Rapport sur l'état des connaissances scientifiques

Groupe de substances des phtalates

Esters phtaliques à chaîne moyenne

Numéros de registre du Chemical Abstracts Service

84-61-7; 84-64-0; 84-69-5; 523-31-9; 5334-09-8; 16883-83-3; 27215-22-1; 27987-25-3; 68515-40-2; 71888-89-6

Environnement Canada
Santé Canada

Août 2015

Canada

Synopsis

Le ministre de l'Environnement et le ministre de la Santé ont préparé un rapport sur l'état des connaissances scientifiques concernant dix esters phtaliques faisant partie du groupe des phtalates. Ce rapport vise à passer en revue les connaissances scientifiques actuelles sur les phtalates à chaîne moyenne afin de permettre au grand public de se pencher sur celles-ci, de les commenter et de fournir des renseignements supplémentaires à des fins d'examen, et ce, avant que des conclusions soient proposées dans une ébauche d'évaluation préalable qui sera publiée. Une approche pour l'évaluation des risques cumulatifs associés aux phtalates a aussi été proposée aux fins d'examen et de commentaires par le grand public, et elle sera utilisée pour la rédaction de l'ébauche d'évaluation préalable. Les principaux critères de sélection pour ce groupe étaient fondés sur la possibilité d'effets préoccupants similaires sur la santé; pour certains phtalates, sur la possibilité d'effets préoccupants sur le plan écologique; sur la possibilité d'exposition des consommateurs et des enfants; sur la possibilité de tirer parti des activités internationales et de les harmoniser; et sur la possibilité de gains d'efficacité en matière d'évaluation et de gestion des risques.

Bien que les phtalates présentent des caractéristiques structurales communes et des usages fonctionnels semblables, les sous-groupes ont été constitués de façon à refléter les différences observées quant à leurs effets préoccupants pour la santé et à leur devenir et leur comportement dans l'environnement. Du point de vue des dangers pour la santé, les sous-groupes se fondent d'abord et avant tout sur une analyse des rapports structure-activité (RSA). Cette analyse repose sur des études ayant trait à des événements importants touchant le mode d'action lié à l'insuffisance androgénique causée par les phtalates durant le développement de l'appareil reproducteur mâle chez le rat. Les effets des esters phtaliques sur ces événements importants semblent dépendre de la structure et être fortement associés à la longueur et à la nature de la chaîne alkyle. L'approche qui a permis de diviser les substances faisant partie du groupe des phtalates en trois sous-groupes en fonction des dangers qu'ils posent pour la santé est présentée plus en détail dans le document préparé par Santé Canada (2015a). Du point de vue écologique, l'établissement des sous-groupes était principalement fondé sur les différences dans le coefficient de partage octanol-eau (log K_{oe}) et l'hydrosolubilité, ainsi que sur leurs répercussions sur la bioaccumulation et l'écotoxicité. Une annexe de l'approche préliminaire pour l'évaluation des risques cumulés associés aux phtalates contient de plus amples renseignements sur la justification écologique de l'établissement des sous-groupes (Environnement Canada et Santé Canada, 2015a).

Le numéro de registre CAS (numéro CAS[1]), ainsi que le nom commun et l'abréviation de chaque substance selon la Liste intérieure des substances (LIS) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Identité des dix esters phtaliques à chaîne moyenne appartenant au groupe des phtalates

Numéro CAS	**Nom chimique**	**Nom figurant dans la *Liste intérieure des substances*/nom commun et abréviation**
84-61-7	ester dicyclohexylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique	Phtalate de dicyclohexyle (DCHP)
84-64-0	ester butylique et cyclohexylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique	Phtalate de butyle et de cyclohexyle (BCHP)
84-69-5	ester bis(2-méthylpropylique) de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique	Phtalate de diisobutyle (DIBP)
523-31-9	ester bis(phénylméthylique) de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique	Phtalate de dibenzyle (DBzP)
5334-09-8	ester cyclohexylique et 2-méthylpropylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique	Phtalate de cyclohexyle et d'isobutyle (CHIBP)
16883-83-3	ester 2,2-diméthyl-1-(1-méthyléthyl)-3-(2-méthyl-1-oxopropoxy)propylique et phénylméthylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique	Phtalate de benzyle et de 3-isobutyryloxy-1-isopropyl-2,2-diméthylpropyle (B84P)
27215-22-1	ester isooctylique et phénylméthylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique	Phtalate de benzyle et d'isooctyle (BIOP)
27987-25-3	ester bis(méthylcyclohexylique) de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique	Phtalate de bis(méthylcyclohexyle) (DMCHP)

[1] Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (numéro CAS) est la propriété de l'American Chemical Society. Toute utilisation ou redistribution, sauf si elle sert à répondre aux exigences réglementaires ou à préparer des rapports destinés au gouvernement lorsque des renseignements ou des rapports sont exigés par la loi ou une politique administrative, est interdite sans l'autorisation écrite préalable de l'American Chemical Society.

68515-40-2	esters benzylique et alkyliques ramifiés en C7-9 et linéaires de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique	Phtalates de benzyl(C7-9-alkyles) ramifiés et linéaires Phtalate de benzyle et d'octyle (B79P)
71888-89-6	esters dialkyliques ramifiés en C6-8 riches en C7 de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique	Phtalates de dialkyles ramifiés en C6-8, riches en C7 Phtalate de diisoheptyle, (DIHepP)

Les dix substances comprises dans le sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne ne sont pas présentes à l'état naturel dans l'environnement. Cinq substances, soit le DIBP, le DCHP, le DIHepP, le B79P et le B84P, sont importées au Canada. Les quantités importées en 2012 étaient inférieures à 10 000 kg pour le DCHP et le DIHepP; elles variaient de 10 000 à 100 000 kg en ce qui concerne le DIBP; et de 100 000 à 1 000 000 kg pour le B79P et le B84P (Environnement Canada, 2014). Les quantités des cinq autres substances, soit le CHIBP, le BCHP, le DMCHP, le BIOP et le DBzP, qui ont été importées au Canada en 2012, se trouvaient sous le seuil de déclaration fixé à 100 kg. Aucun des phtalates à chaîne moyenne étudiés n'était fabriqué au Canada en des quantités supérieures au seuil de déclaration de 100 kg. Les adhésifs et les matériaux d'étanchéité utilisés dans les secteurs de la construction ou de l'automobile comptent parmi les principales utilisations du DIBP, du DCHP, du DIHepP, du B79P et du B84P. Au sein de l'industrie automobile, les phtalates à chaîne moyenne sont aussi employés dans les peintures et les enduits, ainsi que dans les résines qui sont ensuite moulées pour la fabrication de pièces d'automobiles. La plupart de ces substances sont aussi utilisées comme plastifiants dans la production de matières plastiques et dans la fabrication de produits manufacturés, notamment du matériel électrique et électronique ainsi que des jouets pour enfants. L'importation de B79P sous forme de matière première destinée à diverses applications a aussi été signalée.

On s'attend à ce que les phtalates à chaîne moyenne se retrouvent principalement dans les eaux par les effluents des eaux usées d'origine industrielle et par les rejets dispersés de produits de consommation. Les phtalates à chaîne moyenne se trouvant dans les produits ne sont pas intégrés dans la matrice, de sorte qu'ils sont susceptibles de migrer et d'être rejetés dans l'environnement. L'élimination de produits de

consommation dans les systèmes de traitement des eaux usées[2] constitue une autre source possible de rejet dans l'environnement. Après leur rejet dans l'eau, on s'attend à ce que ces substances y demeurent et se répartissent dans les sédiments selon un degré de répartition déterminé par la taille moléculaire et l'hydrosolubilité des substances. Les phtalates à chaîne moyenne sont hydrophobes, ils peuvent être absorbés par les particules du sol et ils présentent une capacité limitée de volatilisation à partir de l'eau. Certains phtalates à chaîne moyenne ont été détectés et mesurés dans tous les milieux (c.-à-d. air, eau, sédiments et sol), y compris les régions éloignées, les eaux usées et le biote.

Ces substances se biodégradent relativement rapidement, en particulier dans des conditions aérobies. Cependant, à de très faibles concentrations, le processus de biodégradation peut être plus lent. Les processus de dégradation abiotique comme l'hydrolyse sont lents. Toutefois, aucune de ces substances ne devrait persister dans l'environnement.

Des données empiriques et modélisées indiquent que les phtalates à chaîne moyenne présentent un potentiel de bioaccumulation et de bioamplification allant de faible à modéré. Cependant, le DIBP et le DIHepP ont été mesurés chez diverses espèces aquatiques, ce qui confirme la biodisponibilité de ces substances.

Compte tenu des coefficients de partage élevés et des niveaux d'hydrosolubilité allant de faibles à modérés, l'exposition des organismes aux phtalates à chaîne moyenne se fera principalement par l'alimentation. Les résultats de tests en laboratoire normalisés donnent à penser que la plupart des phtalates à chaîne moyenne posent un risque allant de modéré à élevé pour les espèces aquatiques. Le DIHepP et le B84P ne semblent avoir aucun effet nocif à des concentrations allant jusqu'à leurs limites d'hydrosolubilité, et même au-delà. Les résultats d'une analyse de résidus corporels critiques (RCC) menée avec des organismes aquatiques en fonction de la limite de solubilité ont mis en lumière le fait que la concentration tissulaire maximale de DIHepP et de B84P est largement inférieure aux niveaux entraînant des effets nocifs graves ou des effets chroniques de létalité attribuables à la narcose.

---

[2] Dans la présente évaluation, le terme « système de traitement des eaux usées » désigne un système qui collecte les eaux d'égout d'origine résidentielle, commerciale ou institutionnelle et, éventuellement, les eaux industrielles (après leur rejet dans les égouts), habituellement en vue de leur traitement et de leur rejet possible dans l'environnement. Sauf indication contraire, ce terme se rapporte indistinctement à tous les types de propriétaires ou d'exploitants (municipal, provincial, fédéral, autochtone, privé, en partenariat). Par ailleurs, les termes « système de traitement des eaux usées sur place » et « système de traitement des eaux usées industrielles » seront employés pour désigner les systèmes mis en place dans des exploitations industrielles qui ont été spécifiquement conçus pour traiter les effluents de cette nature.

