkyle analogue droite DnHP en ce qui a trait à la réduction de la DAG (voir la section 5.3 et la figure 5-5). On ne disposait d'aucune donnée sur l'expression génétique ou la production testiculaire de testostérone par rapport à DCHP.

DBzP (un phtalate qui comporte des groupes d'ester à base de benzyle) n'a pas fait l'objet d'études par rapport aux changements d'expression géniques de biosynthèse des stéroïdes, à la production de testostérone ou ses effets sur la DAG de la progéniture mâle des rats. On pense toutefois que le phtalate de monobenzyle [MBzP] (acide 1,2-benzenedicarboxylique, ester mono-phénylméthyle ; CAS n° 2528-16-7) est une substance de substitution qui convient à l'examen des effets que peut avoir le DBzP pendant la gestation. Après l'administration orale, les diesters de phtalate sont hydrolysés en leurs monoesters respectifs dans le tractus gastro-intestinal avant d'être absorbés et le monoester est principalement systématiquement absorbé. On croit aussi que les métabolites monoesters sont responsables de la diminution de la synthèse de la testostérone, comme observé dans des cultures de cellules de Leydig (Clewell *et al.*, 2010). MBzP est le produit d'hydrolyse du monoester de DBzP et convient, par conséquent, pour déduire la toxicité dans le cadre d'études sur le développement oral. MBzP a causé une diminution de la DAG chez la progéniture mâle des rats qui y a été exposée au cours de sa période de gestation (Ema *et al.*, 2003). Comme les données

⁴ DINP est un mélange dans lequel, en raison de la ramification, le nombre d'atomes de carbones dans la chaîne principale la plus longue sur la liaison de l'ester varie entre six (5 %), sept (50 %) et plus de huit (45 %) (ECHA, 2013k).

⁵ DIHepP est un mélange de phtalates dans lequel, en raison de la ramification du méthyle, le nombre d'atomes de carbones dans la chaîne la plus longue sur la liaison de l'ester varie de six (80 %) à sept (20 %) (CPSC, 2011a; ACC, 2006).

présentées par Ema *et al.* (2003) ne convenaient pas à la modélisation BMD, il est difficile d'effectuer une comparaison du potentiel avec les autres phtalates. On ne disposait d'aucune donnée sur l'expression génétique ou la production testiculaire de testostérone par rapport à MBzP.

Esters phtaliques à chaîne longue (la plus longue chaîne principale de carbone mesure 8 atomes ou plus)

Les phtalates à chaîne longue n'illustrent pas l'activité dans les essais liés aux événements importants du mécanisme d'action associé aux effets androgéno-dépendants sur le développement de l'appareil reproducteur masculin. DIDP⁶ n'a pas modifié l'expression génétique associée à la voie sur la biosynthèse des stéroïdes ou diminué la production testiculaire de testostérone chez le foetus (jusqu'à concurrence de la dose d'essai la plus élevée de 1 500 mg/kg/jour) (Hannas *et al.*, 2012) (Figures 5-2, 5-3 et 5-4). De plus, DnOP et DUP (le nombre d'atomes de carbone que contiennent leur plus longue chaîne sur la liaison ester est respectivement de 8 et de 11) n'ont pas causé de diminution de la DAG chez la progéniture mâle des rats par rapport à celle observée chez les groupes témoins lorsque l'exposition avait lieu pendant la période de gestation (à la dose d'essai la plus élevée de 1 000 mg/kg/jour) (Saillenfait *et al.*, 2011b; Saillenfait *et al.*, 2013c). De même, DTDP n'a pas causé de diminution de la DAG chez la progéniture mâle des rats (jusqu'à concurrence de la dose d'essai la plus élevée de

⁶ DIDP est un mélange dans lequel, en raison de la ramification du méthyle, le nombre d'atomes de carbones dans la chaîne la plus longue sur la liaison de l'ester varie entre sept (0 à 10 %), huit (80 à 90 %) et neuf (0 à 10 %) (ECHA, 2013k).

1 000 mg/kg/jour) (Saillenfait *et al.*, 2013c) (Figure 5-5).

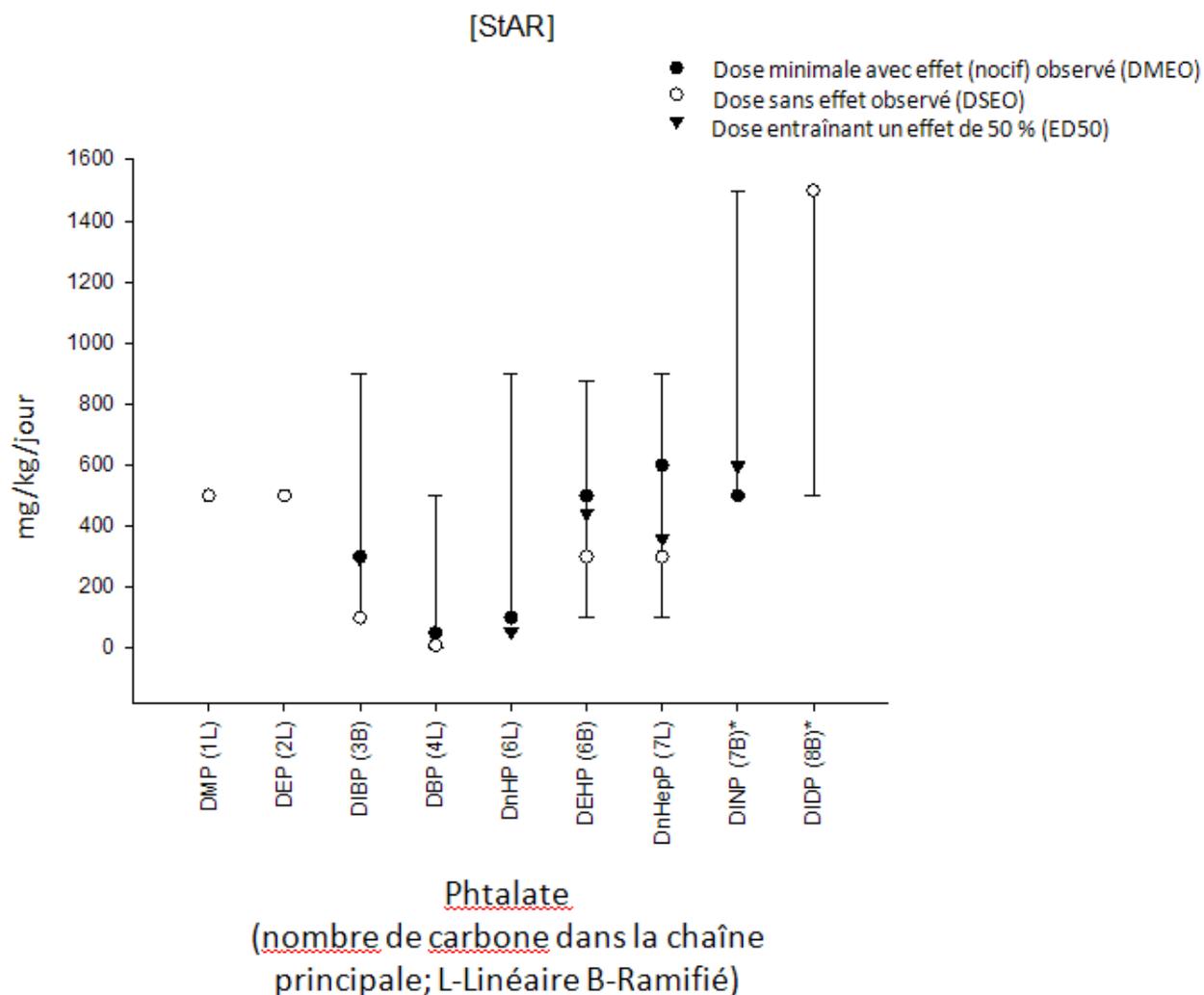


Figure 5-2 : Essai sur la relation entre l'exposition et la réponse démontrant la relation structure-activité entre le nombre de carbones que contient la plus longue chaîne alkyle sur la liaison ester et les niveaux d'effets sur la réduction de l'expression génétique du gène de transport du cholestérol, StAR

Les lignes verticales et horizontales indiquent respectivement la dose la plus faible et la plus élevée parmi l'éventail de doses mises à l'essai. Les phtalates pour lesquels le nombre de carbones contenus dans la plus longue chaîne alkyle est de 1, 2 ou 8 et plus (DMP, DEP et DIDP) ne modifient pas l'expression génétique des testicules fœtaux aux doses mises à l'essai. Les phtalates pour lesquels le nombre de carbones contenus dans la plus longue chaîne alkyle se situe entre 3 et 7 (DIBP, DBP, DnHP, DEHP, DnHepP, DINP) modifient l'expression génétique des testicules fœtaux aux doses mises à l'essai. Voir le tableau 5-1 pour accéder aux détails de l'étude. *Indique les mélanges de phtalates pour lesquels le principal constituant est indiqué entre parenthèses.

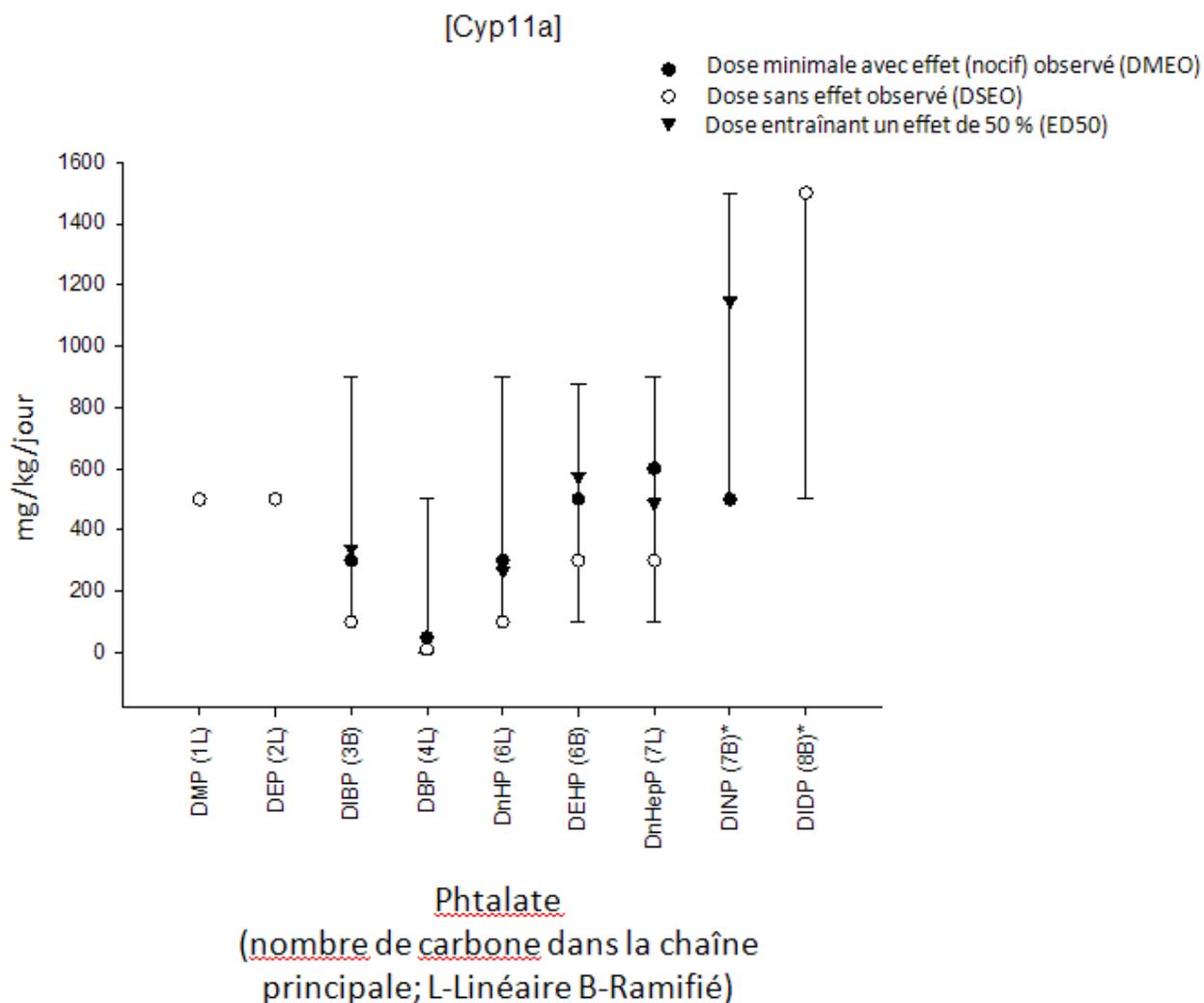


Figure 5-3 : Essai sur la relation entre l'exposition et la réponse démontrant la relation structure-activité entre le nombre de carbones que contient la plus longue chaîne alkyle sur la liaison ester et les niveaux d'effets sur la réduction de l'expression génétique du gène stéroïdogénique, Cyp11a

Les lignes verticales et horizontales indiquent respectivement la dose la plus faible et la plus élevée parmi l'éventail de doses mises à l'essai. Les phtalates pour lesquels le nombre de carbones contenus dans la plus longue chaîne alkyle est de 1, 2 ou 8 et plus (DMP, DEP et DIDP) ne modifient pas l'expression génétique des testicules fœtaux aux doses mises à l'essai. Les phtalates pour lesquels le nombre de carbones contenus dans la plus longue chaîne alkyle se situe entre 3 et 7 (DIBP, DBP, DnHP, DEHP, DnHepP, DINP) modifient l'expression génétique des testicules fœtaux aux doses mises à l'essai. Voir le tableau 5-2 pour accéder aux détails de l'étude. *Indique les mélanges de phtalates pour lesquels le principal constituant est indiqué entre parenthèses.

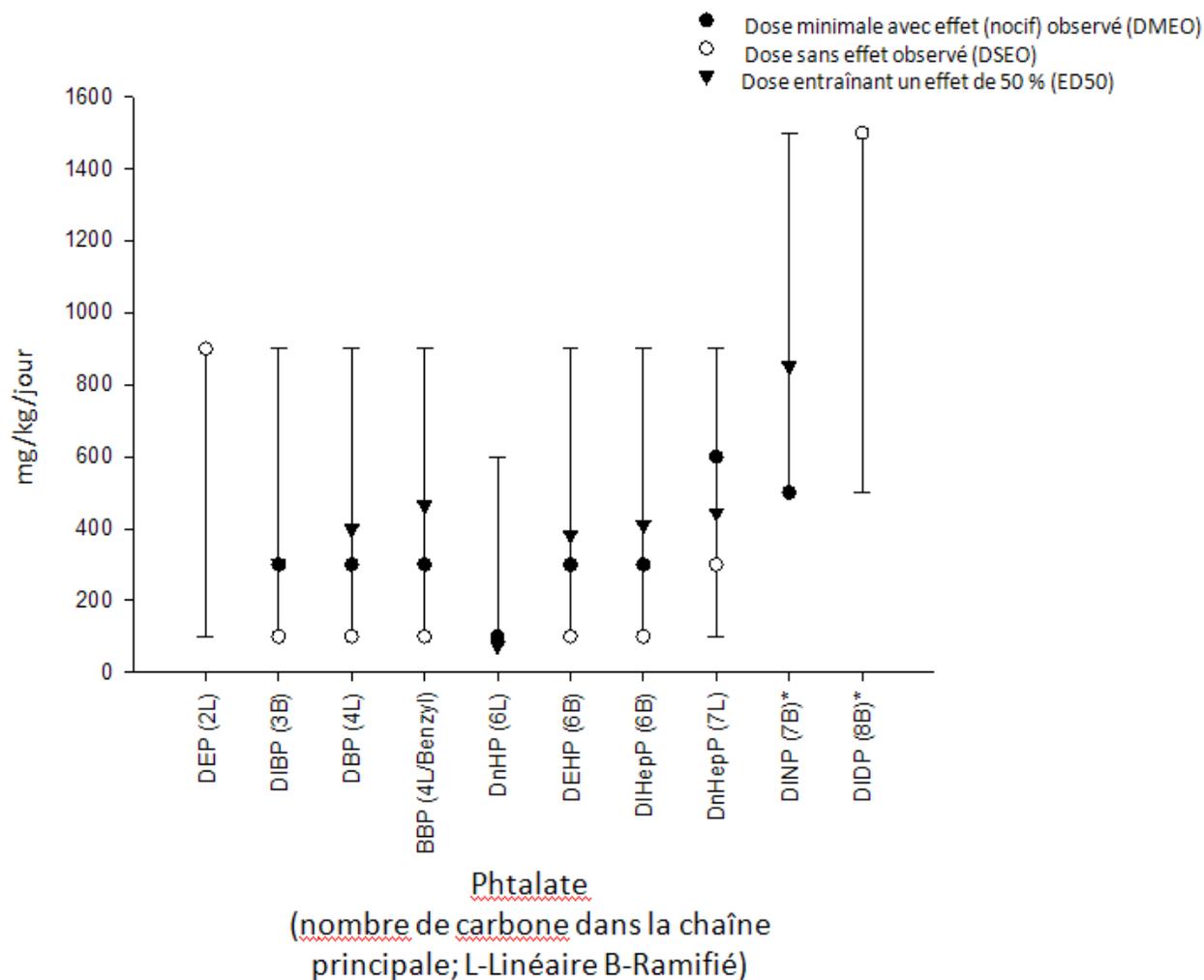
Réduction de la production testiculaire de testostérone foétale (*ex vivo*).

Figure 5-4 : Essai sur la relation entre l'exposition et la réponse démontrant la relation structure-activité entre le nombre de carbones que contient la plus longue chaîne alkyle sur la liaison ester et les niveaux d'effets sur la réduction de la production testiculaire de testostérone foétale (p. ex. *ex vivo*)

Les lignes verticales et horizontales indiquent respectivement la dose la plus faible et la plus élevée parmi l'éventail de doses mises à l'essai. Les phtalates pour lesquels le nombre de carbones contenus dans la plus longue chaîne alkyle est de 1, 2 ou 8 et plus (DMP, DEP et DIDP) ne modifient pas la production testiculaire de testostérone du fœtus aux doses mises à l'essai. Les phtalates pour lesquels le nombre de carbones contenus dans la plus longue chaîne alkyle se situe entre 3 et 7 (DIBP, DBP, BBP, DnHP, DIOP, DiHepP, DEHP, DnHepP et DINP) entraînent une diminution de la production de testostérone (*ex vivo*) chez les fœtus mis à l'essai. Voir le tableau 5-3

pour accéder aux détails de l'étude. *Indique les mélanges de phtalates pour lesquels le principal constituant est indiqué entre parenthèses-.