Selon les résultats de tests de laboratoire réalisés pour le DIBP et le BBP, le BCHP, le CHIBP et le DBzP devraient également présenter un risque faible pour les organismes vivant dans les sédiments. Une analyse de RCC réalisée avec des organismes vivant dans les sédiments a révélé que la concentration tissulaire maximale calculée d'après la limite de saturation du DIHepP et de son facteur d'accumulation biote-sédiments (FABS) ne dépassait pas les concentrations minimales qui pourraient causer des effets narcotiques. Les valeurs de toxicité pour les organismes vivant dans les sédiments ont été établies sur la base des résultats de toxicité, pour les organismes aquatiques, du DCHP, du BIOP, du B79P et du DMCHP à l'aide d'une méthode de partage à l'équilibre. Cet exercice a permis de générer des valeurs de toxicité modérées pour les organismes vivant dans les sédiments.

Il convient de noter que l'analyse de RCC ne tient pas compte des effets nocifs éventuels résultant de modes d'action autres que la narcose de base. Les paramètres secondaires qui pourraient être dus à l'activité endocrinienne et aux modes d'action autres que la narcose n'ont pas été bien étudiés pour les phtalates à chaîne moyenne. Des études donnent à penser que certains phtalates (comme le BBP) peuvent perturber le système endocrinien. Celles-ci ne portaient toutefois pas sur les substances incluses dans le sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne. L'information limitée sur l'activité œstrogénique des phtalates à chaîne moyenne chez les organismes aquatiques ne permet pas de démontrer qu'ils ont des effets à l'échelle des populations (comme la croissance, la reproduction ou la survie).

Des scénarios d'exposition qualitatifs visant le B79P et le B84P ont été établis pour le secteur automobile. Ils décrivent les rejets de ces substances dans l'eau à partir des installations où elles sont utilisées, par exemple dans les matériaux d'étanchéité et les revêtements automobiles. Les calculs des concentrations environnementales estimées (CEE) du B79P et du B84P étaient extrêmement incertains. Par conséquent, des données de contrôle ou de surveillance ont été utilisées à des fins de détermination des CEE. Des données de contrôle issues des différents usages de ces substances ont été utilisées pour estimer les niveaux d'exposition éventuels au DIBP et au DCHP, alors qu'une analyse de résidus corporels critiques a été réalisée pour le DIHepP. Les quotients de risque (QR) calculés indiquaient qu'il était improbable que ces substances posent un danger pour les organismes aquatiques. Étant donné qu'il n'existe aucune preuve d'importation au Canada de CHIBP, de BCHP, de DMCHP, de BIOP et de DBzP dans des quantités supérieures au seuil de déclaration de 100 kg, aucun scénario d'exposition n'a été établi pour ces substances.

Pour la population canadienne dans son ensemble, l'air intérieur, la poussière, les aliments et le lait maternel sont les principales sources d'exposition aux phtalates à chaîne moyenne. Comme certains renseignements obtenus indiquent qu'une proportion de ces substances se trouvant dans des biens manufacturés pourrait entrer en contact avec la peau, des scénarios d'exposition ont été établis pour décrire l'exposition dermique chez l'adulte et l'enfant. Enfin, le DIBP peut aussi être présent dans les jouets et les articles pour enfants; par conséquent, l'exposition par voie orale due au mordillement de ces produits a aussi été évaluée.

En ce qui concerne la santé humaine, les données d'études réalisées avec des animaux montrent que les phtalates à chaîne moyenne ont des effets systémiques, ainsi que des effets sur le développement et la reproduction se rapportant au foie et aux reins. Selon le phtalate en question, l'effet critique pour la caractérisation des risques se rapporte aux effets sur le développement chez les mâles. En effet, les données disponibles les plus probantes mettent en lumière des effets sur le développement de l'appareil génital, notamment l'altération des paramètres de féminisation et des malformations touchant les voies génitales, de même que des effets sur la fertilité. Ces effets sont attribuables à un mode d'action bien documenté appelé le « syndrome des phtalates chez le rat » (SPR). Ce syndrome a été associé aux niveaux d'exposition à ce sous-groupe de phtalates les plus faibles observés à ce jour dans le cadre d'études menées avec des animaux.

La comparaison de l'exposition estimée à sept phtalates à chaîne moyenne de différentes sources, comme l'environnement, les aliments, le contact avec des articles en plastique (PVC, polyuréthane, polyester, etc.), les jouets et les produits de soins personnels[3], de même que les niveaux de biosurveillance (le cas échéant) pour tous les groupes d'âge selon les seuils d'effets critiques appropriés, ont révélé des marges d'exposition (ME) jugées adéquates pour que les incertitudes relevées dans les bases de données sur l'exposition et les effets sur la santé soient dissipées. De plus, ces marges sont aussi considérées comme suffisantes pour offrir une protection contre les effets éventuels sur la reproduction, non seulement chez les hommes plus âgés, mais également chez les femmes, en plus des effets sur d'autres systèmes d'organes.

Les résultats de l'enquête menée en vertu de l'article 71 auprès de l'industrie révèlent que le CHIBP, le BCHP et le BIOP ne sont actuellement pas utilisés au-dessus du seuil de 100 kg. Par conséquent, la probabilité d'exposition de la population générale canadienne est considérée comme faible. Ainsi, le risque potentiel pour la santé humaine est jugé faible pour ces trois substances.

À la lumière des renseignements disponibles, il s'avère que les substances du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne ont un mode d'action commun, en ce qu'elles provoquent des effets caractéristiques du SPR sur l'appareil génital mâle. Bien que les ME associées aux dix phtalates visés par le présent rapport soient actuellement jugées adéquates sur le plan individuel, celles-ci ne tiennent pas compte du risque potentiel posé par l'exposition simultanée à ces substances.

---

[3] Aux fins du présent document, un produit de soins personnels est défini comme une substance ou un mélange de substances dans un produit que le grand public reconnaît généralement comme étant destiné à la toilette ou au nettoyage quotidien. Selon leur composition et la façon dont ils sont mis en marché, les produits de soins personnels peuvent appartenir à l'une des trois catégories suivantes, établies par la réglementation canadienne : les cosmétiques, les médicaments ou les produits de santé naturels.

Par conséquent, une proposition d'approche pour l'évaluation des risques cumulatifs est présentée dans un autre rapport (Environnement Canada et Santé Canada, 2015a).

Table des matières

Synopsis ..... **i**
1. Introduction **1**
2. Identité des substances **4**
2.1 Choix des analogues et utilisation de modèles QSAR **9**
2.1.1 Choix des analogues utilisés dans l'évaluation relative à l'environnement 9
2.1.2 Choix des analogues utilisés dans l'évaluation relative à la santé humaine 12
3. Propriétés physicochimiques **16**
4. Sources **19**
5. Usages **22**
6. Rejets dans l'environnement **26**
7. Devenir et comportement dans l'environnement **27**
7.1 Distribution dans l'environnement **27**
7.1.1 Potentiel de transport sur de grandes distances 29
7.2 Persistance dans l'environnement **29**
7.2.1 Dégradation abiotique 31
7.2.2 Biodégradation 32
7.3 Potentiel de bioaccumulation **45**
7.3.1 Facteur de bioconcentration (FBC) 46
7.3.2 Facteur de bioaccumulation (FBA) 49
7.3.3 Facteur d'accumulation biote-sédiments (FABS) 50
7.3.4 Bioamplification 51
7.4 Sommaire du devenir dans l'environnement **52**
8. Possibilités d'effets nocifs sur l'environnement **54**
8.1 Effets écologiques **54**
8.1.1 Eau 56
8.1.2 Sédiments 73
8.1.3 Sol 77
8.2 Exposition écologique **77**
8.2.1 Concentrations mesurées dans l'environnement et les eaux usées 77
8.2.2 Scénario d'exposition portant sur le B79P et le B84P 81
8.3 Caractérisation des risques écologiques **83**
8.3.1 Examen des sources de données 83
8.3.2 Incertitudes dans l'évaluation du risque écologique 87
9. Possibilités d'effets nocifs sur la santé humaine **90**
9.1 Exposition **90**
9.1.1 DIBP 90
9.1.2 DCHP 106
9.1.3 DMCHP 110
9.1.4 CHIBP 111
9.1.5 BCHP 112
9.1.6 DBzP 113
9.1.7 B84P 114
9.1.8 DIHepP 117

9.1.9 BIOP 117
9.1.10 B79P 118
9.2 Effets sur la santé 120
9.2.1 Toxicocinétique des phtalates à chaîne moyenne 122
9.2.2 DIBP 123
9.2.3 DCHP 138
9.2.4 DMCHP 149
9.2.5 CHIBP 149
9.2.6 BCHP 150
9.2.7 DBzP 150
9.2.8 B84P 156
9.2.9 DIHepP 183
9.2.10 BIOP 189
9.2.11 B79P 190
9.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine 201
9.3.1 DIBP 205
9.3.2 DCHP 208
9.3.3 DMCHP 211
9.3.4 DBzP 213
9.3.5 B84P 216
9.3.6 DIHepP 221
9.3.7 B79P 224
9.3.8 CHIBP, BCHP et BIOP 226
9.4 Incertitudes dans l'évaluation des risques pour la santé humaine 226
10. Références 231
Annexes 291
Annexe A. Identité et propriétés physicochimiques des substances analogues 291
Annexe B. Propriétés physicochimiques des substances du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne 294
Annexe C. Résultats de la modélisation de la fugacité de niveau III (EQC, 2011) pour les esters phtaliques à chaîne moyenne 298
Annexe D : Bioaccumulation 299
Annexe E. Valeurs de toxicité 304
Annexe F-1. Estimation des doses journalières 318
Annexe F-2 : Détermination des apports alimentaires 324
Annexe G. Détermination des apports quotidiens de DIBP d'après les données de biosurveillance 326
Annexe H. Résumé de la toxicocinétique des phtalates à chaîne moyenne (PCM) 329
Annexe I. Renseignements complémentaires au sujet de la toxicité chronique et de la cancérogénicité du BBP 368
Annexe J. Description et application du système d'évaluation de Downs et Black et indications relatives au niveau de preuve d'une association 371

Tableaux et figures

Tableau 2-2. Identité des analogues du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne 10
Tableau 2-3. Substances appartenant au sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne retenues pour une approche de lecture croisée 11
Tableau 2-4. Données obtenues par l'approche de lecture croisée utilisées pour quantifier divers paramètres évalués dans la présente étude 12
Tableau 2-5. Information sur l'identité, la structure chimique et la ramification des analogues utilisés aux fins de la lecture croisée 13
Tableau 3-1. Propriétés physicochimiques expérimentales et prévues (à température normale) des esters phtaliques à chaîne moyenne 16
Tableau 4-1. Sommaire des quantités des substances appartenant au sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne produites au Canada, importées et exportées en 2012 19
Tableau 4-2. Sommaire de la production et de l'utilisation des substances du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne à l'échelle internationale 21
Tableau 5-1. Résumé des usages de cinq phtalates à chaîne moyenne au Canada . 22
Tableau 5-2. Sommaire des principaux usages des phtalates à chaîne moyenne relevés à l'échelle internationale[a] 23
Tableau 7-1. Sommaire de la modélisation de la fugacité de niveau III (EQC, 2011) du DIBP, du BCHP et du CHIBP, et pourcentage de répartition dans chaque milieu pour trois scénarios de rejet 27
Tableau 7-2. Sommaire de la modélisation de la fugacité de niveau III (EQC, 2011) du DCHP, du DBzP, du BIOP, du B79P, du DIHepP et du DMCHP, et pourcentage de répartition dans chaque milieu pour trois scénarios de rejet 27
Tableau 7-3. Sommaire de la modélisation de la fugacité de niveau III (EQC, 2011) du B84P et pourcentage de répartition dans chaque milieu pour trois scénarios de rejet 28
Tableau 7-4. Sommaire des facteurs de bioaccumulation pour les phtalates à chaîne moyenne 49
Tableau 8-1. Principales études sur la toxicité des phtalates à chaîne moyenne pour les organismes aquatiques prises en considération en vue de déterminer une valeur de toxicité critique 59
Tableau 8-2. Principales études sur la toxicité des analogues du BCHP, du CHIBP et du DBzP pour les organismes aquatiques prises en considération pour déterminer une valeur de toxicité critique 63
Tableau 8-3. Valeur prévue des paramètres de toxicité associés aux organismes aquatiques générée par ECOSAR (v1.00) pour les phtalates à chaîne moyenne 64
Tableau 8-4. Sommaire des résultats du modèle pour le B79P et le BIOP 64
Tableau 8-5. CSEP des phtalates à chaîne moyenne 65
Tableau 8-6. Données d'entrée et de sortie de l'équation relative aux RCC pour le DIHepP et le B84P 67
Tableau 8-7. Données d'entrée et de sortie de l'équation relative à la saturation maximale des phtalates à chaîne moyenne dans les sédiments 75

Tableau 8-8. Données d'entrée et de sortie pour le calcul de la CSEP du DCHP, du BIOP, du B79P et du DMCHP dans les sédiments 77
Tableau 8-9. Concentrations prévues dans l'environnement (CPE) déterminées à partir des concentrations mesurées dans l'environnement utilisées pour la caractérisation des risques écologiques 85
Tableau 8-10. Synthèse des quotients de risque établis pour différents milieux et scénarios d'exposition concernant le DIBP et le DCHP 85
Tableau 8-11. Sommaire des données requises pour réduire les incertitudes dans l'évaluation écologique des phtalates à chaîne moyenne 88
Tableau 9-1. Concentrations de DIBP dans l'air intérieur 91
Tableau 9-2. Concentrations de DIBP dans la poussière 92
Tableau 9-3. Taux de migration du DIBP dans une solution simulant la sueur à partir de plusieurs articles 97
Tableau 9-4. Estimation de l'exposition quotidienne au DIBP des nourrissons (0-18 mois) et des adultes à la suite d'un contact cutané avec des articles en plastique selon deux scénarios. 98
Tableau 9-5. Pourcentage du contenu en DIBP d'articles pour enfants et de jouets .. 99
Tableau 9-6 : Taux de migration dans la salive in vivo et in vitro à partir de jouets et d'articles pour enfants 100
Tableau 9-7. Estimations de l'exposition quotidienne attribuable au mordillement de jouets et d'articles pour enfants 101
Tableau 9-8. Concentrations de DIBP dans des cosmétiques et des produits de soins personnels 102
Tableau 9-9. Estimations de l'exposition cutanée attribuable à l'usage de cosmétiques 103
Tableau 9-10. Principale fraction d'excrétion urinaire (FEU) des métabolites primaire et secondaire du DIBP 104
Tableau 9-11. Métabolites utilisés pour calculer les doses dans l'ECMS et l'étude P4105
Tableau 9-12. Doses établies par biosurveillance (µg/kg/jour) chez les enfants de 3 à 5 ans (garçons et filles) selon l'ECMS 105
Tableau 9-13. Doses établies par biosurveillance (µg/kg/jour) chez les hommes selon l'ECMS 105
Tableau 9-14. Doses établies par biosurveillance (µg/kg/jour) chez les femmes selon l'ECMS 105
Tableau 9-15. Doses journalières chez les femmes enceintes de l'étude P4 et chez les enfants (données préliminaires) de l'étude MIREC-CD Plus (µg/kg/jour) 106
Tableau 9-16. Concentrations de DCHP dans la poussière 107
Tableau 9-17. Concentrations urinaires non corrigées de MCHP mesurées dans diverses études nord-américaines 110
Tableau 9-18. Taux de migration du DEHP dans une solution simulant la sueur à partir de plusieurs articles 115
Tableau 9-19. Estimations de l'exposition quotidienne des nourrissons (0-18 mois) et des adultes au B84P par contact cutané avec des articles en plastique 116

Tableau 9-20 : Effets d'une exposition au DIBP pendant la gestation chez les petits mâles (mg/kg p.c./jour) 125
Tableau 9-21. Effets de l'exposition au DIBP par voie orale chez les mâles prépubères ou pubères (mg/kg p.c./jour) 128
Tableau 9-22. Effets de l'exposition au DBP par voie orale chez les mâles adultes (mg/kg p.c./jour) 131
Tableau 9-23. Effets d'une exposition au DCHP pendant la gestation chez les petits mâles (mg/kg p.c./jour) 140
Tableau 9-24. Effets de l'exposition au DCHP chez les mâles adultes (mg/kg p.c./jour) 143
Tableau 9-25. Effets d'une exposition au MBzP pendant la gestation chez les petits mâles (mg/kg p.c./jour) 152
Tableau 9-26. Effets d'une exposition au BBP pendant la gestation chez les petits mâles (mg/kg p.c./jour) 161
Tableau 9-27. Effets de l'exposition au BBP chez les mâles prépubères ou pubères (mg/kg p.c./jour) 166
Tableau 9-28. Effets de l'exposition au BBP sur la reproduction chez les mâles adultes (mg/kg p.c./jour) 168
Tableau 9-29. Études d'exposition de courte durée ou subchronique au BBP chez les rongeurs 177
Tableau 9-30. Effets de l'exposition au DIHepP pendant la gestation chez les petits mâles (mg/kg p.c./jour) 184
Tableau 9-31. Effets de l'exposition au B79P, au MBzP et au DINP pendant la gestation chez les petits mâles (mg/kg p.c./jour) 191
Tableau 9-32. Effets de l'exposition au B79P et au DINP sur la reproduction chez les mâles adultes (mg/kg p.c./jour) 195
Tableau 9-33. Études de cancérogénicité chez des rongeurs exposés au DINP 198
Tableau 9-34. Résumé des doses à effets critiques sur la reproduction ou le développement après une exposition par voie orale au DIBP 206
Tableau 9-35. Résumé des marges d'exposition au DIBP pour les sous-populations pertinentes le plus fortement exposées 207
Tableau 9-36. Résumé des doses à effets critiques sur la reproduction ou le développement après une exposition par voie orale au DCHP 209
Tableau 9-37. Résumé des marges d'exposition au DCHP pour les sous-populations pertinentes le plus fortement exposées 211
Tableau 9-38. Résumé des marges d'exposition au DMCHP pour les sous-populations pertinentes le plus fortement exposées 212
Tableau 9-39. Résumé des doses à effets critiques après une exposition par voie orale au DBzP en utilisant le MBzP comme analogue le plus proche.. 214
Tableau 9-40. Résumé des marges d'exposition au DBzP pour les sous-populations pertinentes le plus fortement exposées 215
Tableau 9-41. Résumé des doses à effets critiques sur la reproduction ou le développement après une exposition par voie orale au B84P en utilisant le DIBP, le MBzP et le BBP comme analogues les plus proches 218

Tableau 9-42. Résumé des marges d'exposition au B84P pour les sous-populations pertinentes le plus fortement exposées 220
Tableau 9-43. Résumé des doses à effets critiques sur la reproduction ou le développement après une exposition par voie orale au DIHepP 222
Tableau 9-44. Résumé des marges d'exposition au DIHepP pour les sous-populations pertinentes le plus fortement exposées 223
Tableau 9-45. Résumé des marges d'exposition au B79P pour les sous-populations pertinentes le plus fortement exposées 225
Tableau A-1. Identité des substances BBP, DPhP, DBP, DIOP et DEHP 291
Tableau A-2. Propriétés physicochimiques des substances BBP, DPhP, DBP, DIOP et DEHP 291
Tableau A-3. Propriétés physicochimiques des substances BBP, DPhP, DBP, DIOP et DEHP (suite) 292
Tableau B-1. Propriétés physicochimiques des phtalates à chaîne moyenne 294
Tableau B-2. Propriétés physicochimiques des substances du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne (suite) 296
Tableau C-1. Pourcentage de la substance se répartissant dans chaque milieu 298
Tableau D-1. Données empiriques sur les FBC des analogues des esters phtaliques à chaîne moyenne 299
Tableau D-2. Données modélisées sur la bioaccumulation des esters phtaliques à chaîne moyenne 300
Tableau D-3. Données empiriques sur la bioaccumulation des esters phtaliques à chaîne moyenne et des analogues BBP et DEHP 300
Tableau D-4. Valeurs de bioamplification empiriques pour les analogues d'esters phtaliques à chaîne moyenne 302
Tableau D-5. Facteurs empiriques de bioamplification des esters phtaliques à chaîne moyenne 303
Tableau E-1. Données empiriques sur la toxicité des esters phtaliques à chaîne moyenne pour les organismes aquatiques 304
Tableau E-2. Données empiriques relatives à la toxicité, pour les organismes aquatiques, des analogues utilisés dans l'évaluation écologique 308
Tableau E-3. Valeurs modélisées de la toxicité des phtalates à chaîne moyenne pour les organismes aquatiques 312
Tableau E-4. Critères d'effet secondaires pour le BBP et le DEHP chez les organismes aquatiques 313
Tableau F-1a. Estimations de la tendance centrale et de la (limite supérieure) des doses journalières de DIBP par groupe d'âge (µg/kg p.c./jour) 318
Tableau F-1b. Estimations probabilistes des doses alimentaires journalières de DIBP (µg/kg/jour) 319
Tableau F-2. Estimations de la tendance centrale et de la (limite supérieure) des doses journalières de DCHP par groupe d'âge (µg/kg p.c./jour) 320
Tableau F-3. Estimations de la tendance centrale et de la (limite supérieure) des doses journalières de DMCHP par groupe d'âge (µg/kg p.c./jour) 321
Tableau F-4. Estimations de la tendance centrale et de la (limite supérieure) des doses journalières de DBzP par groupe d'âge (µg/kg p.c./jour) 321

Tableau F-5. Estimations de la tendance centrale et de la (limite supérieure) des doses journalières de B84P en utilisant le B79P comme analogues par groupe d'âge (µg/kg p.c./jour) 322
Tableau F-6. Estimations de la tendance centrale et de la (limite supérieure) des doses journalières de DIHepP par groupe d'âge (µg/kg p.c./jour) 322
Tableau F-7. Estimations de la tendance centrale et de la (limite supérieure) des doses journalières de B79P par groupe d'âge (µg/kg p.c./jour) 323

1. Introduction

Conformément aux articles 68 et 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) (LCPE [1999]) (Canada, 1999), le ministre de l'Environnement et le ministre de la Santé évaluent des substances pour déterminer si elles présentent ou sont susceptibles de présenter un risque pour l'environnement ou pour la santé humaine.