Réduction de la DAG mesurée chez les petits mâles nouveau-nés

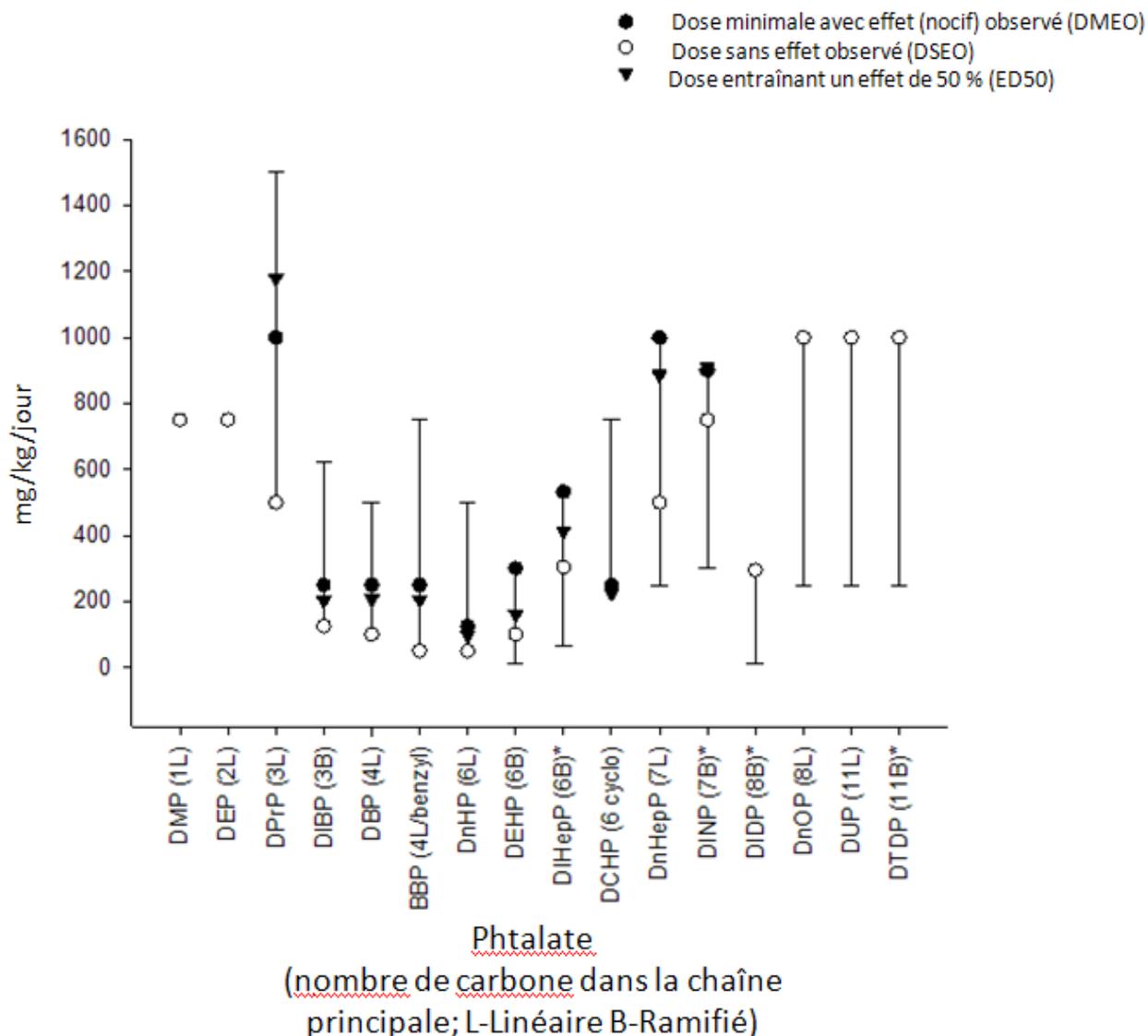


Figure 5-5 : Essai sur la relation entre l'exposition et la réponse démontrant la relation structure-activité entre le nombre de carbones que contient la plus longue chaîne alkyle sur la liaison ester et les doses maternelles sur la réduction de la DAG mesurée chez les petits mâles nouveau-nés (de JG 21 au JAN 2)

Les lignes verticales et horizontales indiquent respectivement la dose la plus faible et la plus élevée parmi l'éventail de doses mises à l'essai. Les phtalates pour lesquels le nombre de carbones contenus dans la plus longue chaîne alkyle est de 1, 2 ou 8 et plus (DMP, DEP, DIDP, DnOP, DUP et DTDP) ne causent pas de diminution de la DAG chez les petits mâles par rapport à celle observée chez les groupes témoins aux doses mises à l'essai. Les phtalates pour lesquels le nombre de carbones contenus dans la

plus longue chaîne alkyle se situe entre 3 et 7 (DMP, DEP, DIDP, DnOP, DUP et DTDP) entraînent une diminution de la DAG chez les petits mâles par rapport à celle observée chez les groupes témoins aux doses mises à l'essai. Voir le tableau 5-4 pour accéder aux détails de l'étude. *Indique les mélanges de phtalates pour lesquels le principal constituant est indiqué entre parenthèses.

6. Justification des sous-catégories de phtalates pour évaluer les effets associés à l'insuffisance androgénique au cours de la période de développement critique chez la progéniture mâle des rats

6.1 Analyse de la relation structure-activité et facteurs mécanistes

La principale justification pour l'élaboration de sous-catégories de phtalates est tirée de l'analyse de la relation structure-activité (Section 5.4) qui utilise des études liées aux événements mécanistes qui ont une incidence importante sur l'insuffisance androgénique engendrée par les phtalates pendant le développement de l'appareil reproducteur masculin chez le rat. Les effets qu'ont les esters phtaliques sur ces événements importants semblent liés à la structure et dépendre fortement de la longueur et de la nature de la chaîne alkyle.

L'analyse de la relation structure-activité indique que les phtalates qui comportent 1 ou 2 chaînes principales de carbone ne sont pas actifs dans les études liées aux événements mécanistes qui ont une incidence importante sur l'insuffisance androgénique engendrée par les phtalates pendant le développement de l'appareil reproducteur masculin chez le rat. De même, les phtalates pour lesquels le nombre de carbones contenus dans la plus longue chaîne alkyle est égal ou supérieur à 8 ne sont pas considérés comme actifs dans le cadre de ces études.

Les phtalates pour lesquels la plus longue chaîne principale de carbone comporte de 3 à 7 carbones sont considérés comme actifs dans les études liées aux événements mécanistes qui ont une incidence importante sur l'insuffisance androgénique engendrée par les phtalates pendant le développement de l'appareil reproducteur masculin chez le rat. Il y a toutefois au sein de cette catégorie des différences en matière de potentiel en fonction de la nature de la chaîne latérale ester (voir la section 5.4 pour de plus amples renseignements).

6.2 Autres éléments à prendre en considération

6.2.1 Propriétés physico-chimiques

Les sous-catégories des phtalates d'intérêt sont principalement fondées sur les différences observées en ce qui a trait aux effets liés aux événements mécanistes qui ont une incidence importante sur l'insuffisance androgénique engendrée par les phtalates pendant le développement de l'appareil reproducteur masculin chez le rat qui sont associées à des changements graduels de la structure chimique des chaînes

latérales alkyles sur la liaison ester. Les différences entre les propriétés physico-chimiques d'une sous-catégorie à l'autre ne pouvaient expliquer à elles seules les différences observées par rapport aux événements mécanistes. Par exemple, DEHP et DnOP sont tous deux produits à partir d'acide phtalique et d'octanol (ramifié et linéaire, respectivement) et ont, par conséquent, des propriétés physico-chimiques similaires, mais ils n'ont pas les mêmes effets sur le développement de l'appareil reproducteur masculin. Par exemple, DEHP entraîne une diminution de la DAG chez les rats mâles qui y ont été exposés, alors que DnOP n'a pas cet effet (voir l'annexe C pour consulter les propriétés physiques et chimiques et la section 5.0 pour voir les détails de l'étude et l'analyse de la relation structure-activité). Il n'a pas été possible de déterminer de la valeur seuil claire pour $\log K_{oe}$, l'hydrosolubilité ou la masse moléculaire dans le respect des limites des sous-catégories. Cette observation a également été formulée par d'autres intervenants au moment de définir les catégories structurelles associées aux effets des phtalates sur la reproduction (FabJAN *et al.*, 2006). On peut toutefois observer des tendances générales pour l'ensemble des phtalates d'intérêt. En général, plus une chaîne ester de phtalates comporte de carbones, plus l'hydrosolubilité est élevée, ce qui se traduit par des valeurs du $\log K_{oe}$, plus élevées et une hydrosolubilité plus faible.

6.2.2 Toxicocinétique

Des recherches démontrent que les phtalates, peu importe leur longueur de chaîne, sont absorbés dans le tractus gastro-intestinal (GI) après l'exposition orale (Annexe D). Cependant, plusieurs études ont démontré que l'absorption de phtalates dans le tractus gastro-intestinal des rats n'augmente pas de façon linéaire avec la dose, ce qui est probablement dû à une saturation du mécanisme d'absorption ou de l'hydrolyse diester, tout particulièrement dans le cas des phtalates ayant de longues chaînes de carbones sur la liaison ester. Des similarités et des différences peuvent être observées chez les phtalates en matière de métabolisme et de longueur de chaîne. Les phtalates plus petits, comme DMP et DEP, subissent une hydrolyse de leur monoester respectif dans le tractus gastro-intestinal (GI) et sont excrétés sans métabolisme supplémentaire. Les phtalates plus grands subissent aussi une hydrolyse de leur monoester respectif dans le tractus gastro-intestinal (GI), mais peuvent également être soumis à une oxydation métabolique supplémentaire produisant d'autres métabolites avant d'être excrétés en tant que tel ou sous forme de conjugués. On a également noté des différences en ce qui a trait à la concentration de phtalates acheminée aux testicules fœtaux. Des métabolites monoesters de phtalates plus petits, comme DMP et DEP, ont été trouvés en concentration très élevée dans les testicules fœtaux après le dosage maternel. Des métabolites monoesters de DEHP ont été trouvés en concentrations très faibles (Clewell *et al.*, 2010).

En ce qui a trait aux propriétés physico-chimiques, les différences en matière de cinétique par rapport aux testicules fœtaux ne peuvent expliquer à elles seules les différences observées dans le cadre d'études liées à l'insuffisance androgénique chez le fœtus de rat. Par exemple, les métabolites monoesters de DINP ont été observés à des concentrations plus élevées dans les testicules fœtaux- dont la mère avait subi une exposition au cours de la période de gestation par rapport au DEHP (~100 et 12 uM, respectivement) (Annexe D). Cela est inversement relié au potentiel observé dans le cas des événements importants du mode d'action (expression génétique pour la voie de biosynthèse des stéroïdes, production testiculaire de testostérone et DAG) lié à l'insuffisance androgénique pendant le développement du système reproducteur masculin (Section 5.0). Il semble que les différences structurelles concernant la chaîne alkyle sont plus importantes que les différences en matière de cinétique. Cela est confirmé par Clewell *et al.* (2010, 2013) qui démontrent que la différence en matière de potentiel entre les phtalates qui ont des effets à long terme sur l'appareil reproducteur masculin (DBP, DEHP) et les phtalates qui ont un effet limité (DINP) ou nul (DEP) n'est pas attribuable à la différence en matière de cinétique (p. ex. dose de monoester pour les testicules fœtaux).

6.3 Conclusion

En fonction des considérations ci-dessus, les définitions de sous-catégories proposées pour les phtalates d'intérêt sont les suivantes :

Sous-catégorie 1 – Esters phtaliques à chaîne courte (chaîne principale de carbone mesurant 1 ou 2 carbones)

- Ces phtalates sont produits à partir d'alcool ayant des chaînes principales de carbones comportant 2 carbones ou moins. Les produits résultants sont des ortho-phtalates qui ont une chaîne latérale ester d'une longueur de 1 à 2 carbones.

Sous-catégorie 2 – Esters phtaliques à chaîne moyenne (chaîne principale de carbone mesurant 3 à 7 carbones)

- Ces phtalates sont produits à partir d'alcools dont la plus longue chaîne principale de carbone a une longueur de 3 à 7 carbones. Les chaînes de carbone de la liaison ester peuvent être linéaires ou ramifiées pourvu que la principale longueur de chaîne ait une longueur de 3 à 7 carbones. Par exemple, le phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP) est produit à partir d'un alcool contenant 8 carbones. Toutefois, en raison des ramifications, la plus longue chaîne comportait 6 carbones. Elle est par conséquent placée dans la sous-catégorie des phtalates esters à chaîne moyenne. Cette sous-catégorie

comprend également les phtalates produits à partir d'alcool benzylique ou de cyclohexanol puisque ces groupes esters ont également des effets similaires (diminution de la DAG) sur le développement de l'appareil reproducteur masculin.

Sous-catégorie 3 – Esters phtaliques à chaîne longue (chaîne principale de carbone mesurant 8 carbones ou plus)

- Ces phtalates sont produits à partir d'alcools dont la plus longue chaîne principale de carbone a une longueur égale ou supérieure à 8 carbones. Les longueurs de chaînes de carbone de la liaison ester peuvent être linéaires ou ramifiées pourvu que la longueur de la chaîne principale soit égale ou supérieure à 8 carbones.

7. Comblent les lacunes en matière de données par rapport aux effets androgéniques qu'ont sur le développement de l'appareil reproducteur masculin les phtalates peu documentés

Des 28 phtalates abordés dans le présent document, 10 n'ont pas fait l'objet d'études sur la toxicité pour le développement ou pour la reproduction examinant les effets associés à l'insuffisance androgénique pendant le développement des fœtus de rats mâles. Ces phtalates sont considérés comme présentant des lacunes en matière de données en ce qui a trait à ces effets. Étant donné que l'accessibilité des données sur les effets de cet indicateur de résultat critique constitue un élément clé de la caractérisation des effets qu'ont les phtalates d'intérêt sur la santé et peut être prise en considération dans le cadre d'une potentielle ERC, il est nécessaire d'avoir une méthode pour combler les lacunes en matière de données.

7.1 Méthode pour combler les lacunes en matière de données

7.1.1 Intégrer les phtalates d'intérêt aux catégories définies

Les sous-catégories de phtalates (Section 6) ont été élaborées afin de faciliter la lecture croisée des données entre les phtalates à l'essai et les phtalates qui présentent des lacunes en matière de données en ce qui a trait aux indicateurs de résultat androgéno-dépendants sur la toxicité pour la reproduction du rat mâle ou pour le développement de son appareil reproducteur. Les 28 phtalates d'intérêt ont été placés dans l'une des trois sous-catégories en fonction d'une analyse de la chaîne latérale ester de chacun des phtalates par rapport aux définitions de la sous-catégorie présentée à la section 6.3 (Tableaux 7-1 à 7-3).

Catégorisation des mélanges de phtalates

Un certain nombre de phtalates visés par la présente initiative sont des mélanges. Ces substances se répartissent en deux types :

1) Mélanges d'isomères – Phtalates synthétisés au moyen d'un mélange d'isomères d'alcool comportant un certain nombre de carbones. Par exemple, DIDP (CAS 26761-40-0) est un mélange qui contient principalement des isomères ramifiés de méthyle C10. Les meilleures estimations indiquent que DIDP comporte de 0 à 10 % des chaînes tri-méthyl heptyl, de 70 à 80 % des chaînes di-méthyl octyle et de 0 à 10 % des chaînes méthyl nonyl (ECHA, 2013).

2) UVCB (substances de composition inconnue ou variable, produits de réaction complexes ou matières biologiques) – Substance constituée d'un mélange d'ortho-phtalates comportant des chaînes de carbone de différentes longueurs sur la liaison ester. Voici un exemple de mélange de phtalates UVCB : acides phtaliques, diesters mixtes de décyle, d'hexyle et d'octyle (610P) (CAS 68648-93-1).

Afin de placer ces deux types de mélange de phtalates dans la sous-catégorie qui leur convient, des renseignements sur la composition générale ont été recueillis, le cas échéant (Annexe A). À la suite du seuil de coupure décrit dans le plan d'essai des phtalates du HPV de l'EPA ayant été présenté par le Phthalate Ester Panel de l'American Chemistry Council (ACC, 2006), les mélanges dont la composition indique que la plus longue chaîne de carbone de plus de 10 % des phtalates comporte de 3 à 7 éléments ont été prudemment placés dans la catégorie des phtalates esters à chaîne moyenne.

Tableau 7-1 : Sous-catégorie 1 – Esters phtaliques à chaîne courte (chaîne principale de carbone mesurant 1 ou 2 carbones)

NR CAS	Nom du produit chimique (LIS)	Acronyme	[Type de substance]
131-11-3	Phtalate de diméthyle	DMP	Discrète
84-66-2	Phtalate de diéthyle	DEP	Discrète

Tableau 7-2 : Sous-catégorie 2 – Esters phtaliques à chaîne moyenne (chaîne principale de carbone mesurant 3 à 7 carbones)

NR CAS	Nom du produit chimique (LIS)	Acronyme	Type de substance
131-16-8	Phtalate de dipropyle	DPrP	Discrète
84-69-5	Phtalate de diisobutyle	DIBP	Discrète
5334-09-8	Phtalate de cyclohexyle et d'isobutyle	CHIBP	Discrète
84-64-0	Phtalate de butyle et de cyclohexyle	BCHP	Discrète
84-74-2	Phtalate de dibutyle	DBP	Discrète
85-68-7	Phtalate de benzyle et de butyle	BBP	Discrète
84-61-7	Phtalate de dicyclohexyle	DCHP	Discrète
27987-25-3	Phtalate de bis(méthylcyclohexyle)	DMCHP	Discrète
71888-89-6	Phtalates de dialkyles ramifiés en C11-8, riches en C13	DIHepP	Mélange d'isomères
27554-26-3	Phtalate de diisooctyle	DIOP	Mélange d'isomères

NR CAS	Nom du produit chimique (LIS)	Acronyme	Type de substance
27215-22-1	Phtalate de benzyle et d'isooctyle	BIOP	Mélange d'isomères Mixture
117-81-7	ester de bis(2-éthylhexyle)	DEHP	Discrète
84-75-3	Phtalate de dihexyle	DnHP	Discrète
111381-89-6	Phtalate d'heptyle/nonyle, ramifié et linéaire	[79P]	UVCB
68515-48-0; 28553-12-0	Phtalates de dialkyles ramifiés en C8-10, riches en C9; Phtalate de diisononyle	DINP1,2	Mélange d'isomères
68515-40-2	Phtalates de benzyle (C7-9-alkyles) ramifiés et linéaires	B79P	UVCB
16883-83-3	Phtalate de benzyle et de 3-isobutyryloxy-1-isopropyl-2,2-diméthylpropyle	B84P	Discrète
523-31-9	Phtalate de dibenzyle	DBzP	Discrète

Tableau 7-3 : Sous-catégorie 3 – Esters phtaliques à chaîne longue (chaîne principale de carbone mesurant 8 atomes ou plus)

NR CAS	Nom du produit chimique (LIS)	Acronyme	Type de substance
68648-93-1	Acides phtaliques, diesters mixtes de décyle, d'hexyle et d'octyle	610P	UVCB
26761-40-0 (68515-49-1)	Phtalate de diisodécyle	DIDP	Mélange d'isomères
117-84-0	Phtalate de dioctyle	DnOP	Discrète
68515-43-5	Phtalates de dialkyles en C9-11, ramifiés et linéaires	D911P	UVCB
3648-20-2	Phtalate de diundécyle	DUP	Mélange d'isomères
111381-91-0	Phtalate de nonyle/undécyle, ramifié et linéaire	D911P-2	UVCB
68515-47-9	Phtalates de dialkyles ramifiés en C11-14, riches en C13	DTDP	UVCB
85507-79-5	Phtalate de diundécyle, ramifié et linéaire	DIUP	UVCB

7.1.2 Choisir l'analogue le plus rapproché au sein de la sous-catégorie en vue de la lecture croisée

Étant donné que les phtalates d'intérêt sont placés dans les sous-catégories, il est possible d'effectuer une lecture croisée afin d'appliquer les valeurs obtenues pour les relations dose-réponse et les niveaux d'effet tirés des phtalates bien documentés aux phtalates présentant des lacunes en matière de données en ce qui a trait aux effets androgéno-dépendants sur le développement de l'appareil reproducteur masculin. Dans l'application d'une lecture croisée quantitative, il y a quatre façons générales d'estimer le point de données manquant (OECD, 2007) :

- L'utilisation de la valeur d'un indicateur de résultat associé à un produit chimique similaire (p. ex. l'analogue le plus proche au sein d'une sous-catégorie);
- L'utilisation d'une tendance à extrapoler mathématiquement les résultats expérimentaux disponibles pour au moins deux produits chimiques similaires en fonction du produit chimique cible (p. ex. analyse de tendances dans un modèle interne);
- Le traitement des valeurs de l'indicateur de résultat d'au moins deux produits chimiques (p. ex. en faisant la moyenne, en utilisant la valeur la plus représentative);
- L'utilisation de la valeur la plus prudente des analogues les plus proches ou de la valeur la plus prudente dans l'ensemble de la sous-catégorie.