L'Initiative des groupes de substances constitue un volet clé du Plan de gestion des produits chimiques (PGPC) du gouvernement du Canada. Le groupe des phtalates comprend 14 substances dont l'évaluation a été jugée essentielle, car elles respectent les critères de catégorisation définis à l'article 73 de la LCPE (1999) ou encore, elles constituent des substances prioritaires en raison des préoccupations que suscitent leurs effets sur la santé humaine (Environnement Canada et Santé Canada, 2007). Certaines substances appartenant à ce groupe ont été jugées préoccupantes par d'autres autorités en raison de leurs effets potentiels sur la reproduction et le développement chez les humains. De plus, certains phtalates sont susceptibles d'avoir des effets écologiques préoccupants. Une étude réalisée dans le cadre de la première phase de la mise à jour de la Liste intérieure des substances (LIS) a révélé qu'un sous-ensemble de phtalates présentait un vaste éventail d'applications commerciales qui pourraient entraîner une exposition chez les humains, y compris les enfants (Environnement Canada, 2012). Le fait de se pencher sur ces substances en tant que groupe permet de tenir compte de leurs risques cumulés, lorsque cela est justifié.

Le présent rapport sur l'état des connaissances scientifiques (ECS) contient une synthèse et une évaluation des renseignements scientifiques actuels. Il servira de base à une ébauche d'évaluation préalable dont la publication est prévue en 2016. Le gouvernement du Canada a élaboré un ensemble de rapports sur l'ECS visant le groupe des phtalates afin de permettre au grand public de formuler des commentaires sur une proposition d'approche d'évaluation des risques cumulés associés à certains phtalates (Environnement Canada et Santé Canada, 2015a), et ce, avant que cette approche soit mise en œuvre en vue de rendre des conclusions sur les substances de ce groupe dans une ébauche de rapport d'évaluation préalable qui sera publié.

Ce rapport sur l'ECS porte sur les dix esters phtaliques répertoriés dans le tableau 1. Ils forment le sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne, d'après la taille intermédiaire de leurs groupes latéraux fonctionnels. L'évaluation de ces substances est jugée prioritaire en vertu du paragraphe 73(1) de la LCPE (1999). Ces substances satisfont également aux critères de catégorisation relatifs à la persistance, mais pas à ceux se rapportant à la bioaccumulation ni à la toxicité intrinsèque pour les organismes non humains.

Tableau 1. Substances appartenant au sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne

Numéro CAS	Nom chimique de la substance	Abréviation
84-69-5	ester bis(2-méthylpropylique) de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique	DIBP
84-64-0	ester butylique et cyclohexylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique	BCHP
5334-09-8	ester cyclohexylique et 2-méthylpropylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique	CHIBP
84-61-7	ester dicyclohexylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique	DCHP
27987-25-3	ester bis(méthylcyclohexylique) de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique	DMCHP
71888-89-6	esters dialkyliques ramifiés en C6-8 riches en C7 de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique	DIHepP
523-31-9	ester bis(phénylméthylique) de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique	DBzP
16883-83-3	ester 2,2-diméthyl-1-(1-méthyléthyl)-3-(2-méthyl-1-oxopropoxy)propylique et phénylméthylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique	B84P
27215-22-1	ester isooctylique et phénylméthylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique	BIOP
68515-40-2	esters benzylique et alkyliques ramifiés en C7-9 et linéaires de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique	B79P

Bien que les phtalates présentent des caractéristiques structurales communes et des usages fonctionnels semblables, les sous-groupes ont été constitués de façon à refléter les différences observées quant à leurs effets préoccupants pour la santé et à leur devenir et leur comportement dans l'environnement. Du point de vue des dangers pour la santé, les sous-groupes se fondent d'abord et avant tout sur une analyse des rapports structure-activité (RSA). Cette analyse repose sur des études ayant trait à des événements importants touchant le mode d'action lié à l'insuffisance androgénique causée par les phtalates durant le développement de l'appareil reproducteur mâle chez le rat. Les effets des esters phtaliques sur ces événements importants semblent dépendre de la structure et être fortement associés à la longueur et à la nature de la chaîne alkyle (Santé Canada, 2015a). Du point de vue écologique, l'établissement des sous-groupes était principalement fondé sur les différences dans le coefficient de partage octanol-eau (log K_{oe}) et l'hydrosolubilité, ainsi que sur leurs répercussions sur la bioaccumulation et l'écotoxicité (Environnement Canada et Santé Canada, 2015a).

Ce rapport sur l'ECS évalue les renseignements sur les propriétés chimiques, le devenir dans l'environnement, les dangers, les usages et l'exposition, y compris les renseignements additionnels présentés par les intervenants. Des données pertinentes ont été recueillies jusqu'en décembre 2014 pour le volet écologique, et jusqu'en août 2014 pour le volet sanitaire de l'évaluation. De nouveaux renseignements concernant les dangers ont été obtenus après l'échéance de la revue de la littérature et seront intégrés à la prochaine phase du processus d'évaluation. Des données empiriques provenant d'études clés et certains résultats issus de modèles ont été utilisés. Lorsqu'elle était disponible et pertinente, l'information présentée dans les évaluations réalisées par d'autres autorités a été prise en considération.

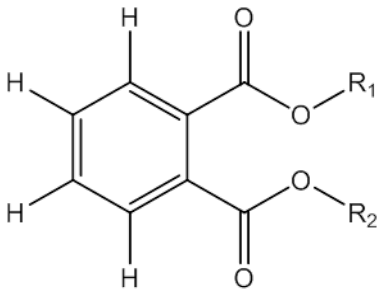
Ce rapport sur l'ECS ne constitue pas un examen exhaustif ni critique de toutes les données disponibles. Il fait plutôt état des études les plus importantes et fiables sur le sujet, ainsi que des sources de données les plus pertinentes pour appuyer l'élaboration ultérieure d'une évaluation préalable.

Le présent rapport sur l'ECS a été préparé par le personnel du Programme des substances existantes de Santé Canada et d'Environnement Canada, et il intègre les résultats d'autres programmes exécutés par ces ministères. Les volets de ce rapport portant sur l'écologie et la santé humaine ont fait l'objet d'une évaluation écrite par des pairs ou d'une consultation de ces derniers. Les chercheurs suivants ont fourni des commentaires sur les volets techniques relatifs à l'environnement : Frank Gobas (Frank Gobas Environmental Consulting), Chris Metcalfe (Ambient Environmental Consulting, Inc.), Thomas Parkerton (ExxonMobil Biomedical Sciences, Inc.) et Charles Staples (Assessment Technologies, Inc.). Les chercheurs suivants ont fourni des commentaires sur les volets techniques relatifs à la santé humaine : Andreas Kortenkamp (Brunel University), Donna Vorhees (The Science Collaborative), Michael Dourson (Toxicology Excellence for Risk Assessment), et Raymond York (York & Associates). Bien que des commentaires externes aient été pris en considération, Santé Canada et Environnement Canada assument la responsabilité du contenu et des résultats finaux de ce rapport.

2. Identité des substances

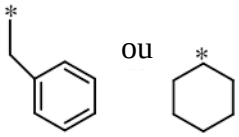
Les esters phtaliques sont synthétisés par l'estérification de l'anhydride phtalique (anhydride de l'acide1,2-benzènedicarboxylique; n° CAS 85-44-9) avec divers alcools (ACC, 2001). Les esters phtaliques produits sont des diesters de l'acide benzènedicarboxylique composés d'un cycle benzénique avec deux chaînes latérales ester. Les phtalates présentent la structure générale illustrée à la figure 1, où R1 et R2 représentent des chaînes latérales ester dont la longueur et la structure peuvent varier (ACC, 2001). Les groupes latéraux de type ester peuvent être identiques ou différents, et la nature des groupes latéraux détermine l'identité des phtalates, de même que leurs propriétés physiques et toxicologiques. Toutes les substances appartenant au groupe des phtalates sont des *ortho*-phtalates (*o*-phtalates) dont les chaînes latérales ester sont adjacentes l'une à l'autre aux positions 1 et 2 du cycle benzénique (voir la figure 1; US EPA, 2012).

La formule développée des esters phtaliques découle de la composition isomérique de l'alcool utilisé dans leur fabrication (Parkerton et Winkelmann, 2004). Les phtalates de dialkyle ont des groupes ester à chaîne alkyle ramifiée ou linéaire contenant de un à treize carbones, alors que les phtalates de benzyle contiennent généralement, en tant que groupe ester, un groupe phénylméthyle et une chaîne alkyle, et les phtalates de cyclohexyle, un cycle benzénique saturé (Parkerton et Winkelmann, 2004).



R_1 et/ou R_2 = chaîne alkyle (d'atomes de carbone) saturée linéaire ou ramifiée

OU



la liaison se fait au niveau du carbone marqué par un astérisque (*)

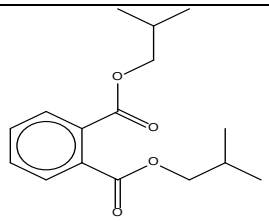
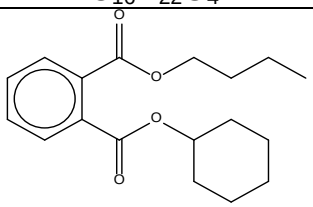
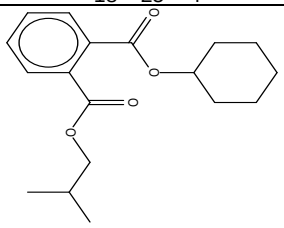
Figure 1. Structure générale des *ortho*-phtalates

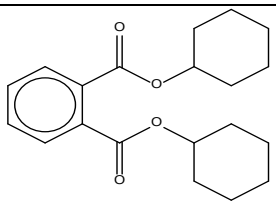
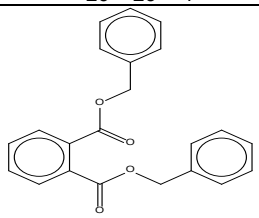
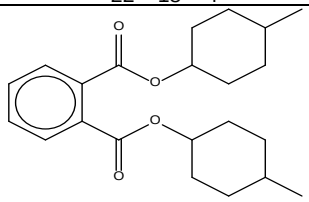
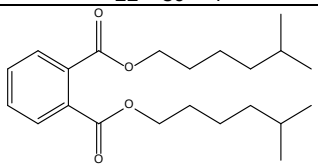
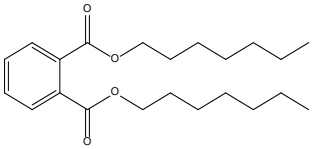
Les dix substances appartenant au groupe des phtalates qui font l'objet du présent rapport sur l'ECS appartiennent au sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne et se caractérisent par la présence de groupes latéraux de type ester contenant principalement de trois à sept carbones, et au plus neuf carbones. La masse moléculaire de ces substances varie de 278,4 à 454,6 g/mol. Les groupes latéraux de type ester, qui se trouvent toujours en position *ortho*, se présentent selon l'un de trois agencements possibles : deux chaînes alkyle ramifiées ou linéaires dans le cas des phtalates de dialkyle; une chaîne alkyle et un groupe cyclique dans le cas des phtalates

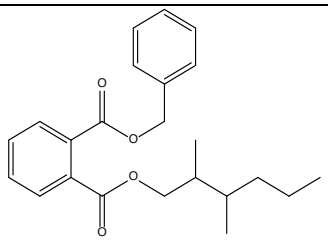
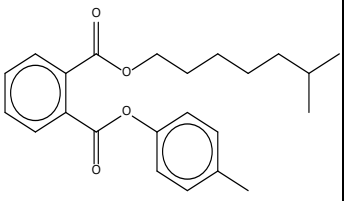
de phényle ou de benzyle; ou deux groupes cycliques dans le cas des phtalates dicycliques. Une synthèse de l'information sur l'identité des substances du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne est présentée au tableau 2-1.

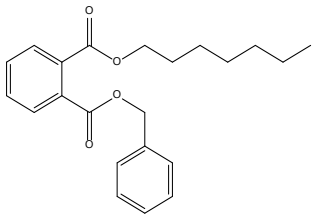
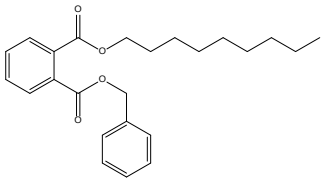
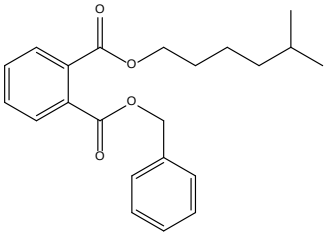
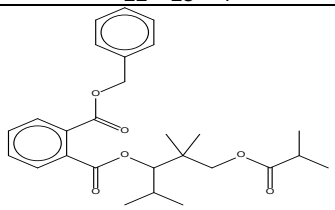
Deux substances, à savoir le DIHepP (n^{o} CAS 71888-89-6) et le BIOP (n^{o} CAS 27215-22-1), sont des mélanges isomériques de molécules présentant des chaînes alkyle ayant un nombre déterminé d'atomes de carbone, mais dont la ramification peut varier. Le B79P (n^{o} CAS 68515-40-2) est considéré comme faisant partie des UVBC (substances de composition inconnue ou variable, produits de réaction complexes ou matières biologiques); il possède des chaînes alkyle d'une longueur de sept à neuf carbones et à ramification variable. Les sept autres substances sont des composés chimiques définis à constituant simple.

Tableau 2-1. Synthèse de l'information sur l'identité des substances du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne

N^{o} CAS Abréviation	**Nom chimique (nom figurant dans la LIS)**	**Structure chimique et formule moléculaire**	**Masse moléculaire (g/mol)**
84-69-5 DIBP	ester bis(2-méthylpropylique) de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique (phtalate de diisobutyle)	 $C_{16}H_{22}O_4$	278,35
84-64-0 BCHP	ester butylique et cyclohexylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique (phtalate de butyle et de cyclohexyle)	 $C_{18}H_{25}O_4$	304,39
5334-09-8 CHIBP	ester cyclohexylique et 2-méthylpropylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique (phtalate de cyclohexyle et d'isobutyle)	 $C_{18}H_{25}O_4$	304,39

N° CAS Abréviation	**Nom chimique (nom figurant dans la LIS)**	**Structure chimique et formule moléculaire**	**Masse moléculaire (g/mol)**
84-61-7 DCHP	ester dicyclohexylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique (phtalate de dicyclohexyle)	 $C_{20}H_{26}O_4$	330,43
523-31-9 DBzP	ester bis(phénylméthylique) de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique (phtalate de dibenzyle)	 $C_{22}H_{18}O_4$	346,39
27987-25-3 DMCHP	ester bis(méthylcyclohexylique) de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique (phtalate de bis(méthylcyclohexyle))	 $C_{22}H_{30}O_4$	358,48
71888-89-6 DIHepP[a]	esters dialkyliques ramifiés en C6-8 riches en C7 de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique (phtalates de dialkyles ramifiés en C6-8, riches en C7)	 80 %  20 % $C_{22}H_{34}O_4$	362,51

N° CAS Abréviation	**Nom chimique (nom figurant dans la LIS)**	**Structure chimique et formule moléculaire**	**Masse moléculaire (g/mol)**
27215-22-1 BIOP[a]	ester isooctylique et phénylméthylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique (phtalate de benzyle et d'isooctyle)	 95 %  5 % $C_{23}H_{28}O_4$	368,48

N° CAS Abréviation	**Nom chimique (nom figurant dans la LIS)**	**Structure chimique et formule moléculaire**	**Masse moléculaire (g/mol)**
68515-40-2 B79P[b]	esters benzylique et alkyliques ramifiés en C7-9 et linéaires de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique (phtalates de benzyl (C7-9-alkyles) ramifiés et linéaires)	 ~ 50 %  ~ 50 %  2 % $C_{22}H_{28}O_4$	368,48
16883-83-3 B84P	ester 2,2-diméthyl-1-(1-méthyléthyl)-3-(2-méthyl-1-oxopropoxy)propylique et phénylméthylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique (phtalate de benzyle et de 3-isobutyryloxy-1-isopropyl-2,2-diméthylpropyle)	 $C_{27}H_{34}O_6$	454,57

Abréviations : N° CAS, Numéro de registre du Chemical Abstracts Service; LIS, Liste intérieure des substances.
[a] Le constituant majeur (c.-à-d. le plus fréquent) est considéré comme formant la structure représentative du mélange isomérique.
[b] UVCB ayant principalement trois structures représentatives, les deux esters phtaliques linéaires formant la majeure partie de la substance et étant considérés comme les structures représentatives de la substance.

2.1 Choix des analogues et utilisation de modèles QSAR

Diverses organisations, notamment l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), ont établi des directives pour la mise en œuvre d'une approche de lecture croisée et de modèles de relations quantitatives structure-activité (ou QSAR) en vue de combler les lacunes en matière de données. Ces méthodes ont été appliquées dans le cadre de plusieurs programmes réglementaires, y compris le Programme des substances existantes de l'Union européenne (UE). Aux fins de la présente évaluation, une approche de lecture croisée tirant parti des données sur les analogues et des résultats de modèles QSAR a été appliquée, au besoin, pour contribuer aux volets sur l'écologie et la santé humaine. Des analogues semblables aux substances de ce sous-groupe sur les plans structural ou fonctionnel (p. ex. selon les propriétés physicochimiques ou la toxicocinétique) ont été choisis en raison des données empiriques pertinentes qu'ils offraient et qui pouvaient être utilisées lorsque les données empiriques associées aux substances cibles étaient limitées. L'applicabilité des modèles QSAR a été déterminée au cas par cas.

2.1.1 Choix des analogues utilisés dans l'évaluation relative à l'environnement

En ce qui concerne l'approche de lecture croisée pour l'évaluation écologique, des analogues candidats ont été choisis au moyen du logiciel Boîte à outils QSAR de l'OCDE (2012). Des substances semblables sur les plans structural et fonctionnel aux substances du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne et qui présentaient un indice de similarité de 80 % et plus ont été choisies comme point de départ. Les analogues choisis sont des esters phtaliques ayant une taille moléculaire et des groupes latéraux comparables qui provoquent une narcose et qui ont des propriétés physicochimiques comparables, particulièrement en ce qui concerne l'hydrosolubilité et les coefficients de partage, comme le K_{oe}, qui influent sur la biodisponibilité environnementale.