Dans le cas des 28 phtalates d'intérêt, on propose d'utiliser la valeur qu'a l'indicateur de résultat du « phtalate analogue le plus proche » au sein de la sous-catégorie. Cela a été jugé approprié en fonction des preuves empiriques fournies dans le présent document d'approche qui indique qu'il y a des différences en matière de potentiel entre les membres de la catégorie des esters phtaliques à chaîne moyenne par rapport aux événements importants dans le cadre du mode d'action de l'insuffisance androgénique pendant le développement de l'appareil reproducteur masculin (voir l'analyse de la relation structure-activité de la section 5.4).

Les effets qu'ont les esters phtaliques sur le développement de l'appareil reproducteur masculin semblent liés à la structure et dépendre fortement de la longueur de chaîne alkyle et de la nature de la chaîne ester. Par conséquent, le « phtalate analogue le plus proche » au sein de la sous-catégorie est déterminé en fonction de la longueur et de la nature de la chaîne ester. Après l'administration orale, les diesters de phtalate sont hydrolysés en leurs monoesters respectifs dans le tractus gastro-intestinal avant d'être absorbés et le monoester est principalement systématiquement absorbé. On croit aussi que les métabolites monoesters sont responsables de la diminution de la synthèse de la testostérone, comme observé dans des cultures de cellules de Leydig (Clewell *et*

al., 2010). Par conséquent, le métabolisme des métabolites monoesters est également pris en considération au moment d'évaluer les analogues les plus proches. Dans le cas des mélanges de phtalates, la similarité en matière de composition est également prise en considération.

Le choix des phtalates les plus semblables pour chacun des phtalates présentant des lacunes en matière de données est abordé ci-dessous.

Sous-catégorie 1 – Esters phtaliques à chaîne courte (la longueur de la chaîne principale de carbone est de 1 ou 2)

Phtalate de diméthyle (DMP) et phtalate de diéthyle (DEP)

Le DMP et le DEP ont été placés dans cette sous-catégorie. Ces deux phtalates ont fait l'objet d'étude sur des rats afin d'évaluer les effets androgéniques sur l'appareil reproducteur masculin, lorsqu'administrés lors de la période de gestation. Les données disponibles indiquent que ces phtalates ne sont pas actifs lors de la période cruciale intra-utérine de l'appareil reproducteur masculin où la production de testostérone testiculaire pourrait être changée. Aucune lecture croisée pour les indicateurs de résultats sensibles aux androgènes ne sera nécessaire pour ces phtalates.

Sous-catégorie 2 – Esters phtaliques à chaîne moyenne (la longueur de la chaîne principale de carbone est de 3 ou 7)

Phtalate d'isobutyle et de cyclohexyle (CHIBP)

L'ortho-phtalate d'isobutyle et l'ortho-phtalate de cyclohexyle sont des mono constituants avec des groupes esters asymétriques. L'un des groupes esters est composé d'une chaîne d'isobutyle et d'alkyle et l'autre est une chaîne de cyclohexyle. D'après les groupes esters et l'analyse des rapports structure-activité, le CHIBP a été placé dans la sous-catégorie des phtalates à chaîne moyenne et on s'attend à ce qu'il cause des effets androgéniques sur l'appareil reproducteur en développement chez les rats mâles, lorsqu'exposés durant la période de gestation. Les phtalates les plus semblables dans cette sous-catégorie, d'après les groupes esters du CHIBP, sont le phtalate de diisobutyle (DIBP) et le phtalate de dicyclohexyle (DCHP). Lorsqu'ingéré oralement par des rats, on s'attend à ce que le CHIBP produise des métabolites monoesters identiques à ceux du DIBP et du DCHP. En raison de leur ressemblance structurale, les propriétés physico-chimiques du DIBP et du DCHP se retrouvent dans une étendue semblable de celles du CHIBP. Donc, pour l'évaluation des effets

androgéno-dépendants sur l'appareil reproducteur masculin à la suite de l'exposition durant la période de gestation, on suggère l'utilisation des niveaux d'effets rapportés du DIBP et du DCHP afin de caractériser les effets du CHIBP sur la santé.

Phtalate de butyle et de cyclohexyle (BCHP)

Le BCHP est un ortho-phtalate à mono constituant avec des groupes esters asymétriques. L'un des groupes esters est une chaîne alkyle de n-butyle tandis que l'autre est une chaîne de cyclohexyle. D'après les groupes esters et l'analyse des rapports structure-activité, on a placé le BCHP dans la sous-catégorie des phtalates à chaîne moyenne et on s'attend à ce qu'il cause des effets androgéniques sur l'appareil reproducteur en développement chez les rats mâles, lorsqu'exposés durant la période de gestation. Les phtalates les plus semblables dans cette sous-catégorie, d'après les groupes esters du BCHP, sont le phtalate de dibutyle (DBP) et le phtalate de dicyclohexyle (DCHP). Lorsqu'ingéré oralement par des rats, on s'attend à ce que le BCHP produise des métabolites monoesters identiques à ceux du DBP et du DCHP. En raison de leur ressemblance structurale, les propriétés physico-chimiques du DBP et du DCHP se retrouvent dans une étendue semblable de celles du BCHP. Donc, pour l'évaluation des effets androgéno-dépendants sur l'appareil reproducteur masculin à la suite de l'exposition durant la période de gestation, on suggère l'utilisation des niveaux d'effets rapportés du DIBP et du DCHP afin de caractériser les effets du BCHP sur la santé.

Phtalate de diméthylcyclohexyl (DMCHP)

Le DMCHP est un ortho-phtalate à mono constituant avec des groupes esters symétriques. Les deux chaînes esters sont un groupe méthylcyclohexyl. D'après les groupes esters et l'analyse des rapports structure-activité, le DMCHP a été placé dans la sous-catégorie des phtalates à chaîne moyenne et on s'attend à ce qu'il cause des effets androgéniques sur l'appareil reproducteur en développement chez les rats mâles, lorsqu'exposés durant la période de gestation. Le phtalate le plus semblable dans cette sous-catégorie, d'après les groupes esters du DMCHP, est le DCHP. Les structures du DMCHP et du DCHP sont étroitement semblables puisque leurs groupes esters sont des chaînes de cyclohexyle et le DMCHP possède un groupe méthyle sur le cycle de cyclohexyle. En raison de leur ressemblance structurale, les propriétés physico-chimiques du DMCHP et celles du DCHP se ressemblent aussi. Donc, pour l'évaluation des effets androgéno-dépendants sur l'appareil reproducteur masculin à la suite de l'exposition durant la période de gestation, on suggère l'utilisation des niveaux d'effets rapportés du DCHP afin de caractériser les effets dangereux du DMCHP.

Phtalate de benzyle et d'isooctyle (BIOP)

Le BIOP est un mélange d'ortho-phtalates avec des groupes esters asymétriques. L'un des groupes esters est une chaîne d'isomère de diméthyle et d'hexyle tandis que l'autre est un groupe benzyle (EPA, 2006). (Voir l'annexe A pour les détails sur la composition.) D'après les groupes esters et l'analyse des rapports structure-activité, le BIOP a été placé dans la sous-catégorie des phtalates à chaîne moyenne et on s'attend à ce qu'il cause des effets androgéniques sur l'appareil reproducteur en développement chez les rats mâles, lorsqu'exposés durant la période de gestation. Les phtalates les plus semblables dans cette sous-catégorie, d'après les groupes esters du BIOP, sont le phtalate de diisooctyle (DIOP) et le phtalate de monobenzyle (MBzP). Lorsqu'ingéré oralement par des rats, on s'attend à ce que le BIOP produise des métabolites monoesters semblables à ceux du DIOP. On s'attend aussi à ce que le BIOP produise le métabolite monoester MBzP, qui est donc un analogue approprié du BIOP. En raison de leur ressemblance structurale, les propriétés physico-chimiques du DIOP se retrouvent dans une étendue semblable de celles du BIOP. Donc, pour l'évaluation des effets androgéno-dépendants sur l'appareil reproducteur masculin à la suite de l'exposition durant la période de gestation, on suggère l'utilisation des niveaux d'effets rapportés du DIOP et du MBzP afin de caractériser les effets du BIOP sur la santé.

79P [UVCB]

Le mélange phtalate 79P est un mélange d'ortho-phtalates avec des esters alkyles ramifiés et linéaires contenant de sept à neuf carbones. L'information disponible sur sa composition laisse entendre que le 79P consiste normalement de groupes esters de 15 % de C4 à C6 (causé par les ramifications du méthyle) et de 85 % plus grands ou égaux à C7 (EPA, 2006). D'après les groupes esters et l'analyse des rapports structure-activité, le 79P a été placé dans la sous-catégorie des phtalates à chaîne moyenne et on s'attend à ce qu'il cause des effets androgéniques sur l'appareil reproducteur en développement chez les rats mâles, lorsqu'exposés durant la période de gestation. Le phtalate le plus semblable dans cette sous-catégorie, d'après la composition des groupes esters du 79P, est le phtalate de diisononyle (DINP). Donc, pour l'évaluation des effets androgéno-dépendants sur l'appareil reproducteur masculin à la suite de l'exposition durant la période de gestation, on suggère l'utilisation des niveaux d'effets rapportés du DINP afin de caractériser les effets du 79P sur la santé.

B79P [UVCB]

Le mélange de phtalates B79P est un mélange d'ortho-phtalates avec des groupes esters asymétriques. L'un des groupes esters est composé d'isomères esters alkyles ramifiés et linéaires de sept à neuf carbones. L'information disponible sur sa

composition laisse entendre que le B79P consiste normalement de groupes esters de 2 % de C4 à C6 (causé par les ramifications du méthyle) et de 48 % plus grands ou égaux à C7. L'autre 50 % des groupes esters sont à base de benzyle (EPA, 2006). D'après les groupes esters et l'analyse des rapports structure-activité, le B79P a été placé dans la sous-catégorie des phtalates à chaîne moyenne et on s'attend à ce qu'il cause des effets androgéniques sur l'appareil reproducteur en développement chez les rats mâles, lorsqu'exposés durant la période de gestation. Les phtalates les plus semblables dans cette sous-catégorie, d'après la composition des groupes esters du B79P, sont le DINP et le MBzP. Lorsqu'ingéré oralement par des rats, on s'attend à ce que le B79P produise des métabolites monoesters semblables à ceux du DINP. On s'attend aussi à ce que le B79P produise le métabolite monoester MBzP, qui est donc un analogue approprié du B79P. Dû à leur ressemblance structurale, les propriétés physico-chimiques du DINP se retrouvent dans une étendue semblable de celles du B79P. Donc, pour l'évaluation des effets androgéno-dépendants sur l'appareil reproducteur masculin à la suite de l'exposition durant la période de gestation, on suggère l'utilisation des niveaux d'effets rapportés du DINP et du MBzP afin de caractériser les effets du B79P sur la santé. Les données disponibles du sommaire de l'étude du dossier sur le B79P de REACH seront aussi utilisées pour caractériser les effets du B79P sur la santé.

B84P [UVCB]

Le phtalate B84P est un ortho-phtalate avec des groupes esters asymétriques. L'un des groupes esters est à base de butyrate d'isooctyle ramifié. Ce groupe d'alkyles diffère des autres phtalates d'intérêt puisqu'il possède une liaison ester à l'intérieur de la plus longue chaîne alkyle. Le second groupe ester est à base de benzyle. Un simulateur d'hydrolyse métabolique (Oasis, 2013) indique que les métabolites monoesters potentiels du B84P sont le MBzP et un monoester avec une chaîne de carbone d'une longueur de 5 dans la chaîne principale la plus longue (acide 2-((1-hydroxy-2, 2,4-triméthylpentan-3-yl) oxy) carbonyle) benzoïque). Ceci est causé par la liaison ester présente au centre de la chaîne alkyle du composé d'origine étant soumis à l'hydrolyse. D'après ce métabolite potentiel, le B84P a été prudemment placé dans la sous-catégorie des **esters phtaliques à chaîne moyenne** et on s'attend à ce qu'il cause des effets androgéniques sur l'appareil reproducteur en développement chez les rats mâles, lorsqu'exposés durant la période de gestation. Il existe trois analogues potentiels qui pourraient être utilisés pour la lecture croisée des effets androgéniques du B84P. Le DIBP est un phtalate semblable de la même catégorie d'après les similitudes de leurs métabolites monoesters (un métabolite monoester ramifié à cinq carbones [B84P] comparé à un métabolite monoester ramifié à trois carbones [DIBP]). On s'attend aussi à ce que le B84P produise le métabolite monoester MBzP qui est donc aussi un analogue approprié du B84P. Enfin, le phtalate de benzyle et de butyle (BBP) est aussi

un analogue convenable d'après les similitudes de leurs métabolites monoesters (des métabolites monoesters ramifiés à cinq carbones et des métabolites monoesters de benzyle comparé à des métabolites monoesters ramifiés à quatre carbones et des métabolites monoesters de benzyle [BBP]). Donc, pour l'évaluation des effets androgéno-dépendants sur l'appareil reproducteur masculin à la suite de l'exposition durant la période de gestation, on suggère l'utilisation des niveaux d'effets rapportés du BBP, du DIBP et du MBzP afin de caractériser les effets du B84P sur la santé. Tenant compte de l'incertitude en ce qui concerne le métabolisme du B84P, la lecture croisée compte plus d'incertitude dans cette approche proposée comparativement aux autres substances de la même catégorie, voilà pourquoi cette approche est considérée comme étant prudente.

Phtalate de dibenzyle (DBzP)

Le DBzP est un ortho-phtalate à mono constituant avec des groupes esters asymétriques. Les deux chaînes esters sont composées d'un groupe de benzyle. On croit que le MBzP est un analogue approprié afin d'examiner les effets possibles du DBzP durant la période de gestation puisqu'il est le métabolite monoester du DBzP.

Sous-catégorie 3 – Esters phtaliques à chaîne longue (la longueur de la chaîne principale de carbone est plus de 8)

610P [UVCB]

Le mélange de phtalates 610P est un mélange d'ortho-phtalates principalement à esters alkyles linéaires de six à dix carbones de longueur. Les données disponibles sur sa composition laissent entendre que le 610 P (68648-93-1) consiste normalement de phtalates d'hexyle (C6) à 8 %, d'octyle (C8) à 42 % et de décyle (C10) à 50 % (BASF, 2011; BASF, 2004). Les composantes principales de ce mélange font partie de la catégorie des esters de phtalates à longue chaîne (chaîne principale de carbone est plus longue que ou égale à 8) et d'après l'analyse des rapports structure-activité, on ne s'attend pas à ce que ces phtalates causent des effets androgéniques sur l'appareil reproducteur en développement chez les rats mâles lorsqu'exposés durant la période de gestation. Une fraction de ce mélange (~8 %) contient des phtalates appartenant à la catégorie des esters de phtalates à chaîne moyenne. Par contre, selon la recommandation du Phthalate Esters Panel de l'American Chemistry Council (ACC, 2006), cette fraction est moins de 10 %, ce qui veut dire que ce mélange ne fait pas partie de la catégorie des phtalates à chaîne moyenne. Puisque les composantes principales du mélange sont des esters de phtalates linéaires à 8 et 10 carbones, le phtalate de di-n-octyle (DnOP) et le phtalate de diundécyle (DUP) (8 et 11 carbones, respectivement) sont considérés comme les phtalates les plus semblables du groupe. Donc, pour l'évaluation des effets androgéno-dépendants sur l'appareil reproducteur

masculin à la suite de l'exposition durant la période de gestation, on suggère l'utilisation des niveaux d'effets rapportés du DnOP et du DUP afin de caractériser les effets du 610P sur la santé.

Phtalate diisoundécyle (DIUP)

Le DIUP est un mélange d'ortho-phtalates principalement à esters alkyles linéaires de huit à dix carbones dans la chaîne la plus longue (dû à la ramification du méthyle) (ECHA 2013i). D'après la composition des groupes esters et l'analyse des rapports structure-activité, le DIUP a été placé dans la sous-catégorie des phtalates à chaîne longue et on ne s'attend pas à ce qu'il cause des effets androgéniques sur l'appareil reproducteur en développement chez les rats mâles, lorsqu'exposés durant la période de gestation. Le phtalate le plus semblable dans cette sous-catégorie, d'après la composition des groupes esters du DIUP, est le phtalate de diisodécyle (DIDP). Dû à leur ressemblance structurale et compositionnelle, les propriétés physico-chimiques du DIDP se retrouvent dans une étendue semblable de celles du DIUP. Donc, pour l'évaluation des effets androgéno-dépendants sur l'appareil reproducteur masculin à la suite de l'exposition durant la période de gestation, on suggère l'utilisation des niveaux d'effets rapportés du DIDP afin de caractériser les effets du DIUP sur la santé.

D911P-2 [UVCB]

Le mélange de phtalates D911P-2 est un mélange d'ortho-phtalates à esters alkyles ramifiés et linéaires de neuf et onze carbones de longueur. Les données disponibles sur sa composition laissent entendre que le D911P-2 (NE CAS 1111381-91-0) était auparavant la composante principale du phtalate de diméthyl (Palatino^{MD}) 11-9P-I (BASF 2011). Des monographies de produits font référence au Palatino^{MD} 11-9P-I (contenant du NE CAS 111381-91-0) comme un mélange d'esters de phtalates à base d'alcools C9 et C11 (BASF, 2001). D'après la composition des groupes esters et l'analyse des rapports structure-activité, le D911P-2 a été placé dans la sous-catégorie des phtalates à chaîne longue et on ne s'attend pas à ce qu'il cause des effets androgéniques sur l'appareil reproducteur masculin en développement chez les rats, lorsqu'exposés durant la période de gestation. Le phtalate le plus semblable dans cette sous-catégorie, d'après la composition des groupes esters du D911P-2 (NE CAS 111381-91-0), est le D911P (NE CAS 68515-43-5). Dans des procès-verbaux du CPSC disponibles au public, la BASF décrit le D911P (NE CAS 68515-43-5) comme un phtalate composé de 18 % de nonanols (C9), de 42 % de décanols (C10) et de 40 % de décanols (C11) dont plus de 80 % des alcools sont linéaires (BASF, 2009). Donc, pour l'évaluation des effets androgéno-dépendants sur l'appareil reproducteur masculin à la suite de l'exposition durant la période de gestation, on suggère l'utilisation des niveaux d'effets rapportés du D911P (NE CAS 68515-43-5) afin de caractériser les effets du D911P-2 (NE CAS 111381-91-0) sur la santé.

7.1.3 Sommaire des analogues proposés pour la lecture croisée des effets androgéniques pour les phtalates peu documentés

Tableau 7-4 : Analogues proposés pour la lecture croisée des niveaux d'effets androgéniques pour les phtalates à chaîne moyenne peu documentés

Phtalate	Analogue(s) proposé(s) pour les indicateurs de résultats androgéniques (exposition intra-utérine)
CHIBP (5334-09-8)†	DIBP/DCHP
BCHP (84-64-0)†	DBP/DCHP
DMCHP (27987-25-3)†	DCHP
BIOP (27215-22-1)†	DIOP/MBzP
79P (111381-89-6)^	DINP
B79P (68515-40-2)†*	DINP/MBzP
B84P (16883-83-3)†	BBP/DIBP/MBzP
DBzP (523-31-9)†	MBzP

† Substances faisant partie du groupe des substances des phtalates (gouvernement du Canada, 2012).

^ Phtalates LIS additionnels en considération pour une évaluation des risques cumulés.

* Un sommaire de l'étude approfondie de la toxicité sur la reproduction et le développement d'une génération se retrouve dans un dossier de REACH pour le B79P. Ce sommaire, ainsi que la lecture croisée, sera considéré pour l'évaluation des effets androgéniques.

Tableau 7-5 : Analogues proposés pour la lecture croisée des niveaux d'effets androgéniques pour les phtalates à longue chaîne peu documentés

Phtalate	Analogue(s) proposé(s) pour les indicateurs de résultats androgéniques (exposition intra-utérine)
610P (68648-93-1)^	DnOP^/DUP*
D911P -2 (111381-91-0)^	D911P^*
DIUP (85507-79-5)^	DIDP*

† Substances qui font partie du Groupe de substances des phtalates (gouvernement du Canada 2012).