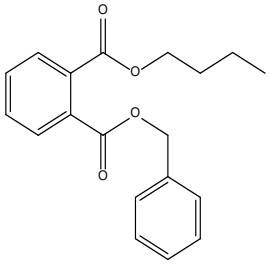
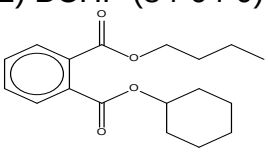
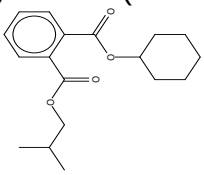
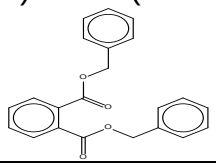
Les données expérimentales sur le devenir et les effets des substances suivantes du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne sont limitées : BCHP, CHIBP, DBzP, DIHepP, BIOP. Une substance bien connue, le phtalate de benzyle et de butyle (BBP), qui est caractérisé par la présence d'un groupe latéral de type ester benzylique et d'une chaîne alkyle latérale non ramifiée à quatre carbones, est utilisée en tant qu'analogue du BCHP, du CHIBP et du DBzP, qui contiennent tous au moins un groupe cyclique et/ou une chaîne alkyle. Le phtalate de diphényle (DPhP), qui comporte deux groupes latéraux de type ester phénylique, est utilisé comme analogue du DBzP, qui possède deux groupes latéraux de type ester benzylique. Le phtalate de diisooctyle (DIOP) et le phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP), qui présentent deux chaînes alkyle latérales ramifiées contenant jusqu'à huit carbones, servent d'analogues du DIHepP, qui est principalement composé de deux chaînes alkyle latérales ramifiées comptant sept carbones. De plus, le phtalate de dibutyle (DBP), une substance sur laquelle il existe une grande quantité de données et qui possède des chaînes alkyle latérales non ramifiées à quatre carbones, peut être employé pour combler les lacunes relatives aux

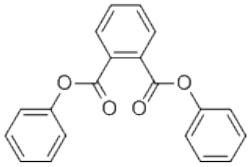
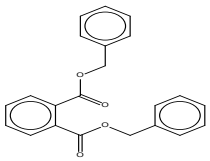
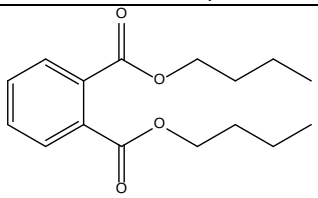
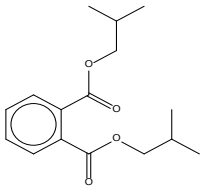
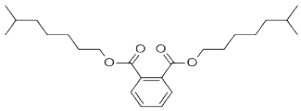
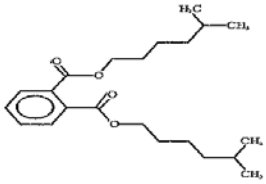
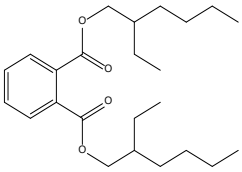
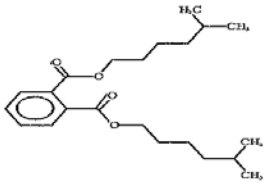
données sur le DIBP, qui présente des chaînes alkyle latérales ramifiées à quatre carbones. Il convient toutefois de noter qu'il existe une grande quantité de données sur le DIBP.

L'information sur l'identité des analogues est présentée au tableau 2-2. Des renseignements supplémentaires sur l'identité des analogues sont présentés à l'annexe A-1, et les propriétés physicochimiques des analogues sont résumées aux annexes A-2 et A-3. Le tableau 2-4 présente un sommaire des types de données obtenues pour chacun des analogues.

De plus, lorsque les données associées à certaines substances sont limitées ou inexistantes, on effectue au besoin une lecture croisée en utilisant les renseignements associés à des substances du sous-groupe qui sont similaires sur les plans structural et fonctionnel et pour lesquelles il existe une quantité importante de données. L'information concernant le DCHP est utilisée pour l'évaluation des caractéristiques du DMCHP, et celle concernant le B79P est utilisée pour l'évaluation des caractéristiques du BIOP. Sur le plan structural, ces substances sont assez semblables. Les groupes latéraux de type ester du DCHP présentent deux cyclohexanes, alors que ceux du DMCHP présentent deux méthylcyclohexanes. Le B79P, qui est un UVCB, possède un groupe latéral de type ester benzylique et une chaîne latérale ester ramifiée ou non ramifiée variable à huit carbones. Quant au BIOP, il possède une chaîne alkyle latérale ramifiée à huit carbones comme premier groupe ester ainsi qu'un groupe latéral de type ester méthylphénylique. Les noms et structures des substances sont résumés au tableau 2-3.

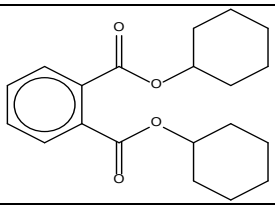
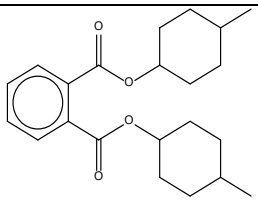
Tableau 2-2. Identité des analogues du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne

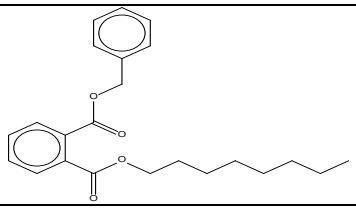
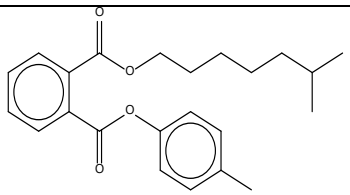
Nom systématique de l'analogue (n^o CAS)	**Nom commun ou abréviation de l'analogue**	**Structure chimique, formule moléculaire et masse moléculaire (g/mol) de l'analogue**	**Substance cible du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne**
Phtalate de benzyle et de butyle (85-68-7)	BBP	 $C_{19}H_{20}O_4$ 312,35	1) BCHP (84-64-0)  2) CHIBP (5334-09-8)  3) DBzP (523-31-9) 

Nom systématique de l'analogue (n° CAS)	**Nom commun ou abréviation de l'analogue**	**Structure chimique, formule moléculaire et masse moléculaire (g/mol) de l'analogue**	**Substance cible du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne**
Phtalate de diphényle (84-62-8)	DPhP	 $C_{20}H_{14}O_4$ 318,33	DBzP (523-31-9) 
Phtalate de dibutyle (84-74-2)	DBP	 $C_{16}H_{22}O_4$ 278,34	DIBP (84-69-5) 
Phtalate de diisooctyle (27554-26-3)	DIOP	 $C_{24}H_{38}O_4$ 390,56	DIHepP (71888-89-6) 
Phtalate de bis(2-éthylhexyle) (117-81-7)	DEHP	 $C_{24}H_{38}O_4$ 390,56	DIHepP (71888-89-6) 

Abréviation : N° CAS = numéro de registre du Chemical Abstracts Service

Tableau 2-3. Substances appartenant au sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne retenues pour une approche de lecture croisée

Nom commun ou abréviation de l'analogue du sous-groupe (n° CAS)	**Structure chimique de l'analogue**	**Nom commun ou abréviation de la substance cible du sous-groupe (n° CAS)**	**Structure chimique de la substance cible**
DCHP (84-61-7)		DMCHP (27987-25-3)	

B79P (68515-40-2)		BIOP (27215-22-1)	

Abréviation : N° CAS = numéro de registre du Chemical Abstracts Service

Tableau 2-4. Données obtenues par l'approche de lecture croisée utilisées pour quantifier divers paramètres évalués dans la présente étude

Nom commun ou abréviation de l'analogue (n° CAS)	Persistance	Bioaccumulation	Écotoxicité
BBP (85-68-7)	Études sur la dégradation biotique et abiotique	Données sur les FBC, FBA, FABS et FBAm	Études de toxicité pour les organismes vivant dans les milieux aquatiques, les milieux terrestres et les sédiments
DPhP (84-62-8)	n.d.	n.d.	Études de toxicité pour les organismes vivant dans les milieux aquatiques
DIOP (27554-26-3)	Études sur la dégradation biotique	n.d.	Études de toxicité pour les organismes vivant dans les milieux aquatiques
DEHP (117-81-7)	Études sur la dégradation biotique et abiotique	Données sur les FBA et FABS	Études de toxicité pour les organismes vivant dans les milieux aquatiques et les sédiments
DBP (84-74-2)	Études sur la dégradation biotique et abiotique	n.d.	Études de toxicité pour les organismes vivant dans les milieux aquatiques et les sédiments

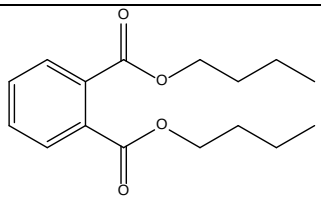
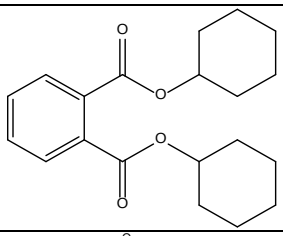
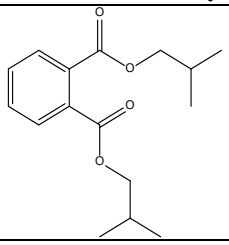
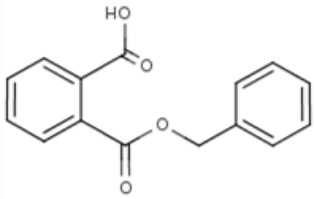
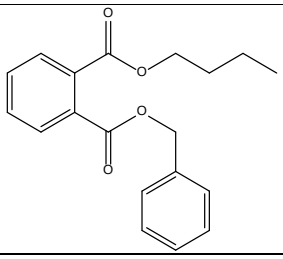
Abréviations : N° CAS = numéro de registre du Chemical Abstracts Service; FBC = facteur de bioconcentration; FBA = facteur de bioaccumulation; FABS = facteur d'accumulation biote-sédiments; FBAm = facteur de bioamplification; n.d. = données non disponibles

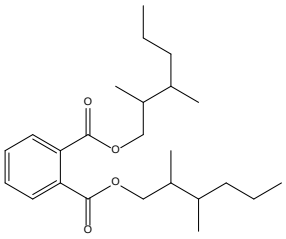
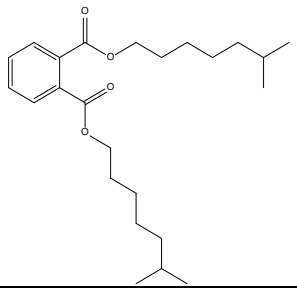
2.1.2 Choix des analogues utilisés dans l'évaluation relative à la santé humaine

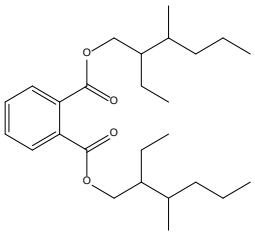
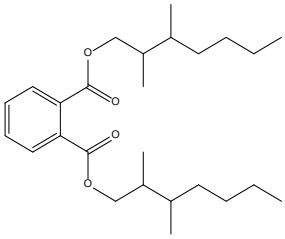
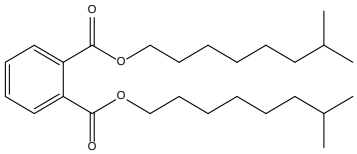
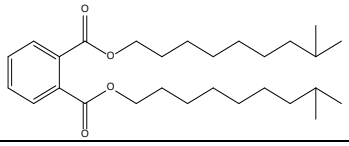
L'examen des similarités sur le plan de la longueur et de la nature des chaînes ester a permis de trouver des substances considérées comme étant les « plus proches analogues » des phtalates d'intérêt au sein du sous-groupe (Santé Canada, 2015a). Se

reporter au tableau 2-5 pour obtenir de l'information sur les analogues du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne.

Tableau 2-5. Information sur l'identité, la structure chimique et la ramification des analogues utilisés aux fins de la lecture croisée

N° CAS de l'analogue	**Nom chimique de l'analogue**	**Nom commun de l'analogue (abréviation)**	**Structure chimique et formule moléculaire de l'analogue**	**Ramification des analogues (nombre de carbones dans la plus longue chaîne)**	**Phtalates du PGPC 2 pour lesquels des analogues ont été utilisés**
84-74-2	Ester dibutylique de l'acide 1,2-benzènedi-carboxylique	Phtalate de dibutyle (DBP)		Linéaire (4)	DIBP BCHP
84-61-7	Ester dicyclohexy-lique de l'acide 1,2-benzènedi-carboxylique	Phtalate de dicyclohexyle (DCHP)		Cyclo (6)	DMCHP CHIBP BCHP
84-69-5	Ester bis(2-méthylpropy-lique) de l'acide 1,2-benzènedi-carboxylique	Phtalate de diisobutyle (DIBP)		Ramifié (3)	CHIBP B84P
2528-16-7	Ester mono(phényl-méthylique) de l'acide 1,2-benzènedi-carboxylique	Hydrogéno-phtalate de benzyle (MBzP)		Mono (4)	DBzP B84P BIOP B79P
85-68-7	Ester butylique et phényl-méthylique de l'acide 1,2-benzènedi-carboxylique	Phtalate de benzyle et de butyle (BBP)		Linéaire/ benzyle (4 benzyle)	B84P

N° CAS de l'analogue	**Nom chimique de l'analogue**	**Nom commun de l'analogue (abréviation)**	**Structure chimique et formule moléculaire de l'analogue**	**Ramification des analogues (nombre de carbones dans la plus longue chaîne)**	**Phtalates du PGPC 2 pour lesquels des analogues ont été utilisés**
27554-26-3	Ester diisooctylique de l'acide 1,2-benzènedi-carboxylique	Phtalate de diisooctyle (DIOP)	Groupes ester diméthylhexyle (mélange d'isomères)  Groupes ester méthylheptyle (mélange d'isomères) 	Ramifié (6-7)	BIOP

N° CAS de l'analogue	**Nom chimique de l'analogue**	**Nom commun de l'analogue (abréviation)**	**Structure chimique et formule moléculaire de l'analogue**	**Ramification des analogues (nombre de carbones dans la plus longue chaîne)**	**Phtalates du PGPC 2 pour lesquels des analogues ont été utilisés**
28553-12-0	Ester diisononylique de l'acide 1,2-benzènedi-carboxylique	Phtalate de diisononyle (DINP-1)	Groupes ester méthyléthylhexyle  Groupes ester diméthylheptyle  Groupes ester méthyloctyle  Groupes ester isodécyle 	Ramifié (6*-9)	B79P

3. Propriétés physicochimiques

Les propriétés physicochimiques déterminent les caractéristiques globales des substances et sont utilisées pour déterminer si elles conviennent à divers usages. Ces propriétés jouent également un rôle essentiel pour ce qui est de définir le devenir des substances dans l'environnement (y compris la possibilité qu'elles soient transportées sur de longues distances) et de déterminer leur toxicité pour les humains et les autres êtres vivants.

Lorsque les données expérimentales étaient limitées ou non disponibles, des modèles de relations quantitatives structure-activité (QSAR) étaient utilisés pour générer des données. Ces modèles se fondent principalement sur des méthodes d'addition de fragments et sur la forme neutre des substances chimiques comme donnée d'entrée. Les esters phtaliques à chaîne moyenne se prêtent bien à la modélisation QSAR, car ils font partie du domaine d'applicabilité du modèle (c.-à-d. que les domaines des paramètres des propriétés et/ou de la structure sont représentés dans la base d'apprentissage utilisée avec les modèles). Ces substances se présentent également sous forme neutre (non ionisée) dans l'environnement.

Le tableau 3-1 présente les propriétés physicochimiques expérimentales et modélisées des substances du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne. Les principales propriétés physicochimiques des substances figurent à l'annexe B. Des valeurs médianes ont été calculées pour l'hydrosolubilité, le log K_{oe} et le log K_{co}, en fonction des estimations obtenues au moyen de divers modèles QSAR (se reporter à l'annexe B-2). La cohérence interne des valeurs expérimentales et/ou modélisées représentatives choisies pour les principales propriétés physicochimiques a été vérifiée par la méthode des trois types de solubilité décrite par Cole et Mackay (2000) et par Schenker *et al.* (2005). Selon les résultats obtenus, les valeurs du log K_{oe} calculées au moyen du modèle de VCCLab (2005) ont été utilisées au lieu des valeurs médianes pour le DIHepP, le BIOP et le B84P.

Tableau 3-1. Propriétés physicochimiques expérimentales et prévues (à température normale) des esters phtaliques à chaîne moyenne

Propriété	Valeur (intervalle)	Type de données	Référence
État physique	Liquide	Expérimentales	US EPA, 2010
Point de fusion (°C)	-64–66	Expérimentales	HSDB, 1983–; Phys-Prop, 2006; Commission européenne, 2000
Point d'ébullition (°C)	~ 205–390	Expérimentales	Haynes et Lide, 2010; Commission européenne, 2000
Point d'ébullition (°C)	323–474	Modélisées	EpiSuite, 2012
Masse volumique (kg/m^3)	787–1 076	Expérimentales	Haynes et Lide, 2010; ECHA, c2007–2014

Propriété	Valeur (intervalle)	Type de données	Référence
Pression de vapeur (Pa)	$3{,}8 \times 10^{-6}$–$6{,}3 \times 10^{-3}$	Expérimentales	Daubert et Danner, 1989; Werner, 1952; Commission européenne, 2000; Cousins et Mackay, 2000; ECHA, c2007–2014
Pression de vapeur (Pa)	$8{,}48 \times 10^{-7}$–0,322	Modélisées	EPI Suite, 2012
Hydrosolubilité (mg/L)	0,02–20,3	Expérimentales	Leyder et Boulanger, 1983; Yalkowsky *et al.*, 2010; HSDB, 1983–; Commission européenne, 2000; Letinksi *et al.*, 2002; ECHA, c2007–2014
Hydrosolubilité (mg/L)	0,001–5,0	Modélisées	EPI Suite, 2012; ACD/Percepta, c1997–2012; VCCLab, 2005
Constante de la loi de Henry ($Pa \cdot m^3/mol$)[a]	$1{,}03 \times 10^{-6}$–$1{,}60 \times 10^{2}$	Modélisées (estimation selon les liaisons chimiques)	EPI Suite, 2012
Log K_{oe} (sans dimension)[b]	4,11–5,5	Expérimentales	Leyder et Boulanger, 1983; ECHA, c2007–2014
Log K_{oe} (sans dimension)	4,46–7,41	Modélisées	EPI Suite, 2012; ACD/Percepta, c1997–2012; VCCLab, 2005
Log K_{co} (sans dimension)[a]	2,91–6,10	Modélisées (moyenne de l'ICM et du log K_{oe})	EPI Suite, 2012
Log K_{oa} (sans dimension)[a]	8,41–14,65	Modélisées	EPI Suite, 2012

Abréviations : K_{oe} = coefficient de partage octanol-eau; K_{co} = coefficient de partage carbone organique-eau; K_{oa} = coefficient de partage octanol-air
[a] Aucune donnée expérimentale n'a été trouvée.
[b] L'intervalle représente deux valeurs expérimentales.

Les composés du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne sont des liquides huileux à température ambiante (US EPA, 2010), mais certains d'entre eux peuvent exister sous forme solide à de basses températures dans l'environnement (Cousins *et al.*, 2003). Ils ne contiennent toutefois aucun groupe fonctionnel ayant un potentiel d'ionisation, alors ils devraient être neutres aux pH normalement observés dans l'environnement (6–9). Le point de fusion expérimental de ces substances varie de -64 °C à 66 °C. Il est à noter qu'il n'y a pas de cohérence en ce qui concerne les données sur le point de fusion et l'état physique du BCHP et du DBzP, et que ces données sont inconnues dans le cas du DMCHP. Cette situation crée une certaine incertitude en ce qui concerne l'évaluation des propriétés de ces substances, et en particulier l'évaluation de leur écotoxicité, au moyen de l'analogue BBP ou de l'approche de lecture croisée avec le DCHP. Il est impossible de prédire de manière fiable le point de fusion des phtalates en utilisant des modèles QSAR, alors de telles valeurs modélisées ne sont pas incluses dans le présent document (les points

d'ébullition expérimentaux allaient d'environ 205 °C à 390 °C, alors que les points d'ébullition déterminés par modélisation allaient de 323 °C à 474 °C).

De manière générale, plus la chaîne alkyle est longue, moins la pression de vapeur et l'hydrosolubilité sont élevées, mais cette tendance est plus marquée dans le cas de l'hydrosolubilité (annexe B-2). Les phtalates à chaîne moyenne ont une hydrosolubilité de faible à modérée et une pression de vapeur de très faible à faible. Les valeurs empiriques et modélisées du log K_{oe} étaient élevées, et les valeurs modélisées du log K_{co} étaient élevées ou très élevées.

4. Sources

Un nombre limité de données probantes indiquent que certains esters phtaliques, soit le DEHP, le DBP et le DIOP, peuvent être synthétisés par certaines espèces d'algues, y compris les algues rouges (*Bangia atropurpurea*) et les algues brunes (*Sargassum wightii*) (Chen, 2004; Sastry et Rao, 1995). Le processus de production des esters phtaliques et le rôle physiologique qu'ils jouent dans les algues n'ont pas encore été définis. Aucune étude semblable n'a été recensée en ce qui concerne les substances appartenant au sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne. On ignore s'ils sont présents à l'état naturel dans l'environnement.

Une enquête a été menée en 2013 auprès de l'industrie en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999) dans le but d'obtenir de l'information sur les quantités de substances faisant partie du groupe des phtalates qui ont été commercialisées au Canada (Canada, 2013). Le tableau 4-1 présente un sommaire des quantités totales des substances faisant partie du groupe des phtalates ayant été produites, importées et exportées en 2012. Étant donné la nature ciblée de l'enquête, les données sur les quantités utilisées qui ont été déclarées pourraient ne pas refléter intégralement tous les usages au Canada.

Les résultats d'une enquête menée en vertu de l'article 71 en 2012 (Environnement Canada, 2014) ont révélé qu'aucune des dix substances appartenant au sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne n'était produite au Canada, et que les quantités importées de cinq substances, à savoir le CHIBP, le BCHP, le DMCHP, le BIOP et le DBzP, se trouvaient en deçà du seuil de déclaration de 100 kg. Cinq substances, soit le DCHP, le DIHepP, le DIBP, le B79P et le B84P, ont été importées. Les quantités importées de DCHP et de DIHepP étaient inférieures à 10 000 kg, celles de DIBP variaient de 10 000 à 100 000 kg, alors que celles de B79P et de B84P variaient de 100 000 à 1 000 000 kg (Environnement Canada, 2014; voir le tableau 4-1).