^ Phtalates LIS additionnels en considération pour une évaluation des risques cumulés.

* Un sommaire pour l'étude approfondie de la toxicité sur la reproduction et le développement d'une génération se retrouve dans un dossier de REACH pour le B79P. Ce sommaire, ainsi que la lecture croisée, sera considéré pour l'évaluation des effets androgéniques.

8.Lecture croisée pour les effets généraux des phtalates

Les catégories et les analogues choisis ont été développés principalement afin de cerner les manquements dans les données sur les effets androgéniques lors de l'exposition intra-utérine sur la progéniture mâle des rats. Par contre, on anticipe que l'approche d'analogues présentée pourrait aussi être appropriée pour évaluer les effets généraux liés à l'exposition orale aux phtalates. Puisque la justification générale de la lecture croisée des indicateurs de résultats androgéniques prend en compte les similitudes dans la structure, la composition, les propriétés physico-chimiques et le métabolisme, les analogues pourraient aussi être appropriés dans l'évaluation des effets généraux d'après ces paramètres. Par contre, sans les données sur le mode d'action comme fondement des points communs des effets, il existe un plus grand degré d'incertitude associé à la lecture croisée pour les effets généraux.

Références

- [ACC] American Chemistry Council. 2006. High Production Volume (HPV) Chemical Challenge Program: Test Plan for the Phthalate Ester Category [Internet]. Phthalate Esters Panel. (HPV Testing Group). Report No.:201-16554A. [cité déc. 2013].
- ACD/Percepta [Prediction Module]. c1997-2012. Toronto (ON): Advanced Chemistry Development. Disponible au : www.acdlabs.com/products/percepta/
- Albro PW, Corbett JT, Schroeder JL, Jordan S, Matthews HB. 1982. Pharmacokinetics, interactions with macromolecules and species differences in metabolism of DEHP. *Environ Health Perspect* 45:19-25.
- Albro PW, Moore B. 1974. Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rat urine. *Journal of Chromatography* 94: 209-218.
- Albro PW, Thomas R, Fishbein L. 1973. Metabolism of diethylhexyl phthalate by rats. Isolation and characterization of the urinary metabolites. *Journal of Chromatography A* 76(2):321:330.
- Balbuena P, Campbell J, Clewell HJ, Clewell RA. 2013. Evaluation of a predictive in vitro Leydig cell assay for anti-androgenicity of phthalate esters in the rat. *Toxicology in Vitro* 27:1711-1718.
- Barlow NJ, Phillips SL, Wallace DG, Sar M, Gaido KW, Foster PMD. 2003a. Quantitative changes in gene expression in fetal rat testes following exposure to Di(n-butyl) phthalate. *Toxicological Sciences* 73(2):431-441.
- Barlow NJ, Foster PMD. 2003b. Pathogenesis of male reproductive tract lesions from gestation through adulthood following in utero exposure to di(n-butyl) phthalate. *Toxicologic Pathology* 31(4):397-410.
- BASF. 2001. Technical Data Sheet: Palatinol 11-9P-I High Molecular Weight Linear Phthalate. [Décembre 2001] Disponible au : <http://www2.basf.us/plasticizers/pdfs/palat-11.pdf>
- BASF. 2004. Technical Data Sheet: Palatinol 610P 6-8-10 Linear Phthalate. [Octobre 2004].
- BASF. 2009. BASF meeting with CPSC (PowerPoint Presentation). [22 juin 2009] Disponible au : <http://www.cpsc.gov/PageFiles/125838/BASFmeeting06222009.pdf>
- BASF. 2011. Commercial status of other phthalates: Comments to CPSC. [25 janvier 2011] Disponible au : <https://www.cpsc.gov/PageFiles/125742/harmon.pdf>
- BASF. 2013. Technical Data Sheet: Palatinol 111P-I Di-Undecyl Phthalate. [Janvier 2013] Disponible au : http://www2.basf.us/plasticizers/pdfs/products/TDS_111-I.pdf
- Boberg J, Christiansen S, Axelstad M, Kledal TS, Vinggaard AM, Dalgaard M, Nellemann C, Hass U. 2011. Reproductive and behavioural effects of diisononyl phthalate (DINP) in perinatally exposed rats. *Reproductive Toxicology* 31(2):200-209.
- Calafat AM, Brock JW, Silva MJ, Gray LE, Jr, Reidy JA, Barr DB, Needham LL. 2006a. Urinary and amniotic fluid levels of phthalate monoesters in rats after the oral administration of di(2-ethylhexyl) phthalate and di-n-butyl phthalate. *Toxicology* 217(1):22-30.

- Calafat, AM, Silva MJ, Reidy JA, Gray L E, Samandar E, Preau JLJ, Herbert AR, Needham LL. 2006b. Mono-(3-carboxypropyl) phthalate, a metabolite of di-n-octyl phthalate. *J Toxicol Environ Health A* 69: 215-227. Canada. 1994a. Phthalate de dibutyle [Internet]. Ottawa (ON) : Environnement Canada; Santé Canada. (Liste des substances d'intérêt prioritaire Rapport d'évaluation). [cité déc. 2013]. Disponible au : http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/phthalate_dibutyl_phtalate/index-fra.php
- Canada. 1994b. -Phthalate de bis(2-éthylhexyle [Internet]. Ottawa (ON) : Environnement Canada; Santé Canada. (Liste des substances d'intérêt prioritaire Rapport d'évaluation). [cité déc. 2013]. Disponible au : http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl1-lsp1/bis_2_ethylhexyl/index-fra.php
- Canada, ministère de l'Environnement, ministère de la Santé. 2011. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Plan pour gérer certaines substances inscrites sur la Liste intérieure*. *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 145, no. 41. Disponible au : <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2011/2011-10-08/html/notice-avis-fra.html#d127>
- Clayton, G.D. and F.E. Clayton (Eds.). 1981-1982. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology: Volume 2A, 2B, 2C: Toxicology*. 3rd Edition. John Wiley Sons, New York, NY. p. 4818.
- Clewell RA, Campbell JL, Ross SM, Gaido KW, Clewell HJ, Andersen ME. 2010. Assessing the relevance of *in vitro* measures of phthalate inhibition of steroidogenesis for *in vivo* response. *Toxicology in Vitro* 24(1): 327-334.
- Clewell RA, Sochaski M, Edwards K, Creasy DM, Wilson G, Andersen ME. 2013. Disposition of diisononyl phthalate and its effects on sexual development of the male fetus following repeated dosing in pregnant rats. *Reproductive Toxicology* 35: 56-69.
- [CPSC] Consumer Product Safety Commission. 2010. Toxicity review for di-n-octyl phthalate. 8 mars 2010] Disponible au : <http://www.cpsc.gov/PageFiles/126540/toxicityDNOP.pdf>
- [CPSC] Consumer Product Safety Commission. 2011a. Toxicity review for diisoheptyl phthalate (CAS RN 71888-89-6). [14 juillet 2011] Disponible au : <http://www.cpsc.gov/PageFiles/125776/dihp.pdf>
- [CPSC] Consumer Product Safety Commission. 2011b. Toxicity review for diisooctyl phthalate (CAS RN 71888-89-6). [2 mai 2011] Disponible au : <http://www.cpsc.gov/PageFiles/125782/diop.pdf>
- [CPSC] Consumer Product Safety Commission. 2011c. Toxicity review for Di-C9-11-alkyl phthalate (D911P). [24 octobre 2010] Disponible au : <http://www.cpsc.gov/PageFiles/125785/di911p.pdf>
- Daniel JW and Bratt H. 1974. The absorption, metabolism and tissue distribution of di(2-ethylhexyl)phthalate in rats. *Toxicology* 2(1):51-65.
- [ECHA] European Chemicals Agency. 2010. Review of new available information for di-n-octyl phthalate (DNOP). Helsinki (FI): ECHA. [cité déc. 2013]. Disponible au : https://echa.europa.eu/documents/10162/13641/dnop_echa_review_report_2010_6_en.pdf
- [ECHA] European Chemicals Agency. 2012. CLH Report for Diisoohexyl Phthalate (68515-50-4). Helsinki (FI): ECHA. Disponible au : <http://echa.europa.eu/documents/10162/a062e3f3-80b9-4e90-9848-dd73c42764df>
- [ECHA] European Chemicals Agency. 2013. Registered Substances database. Helsinki (FI): ECHA. [cité déc. 2013]. Disponible au : www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances

[ECHA] European Chemicals Agency. 2013a. Registered Substances database. Search results for CAS RN [131-11-3]. Helsinki (FI): ECHA. [cité déc. 2013]. Disponible au : www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances

[ECHA] European Chemicals Agency. 2013b. Registered Substances database. Search results for CAS RN [84-66-2]. Helsinki (FI): ECHA. [cité déc. 2013]. Disponible au : www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances

[ECHA] European Chemicals Agency. 2013c. Registered Substances database. Search results for CAS RN [84-69-5]. Helsinki (FI): ECHA. [cité déc. 2013]. Disponible au : www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances

[ECHA] European Chemicals Agency. 2013d. Registered Substances database. Search results for CAS RN [84-74-2]. Helsinki (FI): ECHA. [cité déc. 2013]. Disponible au : www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances

[ECHA] European Chemicals Agency. 2013e. Registered Substances database. Search results for CAS RN [85-68-7]. Helsinki (FI): ECHA. [cité déc. 2013]. Disponible au : www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances

[ECHA] European Chemicals Agency. 2013f. Registered Substances database. Search results for CAS RN [84-61-7]. Helsinki (FI): ECHA. [cité déc. 2013]. Disponible au : www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances

[ECHA] European Chemicals Agency. 2013g. Registered Substances database. Search results for CAS RN [117-81-7]. Helsinki (FI): ECHA. [cité déc. 2013]. Disponible au : www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances

[ECHA] European Chemicals Agency. 2013h. Registered Substances database. Search results for CAS RN [3648-20-2]. Helsinki (FI): ECHA. [cité déc. 2013]. Disponible au : www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances

[ECHA] European Chemicals Agency. 2013i. Registered Substances database. Search results for CAS RN [85507-79-5]. Helsinki (FI): ECHA. [cité déc. 2013]. Disponible au : www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances

[ECHA] European Chemicals Agency. 2013j. Registered Substances database. Search results for CAS RN [68515-47-9]. Helsinki (FI): ECHA. [cité déc. 2013]. Disponible au : www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances

[ECHA] European Chemicals Agency. 2013k. Evaluation of new scientific evidence concerning DINP and DIDP in relation to entry 52 of Annex XVII to REACH Regulation (EC) No 1907/2006. Helsinki (FI): ECHA. [cité déc. 2013]. Disponible au : <http://echa.europa.eu/documents/10162/31b4067e-de40-4044-93e8-9c9ff1960715>

European Commission. c2000a. IUCLID Dataset, DIHepP, CAS No. 71888-89-6 [Internet]. Year 2000 CD-ROM edition. [place unknown]: European Chemicals Agency, European Commission. [créé le 18 févr. 2000]. Disponible au : www.esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=dat

European Commission. c2000b. IUCLID Dataset, DIDP, CAS No. 26761-40-0 [Internet]. Year 2000 CD-ROM edition. [lieu inconnu]: European Chemicals Agency, European Commission. [créé le 18 févr. 2000]. Disponible au : www.esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=dat

Eigenberg DA, Bozigian HP, Carter DE, Sipes IG. 1986. Distribution, excretion, and metabolism of butylbenzyl phthalate in the rat. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 17(4):445-456.

Ema M, Miyawaki E, Hirose A, Kamata E. Decreased anogenital distance and increased incidence of undescended testes in fetuses of rats given monobenzyl phthalate, a major metabolite of butyl benzyl phthalate. *Reproductive Toxicology* 17 (4): 407-412.

European Chemicals Bureau. 2004. EURAR, dibutyl phthalate (CAS No: 84-74-2, ENIECS No: 201-557-4) with addendum 2004. 1st Priority List. Vol 29. Report. pp. 165.

Fabjan, E., Hulzebos, E., Mennes, W., Piersma, A.H. 2006. A category approach for reproductive effects of phthalates. *Critical Reviews in Toxicology*. 36 (9): 695-726.

Fennell TR, Krol WL, Summer SCJ, Snyder RW. 2004. Pharmacokinetics of dibutylphthalate in pregnant rats. *Toxicological Sciences* 82(2): 407-418.

Fisher JS, Macpherson S, Marchetti N, Sharpe RM. 2003. Human 'testicular dysgenesis syndrome': a possible model using *in-utero* exposure of the rat to dibutyl phthalate. *Human Reproduction* 18(7): 1383-1394.

Foster PMD, Gray E, Leffers H, Skakkebaek NE. 2006. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *International Journal of Andrology* 29(1):140-147.

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.

Foster PM, Cook MW, Thomas LV, Walters DG, Gangolli SD. 1983. Differences in urinary metabolic profile from di-n-butyl phthalate-treated rats and hamsters. A possible explanation for species differences in susceptibility to testicular atrophy. *Drug Metab Dispos* 11(1):59-61.

General Motors Research Laboratories. 1983. Effect of dose on di-isodecyl phthalate disposition in rats. EPA document N°878213821, OTS 206315. As cited in NTP (2000) and European Chemicals Bureau (2004).

Gouvernement du Canada. 2012. Profile de groupe pour le phtalates. Ottawa (ON). Disponible au : <http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/group/phthalate/profil-fra.php>

Gray Jr LE, Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachaneni, DNR, Parks L. 2000. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicological Sciences* 58(2):350-365.

Gray Jr LE, Barlow NJ, Howdeshell KL, Ostby JS, Furr JR, Gray CL. 2009. Transgenerational effects of di (2-ethylhexyl) phthalate in the male CRL:CD(SD) rat: added value of assessing multiple offspring per litter. *Toxicological Sciences* 110(2):411-425.

Hannas BR, Lambricht CS, Furr J, Howdeshell KL, Wilson VS, Gray LE. 2011. Dose-response assessment of fetal testosterone production and gene expression levels in rat testes following *in utero* exposure to diethylhexyl phthalate, diisobutyl phthalate, diisoheptyl phthalate, and diisononyl phthalate. 2011. *Toxicological Sciences* 123(1):206-216.

Hannas BR, Lambright CS, Furr J, Evans N, Foster PMD, Gray EL, Wilson VS. 2012. Genomic biomarkers of phthalate-induced male reproductive developmental toxicity: A targeted RT-PCR array approach for defining relative potency. *Toxicological Sciences* 125(2):544-557.

Haynes WM, Lide DR, editors. 2010. CRC handbook of chemistry and physics. 90th ed. [Internet version 2010]. Physical constants of organic compounds [Internet]. Section 3: 238. [cité déc. 2009]. Disponible au : <http://www.hbcnetbase.com/>

Santé Canada. 2009. Cadre intégré définitif pour les éléments liés à la santé de la catégorisation des substances inscrites sur la Liste intérieure des substances (LIS) visées par la LCPE (1999). Ottawa (ON): Santé Canada. HC Pub. 4177; Cat. H128-1/08-555. 66 pp. Disponible au : http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/final_framework-int-cadre-fra.php

Howdeshell K, Wilson V, Furr J, Lambright C, Rider C, Blystone C, Hotchkiss A, Gray E. 2008. A mixture of five phthalates esters inhibits fetal testicular testosterone production in the Sprague-Dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. *Toxicological Sciences* 105(1):153-165.

[HSDB] Hazardous Substances Data Bank [Base de données sur Internet]. 2013. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [Déc. 2013]. Disponible au : www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB

Hushka LJ, waterman SJ, Keller LH, Trimmer GW, Freeman JJ, Ambroso JL, Nicolich M, McKee RH. 2001. Two-generation reproduction studies in rats fed di-isodecyl phthalate. *Reproductive Toxicology* 15(2):153-169.

Intrinsik. 2013. Summary of Genomics Research on Phthalates. Unpublished Report submitted to Health Canada. Ottawa (ON): Health Canada, Existing Substances Risk Assessment Bureau, Safe Environments Directorate. [Févr. 2013].

Kaneshima H, Yamaguchi T, Okui T, Naitoh M. 1978. Studies on the effects of phthalate esters on the biological system (part 2)--in vitro metabolism and biliary excretion of phthalate esters in rats. *Bull Environ Contam Toxicol* 19(4):502-9.

Kato K., Silva MJ, Wolf C, Gray LE, Needham LL, Calafat AM. 2007. Urinary metabolites of diisodecyl phthalate in rats. *Toxicology* 236(1-2): 114-122.

Kawano M. 1980. Toxicological studies on phthalate esters. 2. Metabolism, accumulation and excretion of phthalate esters in rats. *Japanese Journal of Hygiene*, 35:693-701.

Kleymenova E, Swanson C, Boekelheide K, Gaido KW. 2005. Exposure in utero to di(n-butyl) phthalate alters the vimentin cytoskeleton of fetal rat sertoli cells and disrupts sertoli cell-gonocyte contact. *Biology of Reproduction* 73(3):482-490.

[KOWWIN] Octanol-Water Partition Coefficient Program for Microsoft Windows [estimation model]. 2010. Version 1.68. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. Disponible au : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

Lehmann KP, Phillips S, Sar M, Foster PM, Gaido KW. 2004. Dose-dependent alterations in gene expression and testosterone synthesis in the fetal testes of male rats exposed to di(n-butyl) phthalate. *Toxicological Sciences* 81(1):60-68.

- Letinski DJ, Connelly MJ, Peterson DR, Parkerton TF. 2002. Slow-stir water solubility measurements of selected alcohols and diesters. *Chemosphere* 48(3):257-265.
- Leyder, F. and P. Boulanger. 1983. Ultraviolet absorption, aqueous solubility, and octanol-water partition coefficient for several phthalates. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 30: 152-157.
- Lhuguenot JC, Mitchell AM, Milner G, Lock EA, Elcombe CR. 1985. The metabolism of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP) in rats: In vivo and in vitro dose and time dependency of metabolism. *Toxicol Appl Pharmacol* 80(1):11-22.
- Lide DR, editor. 2002. *CRC handbook of chemistry and physics*. 83rd ed. Boca Raton (FL): CRC Press.
- Liu K, Lehmann KP, Sar M, Young SS, Gaido KW. 2005. Gene expression profiling following *in utero* exposure to phthalate esters reveals new gene targets in the etiology of testicular dysgenesis. *Biology of Reproduction* 73(1):180-192.
- Makris SL, Euling SY, Gray LE, Benson R, Foster PMD. 2013. Use of genomic data in risk assessment case study: I. Evaluation of the dibutyl phthalate male reproductive development toxicity data set. *Toxicology and Applied Pharmacology* 271(3):336-348.
- Martino-Andrade AJ, Chahoud I. 2010. Reproductive toxicity of phthalate esters. *Molecular Nutrition and Food Research* 54(1):148-157.
- McKee RH, El-Hawari M, Stoltz M, Pallas F, Lington AW. 2002. Absorption, disposition and metabolism of di-isononyl phthalate (DINP) in F-344 rats. *Journal of Applied Toxicology* 22(5):293-302.
- McKee RH, Pavkov KL, Trimmer GW, Keller LH, Stump DG. 2006. An assessment of the potential developmental and reproductive toxicity of di-isoheptyl phthalate in rodents. *Reproductive Toxicology* 21(3):241-252.
- McKinnell C, Sharpe RM, Manhood K, Hallmark N, Scott H, Ivell R, Staub C, Jégou B, Haag F, Koch-Nolte F, Hartung S. 2005. Expression of insulin-like factor 3 protein in the rat testis during fetal and postnatal development and in relation to cryptorchidism induced by *in utero* exposure to di(n-butyl) phthalate. *Endocrinology* 146(10): 4536-4544.
- [MPBPVPWIN] Melting Point Boiling Point Program for Microsoft Windows [Estimation Model]. 2010. Version 1.43. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. [cité déc. 2013]. Disponible au : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm
- Mylchreest E, Sar M, Cattley RC, Foster PMD. 1999. Disruption of androgen-regulated male reproductive development di(n-butyl) phthalate during late gestation in rats in different from flutamide. *Toxicology and Applied Pharmacology* 156(2):81-95.
- [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. Disponible au : http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=12528
- Nativelle C, Picard K, Valentin I, Lhuguenot JC, Chagnon MC. 1999. Metabolism of n-butyl phthalate in the female wistar rat. Identification of new metabolite. *Food and chemical toxicology* 37(8):905-917.

[NICNAS] Australian Government Department of Health and Ageing. 2008. Existing Chemical Hazard Assessment Report. Disponible au : http://www.nicnas.gov.au/_data/assets/pdf_file/0009/4977/DMP-hazard-assessment.pdf

[NICNAS] Australian Government Department of Health and Ageing. 2011. Priority Existing Chemical Assessment Report No. 33. Disponible au : www.nicnas.gov.au/_data/assets/word_doc/0004/5089/PEC33-Diethyl-Phthalate-DEP.docx

[OECD] Organisation for Economic Co-operation and Development. 2004. SIDS Initial Assessment Profile for High Molecular Weight Phthalate Esters (HMWPE). SIAM [SIDS Initial Assessment Meeting] 19, 19-22 October 2004. Disponible au : <http://webnet.oecd.org/hpv/UI/handler.axd?id=3744a3ff-ef6d-4a04-ba90-f311d99e62d0>

[OECD] Organisation for Economic Co-operation and Development. 2007. Guidance on Grouping of Chemicals [Internet]. Paris (FR): OECD, Environment Directorate. (Series on Testing and Assessment No.80). Report No.: ENV/JM/MONO(2007)28, JT03232745. [cité déc. 2013]. Paris (FR): OECD.

Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, Abbott BD, Klinefelter GR, Barlow NJ, Gray Jr LE. 2000. The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicological Sciences* 58(2):339-349.

Petrescu AD, Gallegos AM, Okamura Y, Strauss JF, Schroeder F. 2001. Steroidogenic Acute Regulatory Protein Binds Cholesterol and Modulates mitochondrial Membrane Sterol Domain Dynamics. *The Journal of Biological Chemistry* 276(40):36970-36982.

[PhysProp] Interactive PhysProp Database [database on the Internet]. 2006. Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. [cité déc. 2013]. Disponible au : www.syrres.com/what-we-do/databaseforms.aspx?id=386

Saillenfait AM, Payan JP, Fabry JP, Beydon D, Langonne I, Gallissot F, Sabaté JP. 1998. Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of Di-n-butyl phthalate administered to pregnant rats. *Toxicological Sciences* 45(2):212-224.

Saillenfait AM, Sabaté JP, Gallissot F. 2008. Diisobutyl phthalate impairs the androgen-dependent reproductive development of the male rat. *Reproductive Toxicology* 26(2):107-115.

Saillenfait AM, Sabaté JP, Gallissot F. 2009a. Effects of in utero exposure to di-n-hexyl phthalate on the reproductive development of the male rat. *Reproductive Toxicology* 28(4):468-476.

Saillenfait AM, Sabaté JP, Gallissot F. 2009b. Differential developmental toxicities of di-n-hexyl phthalate and dicyclohexyl phthalate administered orally to rats. *Journal of Applied Toxicology* 29(6):510-521.

Saillenfait AM, Roudot AC, Gallissot F, Sabaté JP, Chagnon MC. 2011a. Developmental toxic potential of di-n-propyl phthalate administered orally in rats. *Journal of Applied Toxicology* 31(1):36-44.

Saillenfait AM, Roudot AC, Gallissot F, Sabaté JP. 2011b. Prenatal developmental toxicity studies on di-n-heptyl and di-n-octyl phthalates in Sprague-Dawley rats. *Reproductive Toxicology* 32(2):268-276.

Saillenfait AM, Sabaté JP, Robert A, Rouiller-Fabre V, Roudot AC, Moison D, Denis F. 2013a. Dose-dependent alterations in gene expression and testosterone productions in fetal rat testis after exposure to di-n-hexyl phthalate. *Journal of Applied Toxicology* 33(9):1027-1035.

Saillenfait AM, Sabaté JP, Robert A, Cossec B, Roudot AC, Denis F, Burgart M. 2013b. Adverse effects of diisooctyl phthalate on the male rat reproductive development following prenatal exposure. *Reproductive Toxicology* 42:192-202.

Saillenfait AM, Gallissot F, Sabaté JP, Remy A. 2013c. Prenatal developmental toxicity studies on diundecyl and ditridecyl phthalates in Sprague Dawley rats. *Reproductive Toxicology* 37:49-55.

Sato M, Adachi T, Tanaka A, Yamaha T. 1984. Biochemical studies on phthalic esters. IV. Metabolites of diheptyl in rats. *Drug Metabolism and Disposition* 12(4):517-522.

Sharpe RM. 2001. Hormones and testis development and the possible adverse effects of environmental chemicals. *Toxicology Letters* 120(1-3):221-232.

Short RD, Robinson EC, Lington AW, Chin AE. 1987. Metabolic and peroxisome proliferation studies with di(2-ethylhexyl)phthalate in rats and monkeys. *Toxicology and Industrial Health* 3(2):185-195.

Silva MJ, Samandar E, Reidy JA, Hauser R, Needham LL, Calafat AM. 2007. Metabolite profiles of di-n-butyl phthalate in humans and rats. *Environ Sci Technol* 41(21):7576-80.

Silva MJ, Kato K, Wolf C, Samandar E, Silva SS, Gray EL, Needham LL, Calafat AM. 2006. Urinary biomarkers of di-isononyl phthalate in rats. *Toxicology* 223(1-2):101-12.

Silva MJ, Kato K, Gray EL, Wolf C, Needham LL, Calafat AM. (2005). Urinary metabolites of di-n-octyl phthalate in rats. *Toxicology* 210: 123-133.

Sjoberg P, Bondesson U, Hammarlund M. 1985. Non-linearities in the pharmacokinetics of di-(2-ethylhexyl) phthalate and metabolites in male rats. *Arch Toxicol* 58(2):72-7.

Tilman C, Capel B. 2002. Cellular and molecular pathways regulating mammalian sex determination. *Recent Prog Horm Res* 57:1-18.

Thompson CJ, Ross SM, Gaido KW. 2004. Di(n-butyl) phthalate impairs cholesterol transport and steroidogenesis in the fetal rat testis through a rapid and reversible mechanism. *Endocrinology* 145(3):1227-1237.

Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Fail PA, Seely JC, Brine DR, Barter RA, Butala JH. 2004. Reproductive toxicity evaluation of dietary butyl benzyl phthalate (BBP). *Reproductive Toxicology* 18(2):241-264.

[VCC] Virtual Computational Chemistry Laboratory. 2005. Tetko IV, Gasteiger J, Todeschini R, Mauri A, Livingstone D, Ertl P, Palyulin VA, Radchenko EV, Zefirov NS, Makarenko AS, Tanchuk VY, Prokopenko VV, *J. Comput. Aid. Mol. Des.*,19: 453-63.

Viger RS, Silversides DW, Tremblay JJ. 2005. New insights into the regulation of mammalian sex determination and male sex differentiation. *Vitamins & Hormones* 70:387-413.

Williams DT and Blanchfield BJ. 1975. The retention, distribution, excretion, and metabolism of dibutyl phthalate-7-14 C in the rat. *J Agric Food Chem* 23(5):854-8.

Wilson VS, Lambright C, Furr J, Ostby J, Wood C, Held G, Gray LE. 2004. Phthalate ester-induced gubernacular lesions are associated with reduced insl3 gene expression in the fetal rat testis. *Toxicology Letters* 146(3):207-215.

[WSKOWWIN] Water Solubility for Organic Compounds Program for Microsoft Windows [Estimation Model]. 2010. Version 1.42. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. [cité déc. 2013]. Disponible au : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

Annexe A

Estimés de la composition typique des phtalates d'intérêt

Tableau A-1 Estimés de la composition typique (en pourcentage) des chaînes principales de carbones des esters pour la catégorie des esters phtaliques à chaîne courte

Phtalate (NR CAS)	Groupes esters	≤C2	C3	C4	C5	C6	C7	≥C8	Autre	Réf.
	ramifié									
DMP (131-11-3)	méthyle linéaire	100	-	-	-	-	-	-	-	(ACC, 2006)
DEP (84-66-2)	éthyle linéaire	100	-	-	-	-	-	-	-	(ECHA, 2013 b)

Tableau A-2 Estimés de la composition typique (en pourcentage) des chaînes principales de carbones des esters pour la catégorie des esters phtaliques à chaîne moyenne

Phtalate (NR CAS)	Groupes esters	≤C2	C3	C4	C5	C6	C7	≥C8	Autre	Réf.
	ramifié									
DPrP (131-16-8)	propyle linéaire	-	100	-	-	-	-	-	-	(Saillenfait <i>et al.</i> , 2011a)
DIBP (84-69-5)	isobutyle ramifié	-	100	-	-	-	-	-	-	(ECHA, 2013c)
CHIBP (5334-09-8)	Isobutyle et cyclohexyle Ramifié/cyclique	-	50	-	-	-	-	-	50 cyclohexyle	Données limitées ^a
BCHP (84-64-0)	n-butyle et cyclohexyle Ramifié/cyclique	-	-	50	-	-	-	-	50 cyclohexyle	Données limitées ^a

DBP (84-74-2)	n-butyle linéaire	-	-	100	-	-	-	-	-	(ECHA, 2013d)
BBP (85-68-7)	n-butyle et benzyle Linéaire/ benzyle	-	-	50	-	-	-	-	50 benzy- le	(ECHA, 2013e)
DCHP (84-61-7)	Cyclo- hexyle Cyclique	-	-	-	-	-	-	-	100 cyclo- hexyle	(ECHA, 2013f)
DMCHP (27987-25-3)	Méthyl- cyclo- hexyle Cycle	-	-	-	-	-	-	-	100 cyclo- hexyle	Données limitées ^a
DIHepP (71888-89-6)	Iso- heptyle et n-heptyle Linéaire et ramifié	-	-	-	-	80	20	-	-	(CPSC, 2011a) (ACC, 2006)
DIOP (27554-26-3)	Diméthyl- hexyle et méthyle heptyle ramifié	-	-	-	-	70 - 75	25 - 30	-	-	(CPSC, 2011b) (ACC, 2006)
BIOP (27215-22-1)	Diméthyl- hexyle, méthyle heptyle et benzyle Ramifié et benzyle	-	-	-	-	45- 50	0-5	-	50	Données limitées ^a extrapolé à partir de la composition du DIOP
DEHP (117-81-7)	éthyl- hexyle ramifié	-	-	-	-	100	-	-	-	(ECHA, 2013 g)
DnHP (84-75-3)	n-hexyle linéaire	-	-	-	-	100	-	-	-	(ECHA, 2011)

79P [Mélange UVCB C7- C9] (111381- 89-6)	Méthyl- heptyle et nonyle Linéaire et ramifié			15			85			(ACC, 2006)
DINP-1 (68515- 48-0)	Méthyl- éthyl- hexyle, diméthyl- heptyle, méthyl- octyle, n- nonyle et isodécyle Linéaire et ramifié	-	-	-	-	5-10	45- 55	20- 45	-	(ECHA, 2013 k)
DINP-2 (28553- 12-0)	Méthyl- éthyl- hexyle, diméthyl- heptyle, méthyl- octyle et n-nonyle Linéaire et ramifié	-	-	-	-	5-10	40- 45	35- 50	-	(ECHA, 2013 k)
B79P (68515- 40-2)	Méthyl- heptyle ramifié/ nonyle et benzyle Linéaire, ramifié et benzyle	-	-	2			48		50 benzy- le	(ACC, 2006)

B84P (16883-83-3)	Benzyle, butyrate d'iso- octyle Ramifié et benzyle	-	-	-	50 ^b	-	-	-	50 benzy- le	(ACC, 2006)
DBzP (523-31-9)	benzyle	-	-	-	-	-	-	-	100 benzy- le	Données limitées ^a

^a Aucune donnée de composition n'a été retrouvée. La composition a été approximée d'après le nom LSI ou l'avis d'un expert.

^b Le B84P contient un groupe ester benzyle et un groupe ester butyrate d'isooctyle. Le simulateur d'hydrolyse contenu dans la boîte à outils de l'OCDE indique que l'un des métabolites potentiels du B84P possède une chaîne principale de carbone de longueur maximale de 5. Ceci est causé par la liaison ester présente au centre de la chaîne alkyle. Le B84 est prudemment placé dans la catégorie des esters phtaliques à chaîne moyenne dû à ce métabolite potentiel.

Tableau A-3 Estimés de la composition typique (en pourcentage) des chaînes principales de carbones des esters pour la catégorie des esters phtaliques à chaîne longue

Phtalate (NR CAS)	Groupes esters	≤C2	C3	C4	C5	C6	C7	≥C8	Autre	Réf.
	Ramifié									
610P [mélange UVCB C 6, 8, 10] (68648- 93-1)	Hexyle, octyle, décyle Linéaire	-	-	-	-	8	-	92	-	(ACC, 2006) (BASF, 2011; BASF, 2004)
DIDP (26761- 40-0) (68515- 49-1)	Méthyl- heptyle, méthyl- octyle et méthyl- nonyle ramifié	-	-	-	-	-	0-10	70- 90	-	(ECHA, 2013k)
DnOP (117-84- 0)	n-octyle linéaire	-	-	-	-	-	-	100	-	(CPSC, 2010) (ECHA, 2010)

D911P [Mélange UVCB C 9-C11] (68515- 43-5)	Nonyle, décyle et undécyle Principale- ment linéaire	-	-	-	-	-	-	>97	-	(CPSC, 2011c) (BASF, 2009)
DUP (3648- 20-2)	undécyle Principale- ment linéaire	-	-	-	-	-	-	100	-	(ECHA, 2013 h) (BASF, 2013)
D911P-2 [Mélange UVCB nonyle, undécyle] (111381- 91-0)	Nonyle, undécyle Principale- ment linéaire	-	-	-	-	-	-	100	-	(BASF, 2011) (BASF, 2001)
DIUP (85507- 79-5)	Méthyl- décyle, Méthyl- undécyle et Méthyl- dodécyle ramifié	-	-	-	-	-	-	100	-	(ECHA, 2013i)
DTDP [Mélange UVCB] (68515- 47-9)	Undécyle, Dodécyle, Tridécyle, tétradécyle ramifié	-	-	-	-	-	-	100	-	(ECHA, 2013 j)

Annexe B

Structures représentatives des phtalates d'intérêt

Tableau B-1 Structures représentatives des phtalates à chaîne courte

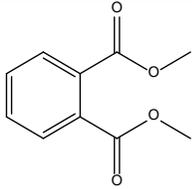
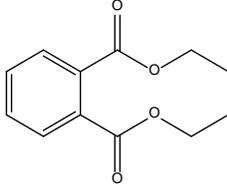
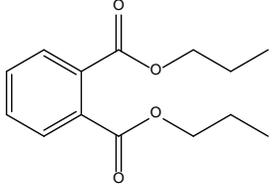
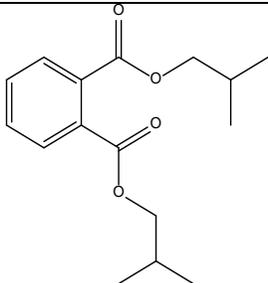
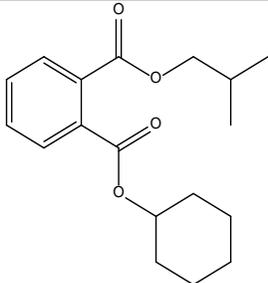
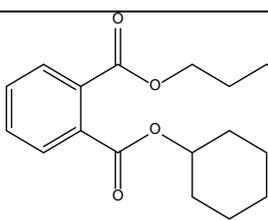
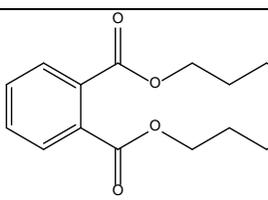
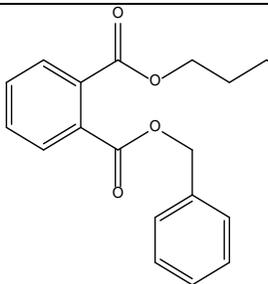
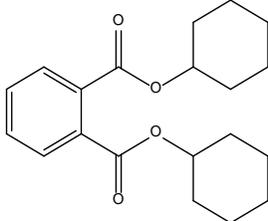
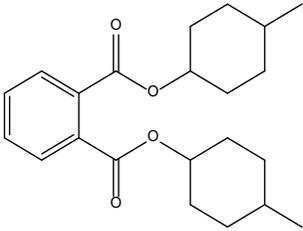
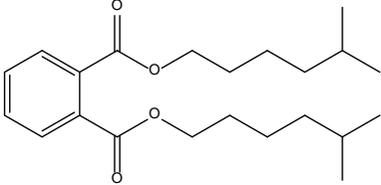
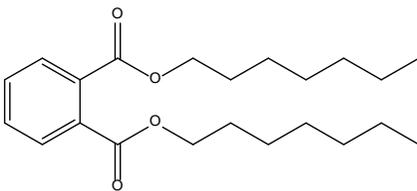
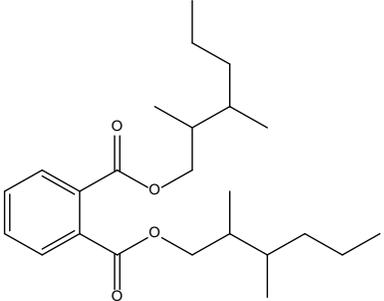
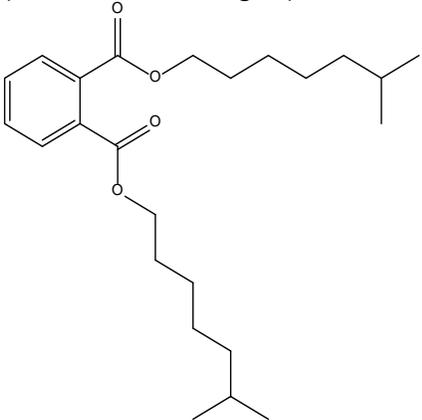
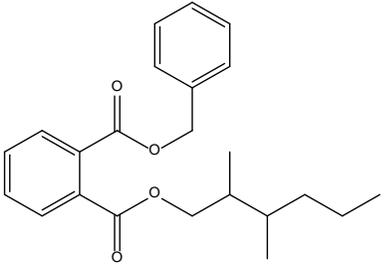
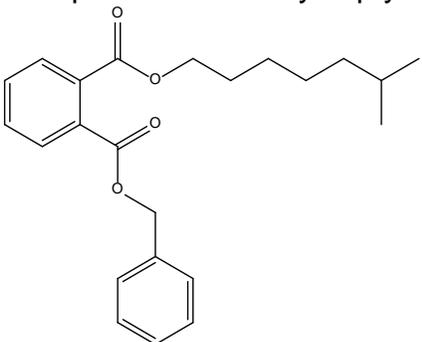
Phtalate (NR CAS) [Type de substance]	Ramifiée	Nombre de carbones dans la chaîne alkyle	Nombre de carbones dans la chaîne principale la plus longue	Structures(s) représentative(s)
DMP (131-11-3) [Discrète]	Linéaire	1	1	
DEP (84-66-2) [Discrète]	Linéaire	2	2	

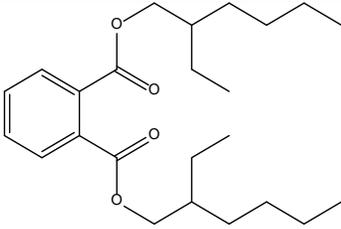
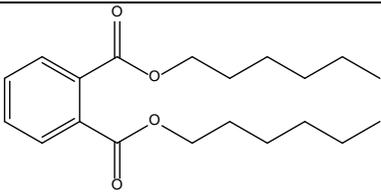
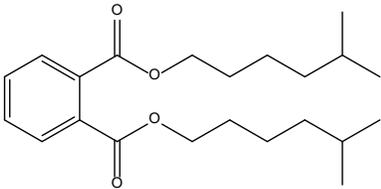
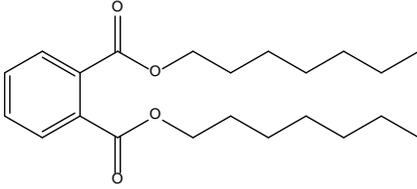
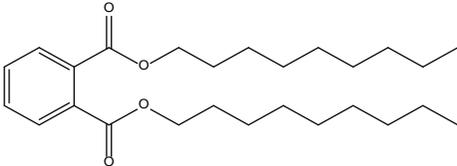
Tableau B-2 Structures représentatives des phtalates à chaîne moyenne

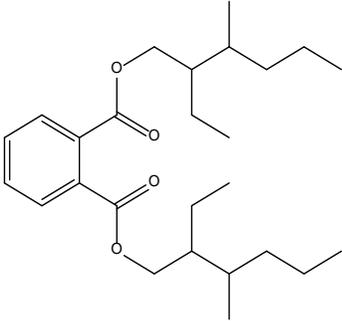
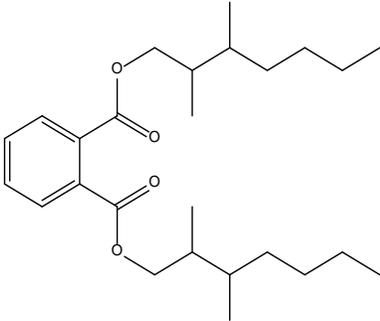
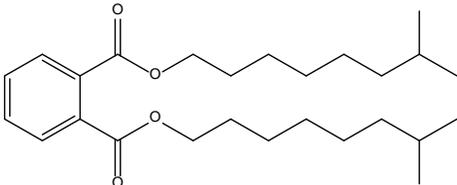
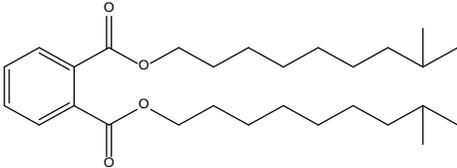
Phtalate (NR CAS) [Type de substance]	Ramifiée	Nombre de carbones dans la chaîne alkyle	Nombre de carbones dans la chaîne principale la plus longue	Structures(s) représentative(s)
DPrP (131-16-8) [Discrète]	Linéaire	3	3	

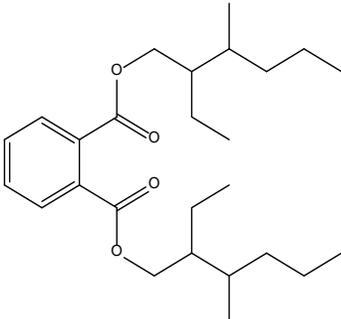
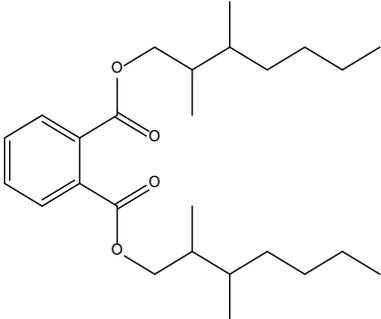
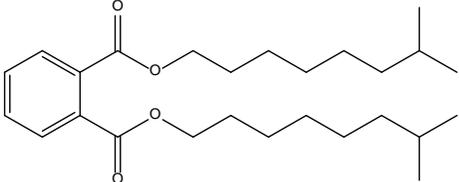
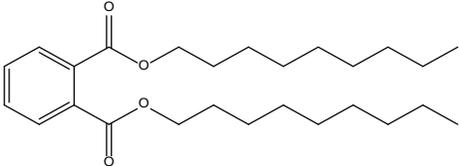
DIBP (84-69-5) [Discrète]	Ramifiée	4	3	
CHIBP (5334-09-8) [Discrète]	Ramifiée/ Cyclique	4 6 (cyclo)	3 6 (cyclo)	
BCHP (84-64-0) [Discrète]	Linéaire/ Cyclique	4 6 (cyclo)	4 6 (cyclo)	
DBP (84-74-2) [Discrète]	Linéaire	4	4	
BBP (85-68-7) [Discrète]	Linéaire/ Benzyle	4 Benzyle	4 Benzyle	
DCHP (84-61-7) [Discrète]	Cyclique	6 (cyclo)	6 (cyclo)	

DMCHP (27987-25-3) [Discrète]	Cyclique	7	6 (cyclo)	
DIHepP (71888-89-6) [Mélange d'isomères]	Linéaire/ Principalement ramifiée	7	6 - 7	<p data-bbox="976 457 1406 531">Groupes esters méthylhexyles (isomères mélangés)</p>  <p data-bbox="976 768 1349 804">Groupes esters n-heptyles</p> 

<p>DIOP (27554-26-3) [Mélange d'isomères]</p>	<p>Ramifiée</p>	<p>8</p>	<p>6 – 7</p>	<p>Groupes esters diméthylhexyles (isomères mélangés)</p>  <p>Groupes esters méthylheptyles (isomères mélangés)</p> 
<p>BIOP (27215-22-1) [Mélange d'isomères]</p>	<p>Ramifiée</p>	<p>8 Benzyle</p>	<p>6 – 7 Benzyle</p>	<p>Groupes esters diméthylhexyles</p>  <p>Groupes esters méthylheptyles</p> 

DEHP (117-81-7) [Discrète]	Ramifiée	8	6	
DnHP (84-75-3) [Discrète]	Linéaire	6	6	
79P (111381-89-6) [UVCB]	Linéaire et ramifiée	7 - 9	6 - 9	<p data-bbox="976 663 1357 705">Groupe ester méthylhexyle</p>  <p data-bbox="976 926 1300 968">Groupe ester n-heptyle</p>  <p data-bbox="976 1157 1292 1199">Groupe ester n-nonyle</p> 

DINP-1 (68515-48-0) [Mélange d'isomères]	Ramifiée	9-10	6* - 9	<p>Groupes esters méthyléthylhexyle</p>  <p>Groupes esters diméthylheptyle</p>  <p>Groupes esters méthyl-octyle</p>  <p>Groupes esters isodécyle</p> 
--	----------	------	--------	--

<p>DINP-2 (28553-12-0) [Mélange d'isomères]</p>	<p>Principalement ramifiée</p>	<p>9</p>	<p>6* - 9</p>	<p>Groupes esters méthyléthylhexyle</p>  <p>Groupes esters diméthylheptyle</p>  <p>Groupes esters méthyl-octyle</p>  <p>Groupes esters n-nonyle</p> 
---	--------------------------------	----------	---------------	---

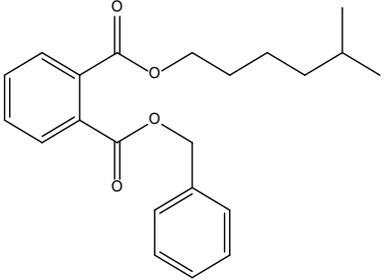
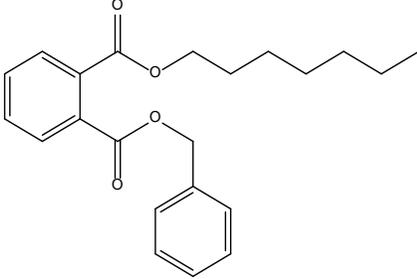
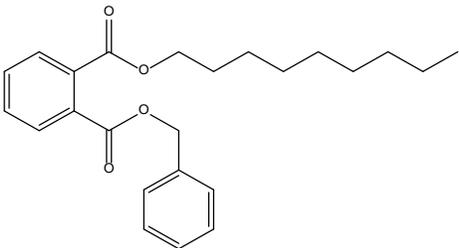
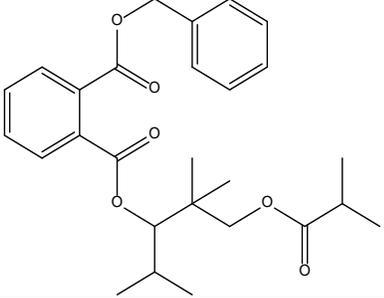
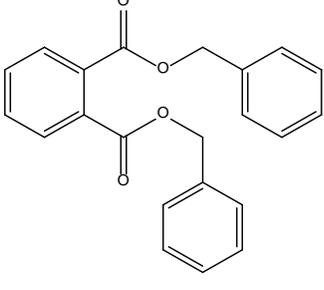
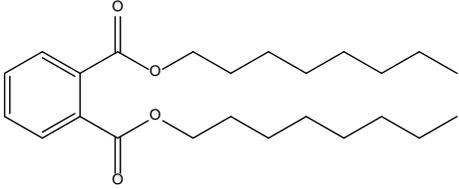
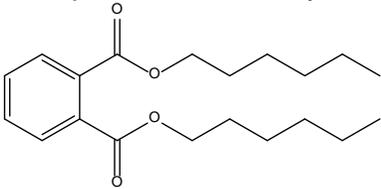
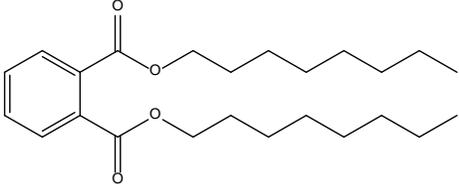
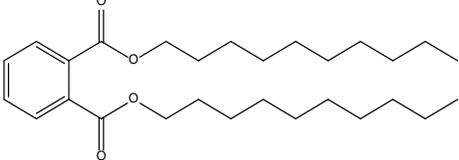
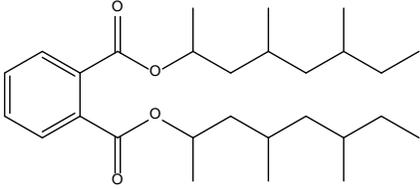
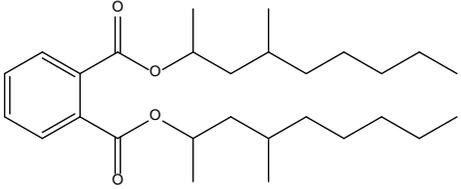
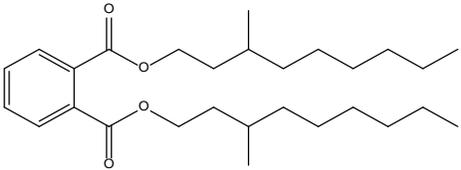
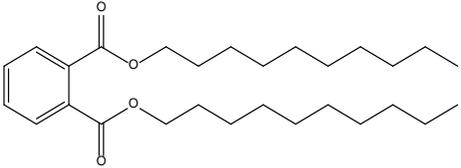
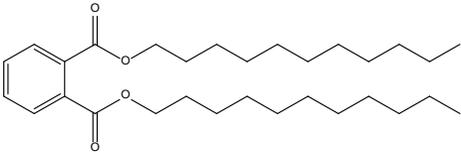
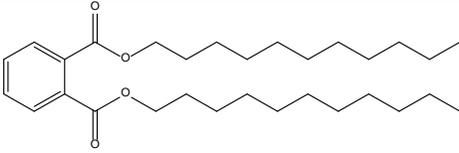
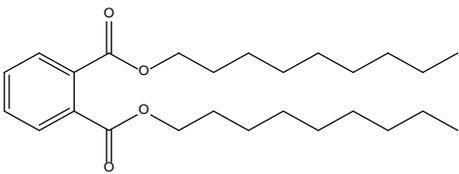
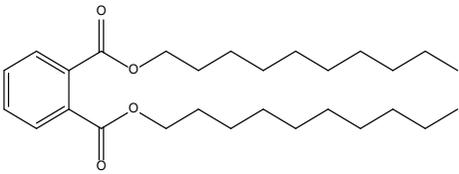
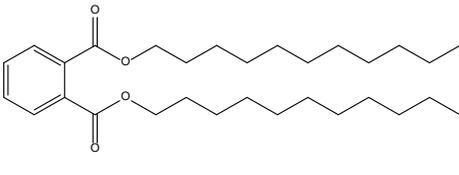
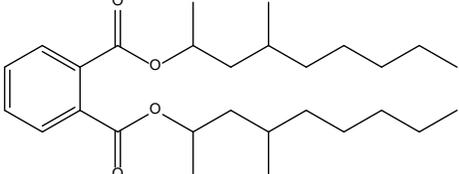
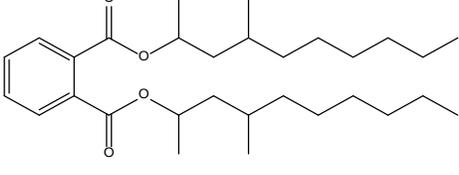
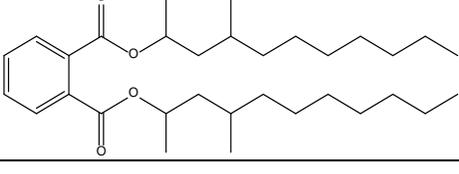
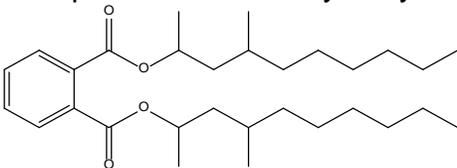
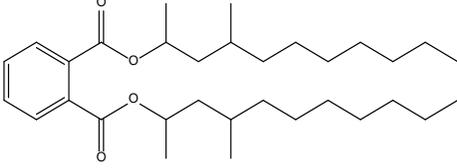
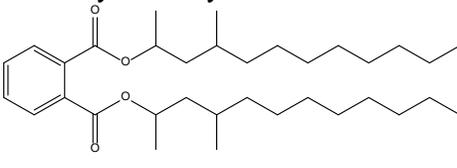
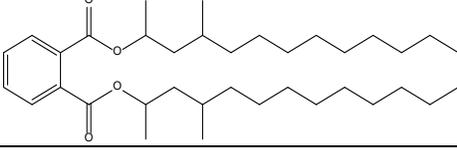
<p>B79P (68515-40-2) [UVCB]</p>	<p>Linéaire et Ramifiée</p>	<p>7 – 9 Benzyle</p>	<p>6 – 9 Benzyle</p>	<p>Groupes esters méthylxyle</p>  <p>Groupes esters n-heptyle</p>  <p>Groupes esters n-nonyle</p> 
<p>B84P (16883-83-3) [Discrète]</p>	<p>Ramifiée</p>	<p>12</p>	<p>8 (principale) (liaison ester au centre de la chaîne)</p>	
<p>DBzP (523-31-9) [Discrète]</p>	<p>--</p>	<p>Benzyle</p>	<p>Benzyle</p>	

Tableau B-3 Structures représentatives des phtalates à chaîne longue

Phtalate (NR CAS) [Type de substance]	Chaîne alkyle linéaire ou ramifiée	Nombre de carbones dans la chaîne alkyle	Nombre de carbones dans la chaîne principale la plus longue	Structure(s) représentative(s)
DnOP (117-84-0) [Discrète]	Linéaire	8	8	
610P (68648-93-1) [UVCB]	Linéaire	6, 8, 10	6, 8, 10	<p>Groupes esters n-hexyle</p>  <p>Groupes esters n-octyle</p>  <p>Groupes esters n-décyle</p> 

<p>DIDP (26761-40-0) (68515-49-1) [Mélange d'isomères]</p>	<p>Ramifiée</p>	<p>10</p>	<p>7* – 9</p>	<p>Groupes esters triméthylheptyle*</p>  <p>Groupes esters diméthyl-octyle</p>  <p>Groupes esters méthyl-nonyle</p> 
<p>D911P (68515-43-5) [UVCB]</p>	<p>Principalement linéaire (>80 %) Ramifiée (20 %)</p>	<p>9-11</p>	<p>9-11</p>	<p>Groupes esters n-nonyle</p> <p>Groupes esters n-décyle</p>  <p>Groupes esters n-undécyle</p> 

DUP (3648-20-2) [Mélange d'isomères]	Principale- ment linéaire	11	11	
D911P-2 (111381-91-0) [UVCB]	Principale- ment linéaire	9-11	9-11	<p data-bbox="976 380 1435 420">Groupes esters n-nonyle</p>  <p data-bbox="976 625 1435 665">Groupes esters n-décyle</p>  <p data-bbox="976 871 1435 911">Groupes esters n-undécyle</p> 
DIUP (85507-79-5) [UVCB]	Principale- ment ramifiée	10-12	8-10	<p data-bbox="976 1129 1435 1169">Groupes esters diméthyl-octyle</p>  <p data-bbox="976 1396 1435 1436">Groupes esters diméthyl-nonyle</p>  <p data-bbox="976 1642 1435 1682">Groupes esters diméthyl-décyle</p> 

DTDP (68515-47-9) [UVCB]	Ramifiée	11-14	9-12	<p>Groupes esters diméthylnonyle</p>  <p>Groupes esters diméthyldécyle</p>  <p>Groupes esters diméthylundécyle</p>  <p>Groupes esters diméthyldocécyle</p> 
--------------------------------	----------	-------	------	---

Annexe C

Propriétés physico-chimiques des phtalates d'intérêt

Tableau C-1 Propriétés physico-chimiques spécifiques des phtalates à chaîne courte

NR CAS Acronyme	Masse moléculaire (Da)	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C)	Pression de vapeur (Pa)	Hydrosolubilité (mg/L)	Log K _{oe}
131-11-3 DMP	194	-42 (Exp) ^a	283,1 (Exp) ^a	0,23 (25 °C) (Exp) ^a	4,0 x 10 ³ (25 °C) (Exp) ^a	1,54 (Exp) ^a
84-66-2 DEP	222	-60 (Exp) ^a	297,3 (Exp) ^a	0,22 (25 °C) (Exp) ^b	9,3 x 10 ² (25 °C) (Exp) ^a	2,47 (Exp) ^c

(Exp) - Valeurs expérimentales : ^a ECHA 2013; ^b NICNAS 2008; ^c HSDB 2013

Tableau C-2 Propriétés physico-chimiques spécifiques des phtalates à chaîne moyenne

NR CAS Acronyme	MM (Da)	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C)	Pression de vapeur (Pa)	Hydrosolubilité (mg/L)	Log K _{oe}
131-16-8 DPrP	250	Aucune donnée	317,5 (Exp) ^d	0,02 (25 °C) (Exp) ^c	108 (20 °C) (Exp) ^c	3,27 (Exp) ^c
84-69-5 DIBP	278	-64 (Exp) ^h -52 (Exp) ^a	296,5 (Exp) ⁱ 320 (Exp) ^a	0,01 (20 °C) (Exp) ^a	20,3 (20 °C) (Exp) ^a 6,2 (24 °C) (Exp) ^g	4,11 (Exp) ^a
5334-09-8 CHIBP	304	Aucune donnée	359,48 (Mod) ^j	1,05 x 10 ⁻² (25 °C) (Mod) ^j	0,323 (Mod) ^k 6,66 (Mod) ^m 3,04 (Mod) ⁿ	5,33 (Mod) ^l 4,92 (Mod) ^m 4,28 (Mod) ⁿ

NR CAS Acronyme	MM (Da)	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C)	Pression de vapeur (Pa)	Hydrosolubilité (mg/L)	Log K _{oe}
84-64-0 BCHP	304	<25 (Exp) ^c	366,48 (Mod) ^j	$6,4 \times 10^{-4}$ (25 °C) (Exp) ^a	1,073 (Mod) ^K 4,4 (Mod) ^M 3,4 (Mod) ^N	5,41 (Mod) ^L 5,02 (Mod) ^M 4,56 (Mod) ^N
84-74-2 DBP	278	< -70 (Exp) ^a	340 (Exp) ^a	$9,7 \times 10^{-3}$ (25 °C) (Exp) ^a	11,4 (25 °C) (Exp) ^a	4,46 (Exp) ^a
85-68-7 BBP	312	< -35 (Exp) ^a	370 (Exp) ^a	1,1 (25 °C) (Exp) ^a	2,69 (25 °C) (Exp) ^a	4,91 (Exp) ^a
84-61-7 DCHP	330	65,6 (Exp) ^a	322 (Exp) ^a	$1,2 \times 10^{-4}$ (25 °C) (Exp) ^a	1,01 (20 °C) (Exp) ^a	4,82 (Exp) ^a
27987-25-3 DMCHP	358	Aucune donnée	411,33 (Mod) ^j	$1,98 \times 10^{-4}$ (25 °C) (Mod) ^j	$5,38 \times 10^{-3}$ (Mod) ^K 0,46 (Mod) ^M 0,31 (Mod) ^N	7,04 (Mod) ^L 6,46 (Mod) ^M 5,47 (Mod) ^N
71888-89-6 DIHepP	362	-40 (Exp) ^e	393,74 – 407,73 (Mod) ^j	$2,8 \times 10^{-4}$ – $1,1 \times 10^{-3}$ † (25 °C) (Mod) ^j	0,017 (22 °C) (Exp) ^f	7,41 – 7,56 † (Mod) ^L 6,42 – 7,92 † (Mod) ^M 6,15 – 7,26 † (Mod) ^N

NR CAS Acronyme	MM (Da)	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C)	Pression de vapeur (Pa)	Hydrosolubilité (mg/L)	Log K _{oe}
27554-26-3 DIOP	391	Aucune donnée	370 (Exp) ^b	$7,3 \times 10^{-4}$ (25 °C) (Exp) ^b	$9,0 \times 10^{-2}$ (25 °C) (Exp) ^b	8,24 – 8,39 [†] (Mod) ^L 7,52 – 7,96 [†] (Mod) ^M 6,62 – 7,02 [†] (Mod) ^N
27215-22-1 BIOP	368	Aucune donnée	420 – 426 [†] (Mod) ^j	$5,78 \times 10^{-5}$ - 1×10^{-4} [†] (25 °C) (Mod) ^j	$8,47 \times 10^{-3}$ - $9,8 \times 10^{-3}$ (Mod) ^K 0,48 – 0,52 (Mod) ^M 0,28 - 0,42 (Mod) ^N	6,66 – 6,74 [†] (Mod) ^L 5,81 – 6,55 [†] (Mod) ^M 5,87 – 6,31 [†] (Mod) ^N
117-81-7 DEHP	391	-50 (Exp) ^a	374 (Exp) ^a	$3,0 \times 10^{-5}$ (25 °C) (Exp) ^a	$3,0 \times 10^{-3}$ (20 °C) (Exp) ^a	7,14 (Exp) ^a
84-75-3 DnHP	334	-58 (Exp) ^c	384,52 (Mod) ^j	$1,8 \times 10^{-3}$ (25 °C) (Exp) ^b	$3,0 \times 10^{-2}$ (25 °C) (Exp) ^b	6,82 (Exp) ^b
111381-89-6 79P	362 - 418 [†]	-45 (Exp) ^d	394 - 454 [†] (Mod) ^j	$2,5 \times 10^{-5}$ (25 °C) (Exp) ^d	$1,7 \times 10^{-5}$ - $2,5 \times 10^{-3}$ [†] (Mod) ^K 0,02 – 0,40 (Mod) ^M $2,8 \times 10^{-2}$ - $3,3 \times 10^{-1}$ (Mod) ^N	7,41 – 9,52 (Mod) ^L 6,41 – 10,23 (Mod) ^M 6,15 – 8,46 (Mod) ^N
68515-48-0 DINP-1	419 - 447 [†]	< -50 (Exp) ^a	331 - 341 (Exp) ^{a^}	$5,17 \times 10^{-5}$ (25 °C) (Mod) ^j	$6,0 \times 10^{-4}$ (21 °C) (Exp) ^a	8,8 (Exp) ^{a^}

NR CAS Acronyme	MM (Da)	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C)	Pression de vapeur (Pa)	Hydrosolubilité (mg/L)	Log K _{oe}
28553-12-0 DINP-2	419	-54 (Exp) ^a	331 - 341 (Exp) ^a	6×10^{-5} (20 °C) (Exp) ^a	$6,0 \times 10^{-4}$ (21 °C) (Exp) ^a	8,8 – 9,7 (Exp) ^a
68515-40-2 B79P	354- 382 [†]	Aucune donnée	390 (Exp) ^a	$1,04 \times 10^{-5}$ $1,42 \times 10^{-4}$ [†] (25 °C) (Mod) ^j	0,3 (25 °C) [†] (Exp) ^a	5,5 (Exp) ^a
16883-83-3 B84P	455	Aucune donnée	>300 (Exp) ^a	$8,0 \times 10^{-7}$ (25 °C) (Mod) ^j	0,81 (22 °C) (Exp) ^j	7 (Mod) ^L 6,52 (Mod) ^M 5,61 (Mod) ^N
523-31-9 DBzP	346	44 (Exp) ^d	437 (Mod) ^j	$9,3 \times 10^{-5}$ (25 °C) (Mod) ^j	0,30 (Mod) ^K 2,82 (Mod) ^M 0,72 (Mod) ^N	5,08 (Mod) ^L 5,09 (Mod) ^M 4,63 (Mod) ^N

(Exp) - Valeurs expérimentales : ^a ECHA 2013; ^b HSDB 2013; ^c PhysProp 2006; ^d ACC 2006; ^e European Commission 2000a; ^f Letinski *et al.*, 2002; ^g Leyder et Boulanger 1983; ^h Clayton et Clayton 1981-1982; ⁱ Haynes et Lide 2010

(Mod) – Valeurs modelées : ^j MPBPVPWIN 2010; ^K WSKOWWIN 2010; ^L KOWWIN 2010; ^M ACD/Percepta 2012; ^N VCC 2005

[†]Calculé à partir des structures représentatives pour le mélange (Annexe B)

Tableau C-3 Propriétés physico-chimiques spécifiques des phtalates à chaîne longue

NR CAS Acronyme	MM (Da)	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C)	Pression de vapeur (Pa)	Hydrosolubilité (mg/L)	Log K _{oe}
--------------------	------------	-------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	---------------------------	---------------------

NR CAS Acronyme	MM (Da)	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C)	Pression de vapeur (Pa)	Hydrosolubilité (mg/L)	Log K _{oe}
68648-93-1 610P	334 - 446 [†]	-45 (Exp) ^c	384 - 477 [†] (Mod) ^e	1,3 × 10 ⁻⁵ (25 °C) (Exp) ^c	3,0 × 10 ⁻² (25 °C) (Exp) ^c	8,17 (Exp) ^c
117-84-0 DnOP	391	Aucune donnée	431 (Mod) ^e	1,3 × 10 ⁻⁵ (25 °C) (Exp) ^b	2,2 × 10 ⁻² (25 °C) (Exp) ^b	8,10 (Exp) ^b
26761-40-0; 68515-49-1 DIDP	446	-50 (Exp) ^d	435-463 [†] (Mod) ^e	7,0 × 10 ⁻⁵ (25 °C) (Exp) ^b	0,28 (21 °C) (Exp) ^b	10,06- 10,36 [†] (Mod) ^g 8,31 – 8,62 [†] (Mod) ^f 9,72 – 9,84 [†] (Mod) ^h
68515-43-5 D911P	418- 475 [†]	-50 (Exp) ^a	337 (Exp) ^a	1,6 × 10 ⁻⁷ - 5,2 × 10 ⁻⁵ (25 °C) [†] (Mod) ^e	1,6 × 10 ⁻⁷ - 1,7 × 10 ^{-5†} (Mod) ^f 1,9 × 10 ⁻³ - 2,3 × 10 ^{-2†} (Mod) ^h 1,7 × 10 ⁻² - 2,8 × 10 ^{-2†} (Mod) ⁱ	8,3 (Exp) ^a

NR CAS Acronyme	MM (Da)	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C)	Pression de vapeur (Pa)	Hydrosolubilité (mg/L)	Log K _{oe}
111381-91-0 D911P-2	418- 475 [†]	-50 (Exp) ^a MR à partir du D911P	337 (Exp) ^a MR à partir du D911P	1,6 x 10 ⁻⁷ 5,2 x 10 ⁻⁵ (25 °C) [†] (Mod) ^e	1,6 x 10 ⁻⁷ - 1,7 x 10 ^{-5†} (Mod) ^f 1,9 x 10 ⁻³ - 2,3 x 10 ^{-2†} (Mod) ^h 1,7 x 10 ⁻² - 2,8 x 10 ^{-2†} (Mod) ⁱ	8,3 (Exp) ^a MR à partir du D911P
3648-20-2 DUP	475	-40 (Exp) ^a	336 (Exp) ^a	1,01 x 10 ⁻⁴ (25 °C) (Mod) ^e	1,6 x 10 ⁻⁷ (Mod) ^f 1,9 x 10 ⁻³ (Mod) ^h 1,7 x 10 ⁻² (Mod) ⁱ	8,7 (Exp) ^a
85507-79-5 DIUP	446 - 502 [†]	<-39 (Exp) ^a	449-495 [†] (Mod) ^e	3,3 x 10 ⁻⁶ - 2,0 x 10 ⁻⁵ [†] (25 °C) (Mod) ^e	2,8 x 10 ⁻⁸ - 2,9 x 10 ^{-7†} (Mod) ^f 8,9 x 10 ⁻⁴ - 2,9 x 10 ^{-3†} (Mod) ^h 9,9 x 10 ⁻³ - 1,2 x 10 ^{-2†} (Mod) ⁱ	11,29 - 12,17 [†] (Mod) ^g 10,48 - 11,66 [†] (Mod) ^h 8,89 - 9,36 [†] (Mod) ⁱ

NR CAS Acronyme	MM (Da)	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C)	Pression de vapeur (Pa)	Hydrosolubilité (mg/L)	Log K _{oe}
68515-47-9 DTDP	474 - 502 [†]	< -36 (Exp) ^a	473-559 [†] (Mod) ^e	5,8 x 10 ⁻¹⁰ - 3,3 x 10 ⁻⁶ [†] (25 °C) (Mod) ^e	2,5 x 10 ⁻¹⁰	11,19
					-	-
					2,9 x 10 ⁻⁷ [†] (Mod) ^f	14,14 [†] (Mod) ^g
					9,9 x 10 ⁻⁵	10,48
					-	-
					2,9 x 10 ⁻³ [†] (Mod) ^h	14,3 [†] (Mod) ^h
					9,9 x 10 ⁻³	8,89
-	-					
1,2 x 10 ⁻² [†] (Mod) ⁱ	10,17 [†] (Mod) ⁱ					

(Exp) – Valeurs expérimentales : ^a ECHA, 2013; ^b HSDB, 2013; ^c ACC, 2006; ^d European Commission, 2000 b.

(Mod) – Valeurs modelées : ^e MPBPVWIN, 2010; ^f WSKOWWIN, 2010; ^g KOWWIN, 2010; ^h ACD/Percepta, 2012; ⁱ VCC, 2005.

[†]Calculé à partir des structures représentatives pour le mélange (Annexe B).

Annexe D

Données toxicocinétiques chez les rats des phtalates d'intérêt

Tableau D-1 Données toxicocinétiques spécifiques pour les phtalates à chaîne courte

Phtalate (NR CAS)	Ingestion orale (rat)	Métabolites identifiés dans l'urine à la suite de l'ingestion orale (rat)	Diffusion aux testicules fœtaux (rat)
DMP (131-11-3)	Aucune donnée	Phtalate de monométhyle (78 %); acide phtalique (14,4 %) et phtalate de diméthyle inchangé (8,1 %) (Albro et Moore, 1974)	Rates gravides Dose répétée : 500 mg/kg/jour (JG 12 à 19) Concentration de monoesters dans les testicules fœtaux : [JG 19] : 396 uM 2 h suivant la dose (Clewell <i>et al.</i> , 2010)
DEP (84-66-2)	Dose : Dose unique : 10 ou 100 mg Taux : Absorption de plus de 75 % pour 10 et 100 mg en 24 h. (Kawano, 1980)	Phtalate de monoéthyle (67 à 70 %), acide phtalique (8 à 9 %) et phtalate de diéthyle DEP inchangé (0,1 à 0.4 %). (Kawano, 1980)	Rates gravides Dose répétée : 500 mg/kg/jour (JG 12 à 19) Concentration de monoesters dans les testicules fœtaux : [JG 19] : 409 uM 2 h suivant la dose (Clewell <i>et al.</i> , 2010)

Tableau D-2 Données toxicocinétiques spécifiques pour les phtalates à chaîne moyenne

Phtalate (NR CAS)	Ingestion orale (rat)	Métabolites identifiés dans l'urine à la suite de l'ingestion (rat)	Diffusion aux testicules fœtaux (rat)
DBP (84-74-2)	<p>Dose :</p> <p>Dose unique : 500 à 1 500 mg/kg</p> <p>Taux :</p> <p>Absorption de 60 % pour 500 mg/kg en 48 h</p> <p>Absorption de 48 % pour 1 500 mg/kg en 48 h</p> <p>(Saillenfait <i>et al.</i>, 1998)</p>	<p>Phtalate de monobutyle, phtalate glucuronide de monobutyle, phtalate de monohydroxybutyle, phtalate glucuronide monohydroxybutyle, phtalate de mono -3-carboxypropyle, acide phtalique, acide butanoïque et phtalate glucuronide d'acide butanoïque.</p> <p>(Silva <i>et al.</i>, 2007) (Albro et Moore, 1974) (Calafat <i>et al.</i>, 2006a) (Fennell <i>et al.</i>, 2004) (Foster <i>et al.</i>, 1983) (Kaneshima <i>et al.</i>, 1978) (Saillenfait <i>et al.</i>, 1998) (Williams et Blanchfield, 1975a)</p>	<p>Rates gravides</p> <p>Dose répétée : 500 mg/kg/jour (JG 12 à 19)</p> <p>Concentration de monoesters dans les testicules fœtaux :</p> <p>[JG 19] : 189 uM 2 h suivant la dose</p> <p>(Clewell <i>et al.</i>, 2010)</p>

<p>BBP (85-68-7)</p>	<p>Dose : Dose unique : 2 à 2 000 mg/kg</p> <p>Taux : Absorption de 70 à 80 % pour 2 à 200 mg/kg en 96 h Absorption de 22 % pour 2 000 mg/kg en 96 h</p> <p>(Eigenberg <i>et al.</i>, 1986)</p>	<p>Phtalate de monobutyle (29 à 34 %), phtalate de monobenzyle (7 à 12 %), acide hippurique (51 à 56 %)</p> <p>(Nativelle <i>et al.</i>, 1999)</p>	<p>Rates gravides Dose répétée : 500 mg/kg/jour (JG 12 à 19)</p> <p>Concentration de monoesters dans les testicules fœtaux : [JG 19] : 124 uM; MBzP; 21 uM 2 h suivant la dose</p> <p>(Clewell <i>et al.</i>, 2010)</p>
<p>DIHepP (71888-89-6)</p>	<p>Dose : Dose unique : 250 mg/kg</p> <p>Taux : Absorption de 75 % bile en 96 h et urine en 7 jours</p> <p>(Sato <i>et al.</i>, 1984)</p>	<p>Phtalate de 5-hydroxy-5-méthylhexyle; phtalate de 6-hydroxy -5-méthylhexyle; phtalate de 5-carboxyhexyle;phtalate de 3-carboxypropyle</p> <p>(Sato <i>et al.</i>, 1984)</p>	<p>Aucune donnée</p>

DEHP (117-81-7)	<p>Dose : Étude à dose unique : 1 000 à 12 000 ppm</p> <p>Taux : Absorption de plus de 50 % en 96 h.</p> <p>(Short <i>et al.</i>, 1987)</p>	<p>Phtalate de mono-2-éthyle hexyle, phtalate de mono -2- éthyle-5-oxohexyle, phtalate de mono -2-éthyle-5- hydroxyhexyle, phtalate de mono -2-éthyle -5- carboxypentyle, phtalate de mono [(2-carboxyméthyle) hexyle], phtalate de mono -3- carboxypropyle, acide phtalique, métabolites secondaires glucuronidés</p> <p>(Calafat <i>et al.</i>, 2006a) (Daniel et Bratt, 1974) (Sjoberg <i>et al.</i>, 1985) (rat) (Albro <i>et al.</i>, 1982) (Lhuguenot <i>et al.</i>, 1985)</p>	<p>Rates gravides Dose répétée : 500 mg/kg/jour (JG 12 à 19)</p> <p>Concentration de monoesters dans les testicules foetaux : [JG 19] : 12 uM</p> <p>(Clewel <i>et al.</i>, 2010)</p>
DIOP (27554-26-3)	Aucune donnée	<p>Les métabolites identifiés dans l'urine des rats à la suite de l'ingestion orale étaient : Phtalate de mono -3- carboxypropyle; phtalate de mono-<i>n</i>-octyle; phtalate de monoisononyle</p> <p>(Calafat <i>et al.</i>, 2006 b)</p>	Aucune donnée

<p>DINP (68515-48-0; 28553-12-0)</p>	<p>Dose : Étude à dose unique : 50 à 500 mg/kg Étude à doses répétées : 50, 150 ou 500 mg/kg quotidiennement.</p> <p>Taux : Absorption de 49 à 75 % en 72 h dans les études à dose unique et 62 à 90 % en 72 h dans les études à doses répétées.</p> <p>(McKee <i>et al.</i>, 2002)</p>	<p>Phtalate de monoisononyle, phtalate de mono- hydroxyisononyle, phtalate de mono-oxoisononyle, phtalate de mono-carboxy-isooctyle, phtalate de mono-carboxy- isoheptyle, phtalate de mono- 3-carboxypropyle, phtalate de mono-n-octyle, acide phtalique</p> <p>(Calafat <i>et al.</i>, 2006 b) (Silvia <i>et al.</i>, 2006) (McKee <i>et al.</i>, 2002)</p>	<p>Rates gravides Doses répétées : 250 mg/kg/jour (JG 12 à 19)</p> <p>Concentration de monoesters dans les testicules foetaux : [JG 19] : ~100 uM 1 h suivant la dose</p> <p>(Clewell <i>et al.</i>, 2013)</p>
--	---	---	--

Tableau D-3 Données toxicocinétiques spécifiques pour les phtalates à chaîne longue

Phtalate (NR CAS)	Ingestion orale (rat)	Métabolisme (rat)	Diffusion aux testicules foetaux (rat)
<p>DIDP (26761-40-0)</p>	<p>Dose : Dose unique : 0,1, 11,2 et 1 000 mg/kg</p> <p>Taux : Absorption 46 à 56 % pour 0,1 et 11,2 mg/kg en 72 h Absorption de 17 % pour 1 000 mg/kg en 72 h</p> <p>(General Motors Research Laboratories 1983 cité dans le European Chemicals Bureau, 2004)</p>	<p>Phtalate de monoisodécyle, phtalate de mono- carboxyisodécyle, phtalate de mono-hydroxyisodécyle, phtalate de mono- hydroxyisononyle, phtalate de mono-oxisodécyle, phtalate de mono-carboxyisononyle, phtalate de mono-n-octyle, phtalate de monoisononyle, phtalate de mono -3- carboxypropyle, acide phtalique</p> <p>(Calafat <i>et al.</i>, 2006b) (Kato <i>et al.</i>, 2007) (General Motors Research Laboratories 1983 dans le</p>	<p>Aucune donnée</p>

		European Chemicals Bureau 2004)	
DnOP (117-84- 0)	Dose : 0,2 ml 2 fois à intervalle de 24 h Taux : Absorption 31 % en 48 h. (Albro et Moore, 1974)	Phtalate de mono- <i>n</i> -octyle, phtalate de mono -3- carboxypropyle, phtalate de mono-hydroxy- <i>n</i> -octyle, phtalate de mono-oxo- <i>n</i> -octyle, phtalate de mono-7-carboxy- <i>n</i> - heptyle, phtalate de mono-5- carboxy- <i>n</i> -pentyle, phtalate de mono-carboxyméthyle, acide phtalique (Albro et Moore, 1974) (Calafat <i>et al.</i> , 2006 b) (Silvia <i>et al.</i> , 2005).	Aucune donnée

Annexe E

Études utilisées pour l'analyse de relation structure-activité et l'analyse de puissance des effets du phtalate sur la DAG de la progéniture mâle des rats exposés au cours de la période de gestation

Phtalate de diméthyle (DMP)

Gray *et al.* (2000) ont administré 750 mg/kg de DMP oralement à des rates SD gravides à compter du jour de gestation (JG) 14 jusqu'au jour après la naissance (JAN) 3. Le traitement n'a pas provoqué de toxicité observable chez la mère ni réduit la taille de la portée. Au JAN 2, le DMP n'avait aucun effet sur la DAG, lorsque comparé aux groupes témoins. D'autres paramètres androgéno-dépendants (rétention des mamelons, cryptorchidie, hypospadias, changements dans le poids de l'épididyme ou des testicules ou dans la pathologie testiculaire) n'ont aussi pas été affectés par le DMP chez la progéniture mâle des rats pour la dose étudiée.

Phtalate de diéthyl (DEP)

Dans la même étude que le DMP, Gray *et al.* (2000) ont administré 750 mg/kg de DEP à des rates SD gravides du jour de gestation (JG) 14 jusqu'au jour après la naissance (JAN) 3. Le traitement n'a pas provoqué de toxicité observable chez la mère ni réduit la taille de la portée. Au JAN 2, le DEP n'avait aucun effet sur la DAG, lorsque comparé aux groupes-témoins. D'autres paramètres androgéno-dépendants (rétention des mamelons, cryptorchidie, hypospadias, changements dans le poids de l'épididyme ou des testicules ou dans la pathologie testiculaire) n'ont aussi pas été affectés par le DEP chez la progéniture mâle des rats pour la dose étudiée.

Phtalate de dipropyle (DPrP)

Saillenfait *et al.* (2011) ont administré des doses de 0, 500, 1 000 ou 1 500 mg/kg/jour de DPrP par gavage à des rates SD gravides du JG 6 à 20. Une réduction importante, mais transitoire dans la prise de poids corporel de la mère a été observée au début du traitement du groupe exposé à la dose élevée. Chez le groupe à la dose de 1 000 mg/kg/jour, le poids corporel fœtal des deux sexes a diminué et était considérablement plus bas chez le groupe de 1 500 mg/kg/jour. L'exposition intra-utérine des rats à des doses élevées de DPrP semble causer des effets androgéno-dépendants chez les fœtus mâles. La DAG a diminué considérablement chez les fœtus mâles exposés aux doses de 1 000 et 1 500 mg/kg/jour au JG 21. D'autres effets androgéno-dépendants ont aussi été observés. Du groupe de 75 fœtus mâles (de trois portées différentes) exposés à la dose la plus élevée, la cryptorchidie a été observée chez trois individus.

Phtalate de diisobutyle (DIBP)

Saillenfait *et al.* (2008) ont administré des doses de 125, 250, 500 et 625 mg/kg-pc par jour de DIBP par gavage à des rates SD gravides du JG 12 à 21. Une réduction de la DAG chez la progéniture mâle a été observée au JAN 1 pour les groupes exposés aux doses de 250 mg/kg-pc par jour et plus. D'autres effets androgéno-dépendants ont été observés, comme la rétention des mamelons au JAN 12 à 14, et des effets sur le sperme à l'âge de maturité (semaines après la naissance 11 et 16) dans l'absence d'effets maternels. Lorsqu'exposés aux doses les plus élevées, le début de la puberté (séparation du prépuce, SPP) a été retardé et d'autres malformations de l'appareil reproducteur comme la cryptorchidie (CRY), l'hypospadias (HYP), les pénis non couverts, les fissures préputiales et la diminution du poids des testicules ont été observés. Des lésions histopathologiques ont aussi été retrouvées dans les testicules de ces mâles à l'âge de la maturité qui consistaient principalement de dégénération des canalicules séminifères.

Phtalate de dibutyle (DBP)

Mylchreest *et al.* (1999) ont administré des doses de 0, 100, 250 ou 500 mg/kg/jour de DBP par gavage à des rates SD gravides du JG 6 à 20. Le DBP n'a eu aucun effet sur le poids corporel de la mère ni sur d'autres paramètres chez les groupes exposés aux doses de 100 ou 250 mg/kg/jour. Le poids corporel foetal de la progéniture n'a pas été affecté dans tous les groupes. Une réduction importante de la DAG a été observée chez les foetus mâles des groupes exposés aux doses de 250 et 500 mg/kg/jour au JAN 1. D'autres effets androgéno-dépendants ont aussi été observés. L'exposition au DBP a causé une augmentation proportionnelle à la dose dans l'incidence des mamelons thoraciques retenus, de l'hypospadias, de l'épididyme sous-développé et de la cryptorchidie.

Phtalate de benzyle et de butyle (BBP)

Dans une étude de la toxicité sur la reproduction sur deux générations de rats, Ty *et al.* (2004) ont administré 0, 750, 3 750 ou 11 250 ppm dans leur alimentation (la consommation maternelle estimée mentionnée par les auteurs est de 50, 250, 750 mg/kg/jour). Une réduction de la DAG a été observée au JAN 0 chez les mâles de la première génération filiale (F1) comparativement aux groupes témoins pour les groupes exposés à la dose moyenne et élevée étudiée (250 et 750 mg/kg/jour). D'autres effets androgéno-dépendants ont aussi été observés dans les mâles de la F1 dans les groupes exposés à la dose élevée, y compris une augmentation de l'incidence des mamelons retenus, du début de la puberté et des malformations de l'appareil reproducteur.

Phtalate de dicyclohexyl (DCHP)

Saillenfait *et al.* (2009) ont administré des doses de 0, 250, 500 et 750 mg/kg-pc par jour de DCHP par gavage à des rates SD gravides du jour de gestation (JG) 12 à 20. On a observé une réduction proportionnelle à la dose de la DAG chez la progéniture mâle à compter de la dose la plus faible à la plus élevée (250 à 750 mg/kg-pc par jour) au JG 21. Aucun effet sur la migration testiculaire (p.ex. la cryptorchidie) n'a été observé. Le poids corporel des mâles a aussi diminué dans les groupes exposés à la dose la plus élevée (750 mg/kg-pc par jour), mais cette dose a aussi été associée à la toxicité chez la mère et une réduction dans la consommation de nourriture.

Phtalate de diéthylhexyle (DEHP)

Gray *et al.* (2009) ont administré des doses de 0, 11, 33 et 300 mg/kg-pc par jour de DEHP par gavage à des rates SD gravides du jour de gestation (JG) 7 au JAN 17. On a observé une réduction de la DAG et du poids corporel chez la progéniture mâle à compter du JAN 2 pour le groupe exposé à la dose la plus élevée (300 mg/kg-pc par jour). D'autres effets androgéno-dépendants ont été observés chez les groupes exposés à cette dose. Des mamelons retenus ont été observés chez la progéniture mâle au JAN 13. Des réductions dans le poids des organes reproducteurs et dans le nombre de spermatozoïdes ont été observées chez les mâles adultes.

Phtalate de diisooheptyle (DIHepP)

Dans une étude de la toxicité sur la reproduction sur deux générations de rats, McKee *et al.* (2006) ont administré 0, 1 000, 4 500 ou 8 000 ppm dans leur alimentation (la consommation maternelle estimée durant la période de gestation est de 64, 304, 532 mg/kg/jour et la consommation par allaitement estimée des petits est de 162, 716, 1 289 mg/kg/jour). Les effets parentaux observés comprenaient des augmentations importantes du poids du foie et des reins pour les individus de la F0 et de la F1 des deux sexes. Ces augmentations étaient accompagnées de changements histologiques dans le foie (hypertrophie centrolobulaire minime chez les mâles pour les groupes exposés à la dose moyenne et élevée et chez les femelles exposées à la dose la plus élevée, vacuolisation hépatocellulaire chez les mâles exposés à la dose la plus élevée) et dans les reins (néphropathie évolutive chronique chez les mâles exposés à la dose la plus élevée). Une réduction de la DAG a été observée au JAN 1 chez les mâles exposés à la dose la plus élevée étudiée (532 mg/kg/jour durant la période de gestation) comparativement aux groupes témoins. D'autres effets androgéniques ont été observés dans les mâles de la F1 exposés à la dose la plus élevée, y compris une augmentation de l'incidence de mamelons retenus et d'anomalies testiculaires; une réduction importante du poids des testicules, des ovaires et des organes reproducteurs accessoires; réduction importante du nombre de spermatozoïdes et de la production quotidienne de spermatozoïdes; des délais importants à la séparation balano-préputiale et une diminution de la fécondité.

Phtalate de di-n-hexyle (DnHP)

Saillenfait *et al.* (2008) ont administré des doses de 0, 50, 125 et 500 mg/kg-pc par jour de DnHP par gavage à des rates SD gravides du jour de gestation (JG) 12 au 21. Le DnHP n'a causé aucun effet important le poids corporel de la mère ou sur celui des petits durant l'allaitement. On a observé une réduction de la DAG chez la progéniture mâle au JAN 1 chez les groupes exposés aux doses de 125 mg/kg-pc/jour et plus. D'autres effets androgéno-dépendants ont aussi été observés à cette dose, y compris la rétention de mamelons à l'âge de sevrage et à l'âge adulte. On a aussi observé à l'âge adulte des malformations de l'appareil reproducteur à cette dose et plus, y compris la cryptorchidie, des testicules sous-développés et l'hypospadias. Des examens histopathologiques ont aussi révélé des dégénération des canalicules séminifères chez les groupes exposés aux deux doses élevées.

Phtalate de di-n-heptyle (DnHepP)

Saillenfait *et al.* (2011) ont administré des doses de 0, 250, 500 ou 1 000 mg/kg/jour de DnHepP par gavage à des rates SD gravides du JG 6 au 20. Le DnHepP n'a eu aucun effet néfaste sur la consommation de nourriture, sur l'augmentation du poids corporel de la mère ou sur l'incidence de pertes après nidation et du poids corporel fœtal. Une réduction de la DAG chez la progéniture mâle était substantiellement différente de la DAG des groupes témoins à la dose de 1 000 mg/kg/jour (10 % de différence du groupe témoin). Par contre, les examens internes n'ont révélé aucune malformation de l'appareil reproducteur masculin à cette dose.

Phtalate de diisononyle (DINP)

Boberg *et al.* (2011) ont administré des doses de 0, 300, 600, 750 ou 900 mg/kg/jour de DnHepP par gavage à des rates Wistar gravides du JG 6 au JAN 17. Aucune différence n'a été observée à la prise de poids corporel et le poids corporel de la mère, la durée de la période de gestation, nombre de fœtus ou de portées des rates gravides. La DAG était substantiellement réduite chez les fœtus mâles exposés à la dose de 900 mg/kg/jour au JAN 0. D'autres effets androgéno-dépendants ont aussi été observés, y compris l'augmentation de la rétention des mamelons (au JAN 13) à compter de la dose de 75 mg/kg/jour.

B79P [UVCB]

Le B79P est une substance enregistrée sous REACH dans l'UE. Le rapport original de l'étude approfondie de la toxicité sur la reproduction et le développement d'une génération n'était pas disponible et les données limitées dans le sommaire n'étaient pas utiles pour effectuer l'analyse des rapports structure-activité. Toutefois, les résultats de l'étude inclus dans le sommaire sont conformes à ceux des phtalates de structure

similaire de la même catégorie. Dans l'étude, on a administré 0, 750, 3 750 ou 7 500 ppm de B79P dans l'alimentation des rates SD gravides du JG 6 au JAN 21. La dose maternelle d'après la consommation de nourriture est estimée à 0, 50, 250 ou 500 mg/kg-pc/jour. Chez les femelles F1, une réduction statistiquement importante de la distance ano-génitale (DAG) a été observée le JG 21 aux doses de 250 mg/kg-pc/jour et plus. Il est à noter qu'une réduction statistiquement importante de la DAG a été observée dans tous les groupes expérimentaux à la naissance chez les mâles ainsi que chez les femelles. Aussi, chez les petits mâles, une réduction statistiquement importante de la DAG a été observée au JG 21 aux doses de 250 mg/kg-pc/jour et plus. Aucune différence n'a été observée dans la DAG, l'épispadias ou les aréoles chez les mâles F1 dans tous les groupes expérimentaux évalués au JAN 75, suggérant des effets transitoires. Une augmentation statistiquement importante et proportionnelle à la dose du pourcentage de petits mâles avec un défaut du pénis (épispadias) a été observée au JAN 21 aux doses moyennes et plus élevées (0, 1,5, 14 et 21 % aux doses 0,50, 250 ou 500 mg/kg-pc-jour respectivement). Aussi, le pourcentage de petits mâles ayant retenus une aréole ou plus au JAN 11 à 13 a augmenté de façon statistiquement importante à la dose de 500 mg/kg-pc/jour seulement (27 % comparé à 2,8 % dans les groupes témoins). Des lésions histopathologiques des testicules de gauche liées à l'expérience (lumières tubulaires des canalicules séminifères dilatées) ont été observées chez le groupe exposé à la dose de 500 mg/kg-pc/jour au JAN 75 (aucune histopathologie n'a été performée sur les autres groupes). Une petite augmentation de l'incidence de cryptorchidie (CRY) a aussi été observée au JAN 21, mais pas au JAN 75, chez les mâles F1 dans tous les groupes expérimentaux. Durant la période d'allaitement seulement, les mâles et les femelles F1 démontraient une prise de poids réduite dans tous les groupes expérimentaux (ECHA, 2013j).

Phtalate de dibenzyl (DBzP)

Une recherche de littérature sur la toxicité potentielle du DBzP au cours de la période de gestation n'a trouvé aucune étude. Par contre, le phtalate de monobenzyle [MBzP] (acide 1,2-benzenedicarboxylique, ester mono-phénylméthyle : NR CAS 2528-16-7) est considéré comme une substance substitut appropriée afin d'examiner les effets potentiels du DBzP durant la période de gestation. Après l'ingestion orale, les diesters des phtalates sont hydrolysés en leurs monoesters respectifs dans le tractus gastro-intestinal avant l'absorption : le monoester est principalement absorbé systématiquement. On croit aussi que les métabolites monoesters sont la cause de la diminution de la synthèse de testostérone, comme observée dans des cultures de cellules de Leydig. Le MbzP est un produit de l'hydrolyse monoester du DBzP et est donc approprié pour déduire la toxicité dans les études développementales orales.

Ema *et al.* (2003) ont administré des doses de 0, 167, 250 ou 375 mg/kg-pc/jour de MbzP par gavage à des rates Wistar gravides du JG 15 au 17 et la progéniture a été

examinée le JG 21. La DAG était réduite chez les mâles exposés aux doses de 250 mg/kg-pc/jour et plus. D'autres effets développementaux androgéno-dépendants ont été observés, y compris une augmentation importante de l'incidence de cryptorchidie chez les fœtus mâles exposés aux doses de 250 mg/kg-pc/jour et plus ainsi qu'une réduction importante du poids corporel fœtal, lorsqu'exposé à la dose de 375 mg/kg-pc/jour. Par contre, une réduction importante proportionnelle à la dose de la prise de poids corporel maternelle (22 %) et de la consommation de nourriture (8 à 15 %) a aussi été observée à compter de la dose la plus faible (167 mg/kg-pc/jour).

Phtalate de diisodécyle (DIDP)

Lors d'une étude de la toxicité sur la reproduction à générations multiples, Hushka *et al.* (2001) ont administré des doses de 0, 0,02, 0,06, 0,2 ou 0,4 % (équivalent à environ 0,13 à 15, 39 à 44, 127 à 150 et 254 à 295 mg/kg-pc/jour) de DIDP par gavage à des rates SD gravides. Chez les petits de la F1 et de la F2, il n'y avait aucun effet sur la DAG pour toutes les doses à l'étude. Aucun effet n'a été observé pour les autres indicateurs de résultats androgéno-dépendants, y compris la rétention de mamelons, les lésions histologiques ou les changements dans le poids d'organes reproducteurs des petits mâles des deux générations. Chez les petits de la F1 et de la F2, il n'y avait aucun effet sur la prise de poids corporel ou le poids des organes. Chez les petits de la F2, on a observé une réduction importante dans la survie des petits au JAN 1 et 4 aux doses de 0,2 et 0,4 % de DIDP. Aucune différence dans la survie n'a été observée dans la génération F1. L'âge de la SPP a augmenté de 1,2 jour pour la F2 des groupes exposés aux doses élevées, et non chez les petits de la F1, mais l'effet n'est pas considéré comme néfaste.

Phtalate de di-n-octyle (DnOP)

Saillenfait *et al.* (2011) ont administré des doses de 0, 250, 500 ou 1 000 mg/kg/jour de DnOP par gavage à des rates SD gravides du JG 6 au 20. Le DnOP n'a eu aucun effet néfaste sur la consommation de nourriture, sur l'augmentation du poids corporel de la mère ou sur le poids corporel fœtal. Le poids du foie de la mère était seulement un peu plus élevé à la dose de 1 000 mg/kg/jour, mais était considérablement plus lourd que celui du groupe témoin. Aucun changement histopathologique lié à l'administration du DnOP n'a été observé dans le foie de la mère pour tous les dosages étudiés. La DAG chez les fœtus mâles n'était pas considérablement différente du groupe témoin pour tous les groupes expérimentaux. L'incidence de côtes lombaires surnuméraires chez les fœtus ou les portées a été rapportée comme étant considérablement plus élevée dans tous les groupes expérimentaux comparativement aux groupes témoins. Le nombre de fœtus implantés et vivants et l'incidence de pertes après nidation, de réabsorptions et de mortalité fœtale étaient comparables dans tous les groupes y compris les groupes témoins. Il n'y avait aucune augmentation de l'incidence de

malformations fœtales ou de variations externes et viscérales pour tous les groupes expérimentaux.

Phtalate de di-n-undécyl (DUP)

Saillenfait *et al.* (2013) ont administré des doses de 0, 250, 500 ou 1 000 mg/kg/jour de DUP par gavage à des rates SD gravides du JG 6 au 20. Le DUP n'a eu aucun effet néfaste sur la consommation de nourriture ni sur l'augmentation du poids corporel de la mère. Le nombre de fœtus vivants, le pourcentage de pertes après nidation et de réabsorption, de sexe des fœtus et du poids corporel des fœtus n'ont pas été affectés. La DAG était un peu réduite à la dose moyenne (500 mg/kg-pc/jour, changement de 3 %), mais pas à la dose élevée (1 000 mg/kg/jour) chez les fœtus mâles de mères exposées au DUP au cours de la période de gestation. Puisqu'une importance statistique n'est pas notée pour la dose élevée du DUP et que le changement noté pour la dose moyenne est comparable à celui du groupe témoin d'un autre phtalate (DTDP) de la même étude, toute association entre la DAG réduite et la dose moyenne dans l'expérience du DUP est incertaine et ne sera donc pas utilisé pour l'analyse des rapports structure-activité. De plus, aucun autre effet n'a été noté pour la cryptorchidie, un autre résultat androgéno-dépendant de cette étude.

Phtalate de ditridécyle (DTDP)

Saillenfait *et al.* (2013) ont administré des doses de 0, 250, 500 ou 1 000 mg/kg/jour de DTDP par gavage à des rates SD gravides du JG 6 au 20. Le DTDP n'a eu aucun effet néfaste sur la consommation de nourriture ni sur l'augmentation du poids corporel de la mère. Le nombre de fœtus vivants, le pourcentage de pertes après nidation et de réabsorption, de sexe des fœtus et du poids corporel des fœtus n'ont pas été affectés. Le DTDP n'a eu aucun effet sur la DAG de la progéniture mâle pour toutes les doses étudiées.