Tableau 4-1. Sommaire des quantités des substances appartenant au sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne produites au Canada, importées et exportées en 2012

Nom commun	Quantité produite (kg)*	Quantité importée (kg)*	Quantité exportée (kg)*
DIBP	0	De 10 000 à 100 000	0
BCHP	0	0	0
CHIBP	0	0	0
DCHP	0	< 10 000	0
DBzP	0	0	0
DMCHP	0	0	0
DIHepP	0	< 10 000	0

BIOP	0	0	0
B79P	0	De 100 000 à 1 000 000	> 100 000
B84P	0	De 100 000 à 1 000 000	> 100 000

* Toute l'information provient de l'enquête menée auprès de l'industrie en vertu de l'article 71 de LCPE (1999) (Environnement Canada, 2014).

Quatre phtalates à chaîne moyenne, soit le DMCHP, le B84P, le DIHepP et le DBzP, avaient précédemment été inclus dans la première phase de la mise à jour de la Liste intérieure des substances (Canada, 2009). Ainsi, les quantités de chacune ayant été commercialisées ont été déclarées en 2008. De façon semblable aux résultats de l'enquête menée auprès de l'industrie en vertu de l'article 71 pour l'année 2012 (Environnement Canada, 2014), aucune quantité de DMCHP n'a été produite ou importée au Canada en 2008 ni en 2012. Les quantités de DIHepP ayant été importées en 2008 étaient supérieures à celles de 2012. En effet, celles-ci variaient de 100 000 à 1 000 000 kg en 2008, alors qu'elles étaient inférieures à 10 000 kg en 2012. Moins de 100 000 kg de DBzP ont été importés en 2008, un volume qui est passé sous le seuil de déclaration de 100 kg en 2012. Les quantités de B84P ayant été importées se trouvaient dans le même intervalle de 100 000 à 1 000 000 kg en 2008 et en 2012. En outre, trois entreprises ont indiqué avoir produit des quantités se trouvant sous le seuil de déclaration de 100 kg en 2008.

Le tableau 4-2 présente un sommaire des quantités de phtalates à chaîne moyenne combinées qui ont été produites et utilisées aux États-Unis et dans l'Union européenne. Aucun rapport sur le CHIBP, le DBzP, le DMCHP et le BIOP n'a été présenté récemment en vertu du programme Inventory Update Reporting des États-Unis (US EPA, 2014a, b) ou du règlement de l'Union européenne sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques (règlement REACH) (ECHA, c2007–2014a). Une faible quantité de BCHP a été utilisée aux États-Unis conformément aux déclarations de 2002, mais pas en 2006. Par ailleurs, aucun rapport n'a été présenté en vertu du règlement REACH. Ces données laissent croire à une dynamique commerciale semblable à celle du Canada en ce qui concerne ces cinq substances, puisque les quantités commercialisées au pays se trouvaient sous le seuil de déclaration de 100 kg. De plus, le CHIBP, le DBzP et le BIOP n'ont pas été signalés comme étant des substances chimiques produites en quantités faibles ou élevées par l'industrie de l'Union européenne (ESIS, 2014). Le DMPCHP a toutefois été classé comme une substance chimique produite en faibles quantités en Europe (ESIS, 2014).

De grandes quantités de DIHepP ont été produites et utilisées aux États-Unis en 2002 et en 2006. Celles-ci variaient d'approximativement 22 à 45 millions de kilogrammes (US EPA, 2014ab). Aucun rapport concernant le DIHepP n'a été présenté en vertu du règlement REACH (ECHA, c2007–2014a). Ces substances ont toutefois été classées comme des substances chimiques produites en grandes quantités en Europe (ESIS, 2014). Des renseignements récents indiquent que le DIHepP n'est plus produit en

Amérique du Nord ni en Europe (ECHA, c2007–2014a; BASF Corporation, 2011a; BASF Corporation, 2011b).

À l'échelle internationale, des données ont été déclarées sur la production et l'utilisation de DIBP, de DCHP, de B79P et de B84P aux États-Unis et dans l'Union européenne (US EPA, 2014ab; ECHA, c2007–2014a; voir le tableau 4-2). En outre, ces quatre types de substances ont été classés comme étant produits en grandes quantités en Europe (ESIS, 2014).

Tableau 4-2. Sommaire de la production et de l'utilisation des substances du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne à l'échelle internationale

Nom commun	États-Unis 2002 (kg)[a]	États-Unis 2006 (kg)[a]	Union européenne (kg)[b]
DIBP	> 227 000–454 000	> 227 000–454 000	1 000 000–10 000 000
BCHP	< 5 000–< 227 000	AD	AD
CHIBP	AD	AD	AD
DCHP	> 227 000–454 000	< 227 000	100 000–1 000 000
DBzP	AD	AD	AD
DMCHP	AD	AD	AD
DIHepP	> 22 680 000–45 359 000	> 22 680 000–< 45 359 000	AD
BIOP	AD	AD	AD
B79P	> 453 000–< 4 536 000	> 453 000–< 4 536 000	10 000 000–100 000 000
B84P	> 453 000–< 4 536 000	> 453 000–< 4 536 000	1 000 000–10 000 000

Abréviation : AD = aucune quantité déclarée aux États-Unis ou dans l'Union européenne.
[a] Volumes de production déclarés aux États-Unis de 1986 à 2002 en vertu du programme Inventory Update Reporting (IUR) (US EPA, 2014ab).
[b] Volumes de production déclarés en vertu du règlement REACH de l'Union européenne (ECHA, c2007–2014a).

5. Usages

Les résultats d'une enquête menée auprès de l'industrie en vertu de l'article 71 (Environnement Canada, 2014) ont révélé que le DIBP, le DCHP, le DIHepP, le B79P et le B84P ont été utilisés en 2012 (Environnement Canada, 2014).

Les principaux usages signalés dans les réponses aux questions de la section 8 de l'enquête menée auprès de l'industrie (Environnement Canada, 2014) sont résumés dans le tableau 5-1. Les cinq substances sont utilisées dans des adhésifs et des matériaux d'étanchéité employés dans les secteurs de la construction et de l'automobile. La plupart de ces substances sont aussi utilisées comme plastifiants dans la fabrication de matériel électrique et électronique ainsi que de jouets pour enfants. L'importation de B79P sous forme de matières premières en vue d'un usage dans différentes applications a aussi été signalée (Environnement Canada, 2014).

Tableau 5-1. Résumé des usages de cinq phtalates à chaîne moyenne au Canada

Principaux usages[a]	DIBP	DCHP	DIHepP	B79P	B84P
Adhésifs et matériaux d'étanchéité	✓	✓	✓	✓	✓
Peintures et revêtements					✓
Matériel électrique et électronique	✓		✓		
Produits automobiles et de transport		✓		✓	✓
Encres d'impression		✓			
Jouets et articles pour enfants	✓				
Matériaux plastiques et caoutchoucs	✓				

[a] Selon les codes d'usage domestique et commercial de la Liste intérieure des substances [LIS] ayant été déclarés dans les réponses aux questions de la section 8 de l'enquête menée auprès de l'industrie.

Aucune des dix substances visées par le présent rapport sur l'ECS ne figure dans la Base de données sur les produits pharmaceutiques, dans la Base de données interne sur les ingrédients non médicinaux de la Direction des produits thérapeutiques, dans la Base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels ni dans la Base de données sur les produits de santé naturels homologués à titre d'ingrédient médicinal ou non médicinal présent dans des produits pharmaceutiques, des médicaments vétérinaires ou des produits de santé naturels au Canada (BDPP, 2014; BDIPSN, 2014; BDPSNH, 2014; courriel adressé en septembre 2014 par la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada au Bureau de gestion du risque de Santé Canada, source non citée).

À l'exception du DIBP, aucun des phtalates examinés dans le présent rapport n'a été intégré à des matériaux utilisés pour l'emballage d'aliments ni n'a été utilisé à titre d'additif indirect selon l'information déclarée. Le DIBP a été signalé comme étant un plastifiant utilisé dans les films de polypropylène servant à emballer une variété

d'aliments (courriel adressé en septembre 2014 par la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau de gestion du risque de Santé Canada, source non citée). Toutefois, le DBzP et le DCHP figurent dans la liste des additifs indirects utilisés dans des substances pouvant être en contact avec les aliments de la FDA (US FDA, 2014).

Aucun des dix phtalates ne figure dans la Liste critique des ingrédients cosmétiques dont l'utilisation est restreinte ou interdite (plus communément appelée Liste critique des ingrédients cosmétiques ou simplement Liste critique), qui constitue un outil administratif utilisé par Santé Canada pour aviser les fabricants et d'autres intervenants que certaines substances, lorsqu'elles sont utilisées dans les cosmétiques, peuvent contrevenir à l'interdiction générale énoncée à l'article 16 de la *Loi sur les aliments et drogues* ou à une disposition du *Règlement sur les cosmétiques*. Selon les déclarations soumises à Santé Canada aux termes du *Règlement sur les cosmétiques*, aucun des dix phtalates à chaîne moyenne n'avait été utilisé dans la préparation d'un produit (courriel adressé en septembre 2014 par la Direction de la sécurité des produits de consommation [DSPC] de Santé Canada au Bureau de l'évaluation des risques des substances existantes [BERSE] de Santé Canada).

Une recherche sur les usages à l'échelle internationale a aussi été entreprise. Aucune donnée sur des usages du CHIBP ou du BIOP n'a été obtenue. Bien que des usages généraux du BCHP aient été déclarés, aucun type de produits ni d'articles précis n'a été signalé. Le tableau 5-2 présente un sommaire des données sur les usages généraux des autres phtalates à chaîne moyenne.

Tableau 5-2. Sommaire des principaux usages des phtalates à chaîne moyenne relevés à l'échelle internationale[a]

Principaux usages	Exemples d'usages	Substances
Produits automobiles et de transport	Mastics et matériaux d'étanchéité, éléments d'isolation de fenêtres, peinture automobile, laques, vernis, adhésifs pour fabrication ou réparation d'automobiles, articles en plastique, tapis d'auto, enjoliveurs de roue	DIBP, DCHP, DIHepP, B79P, B84P

Revêtements/matériaux adhésifs/articles de bricolage	Adhésifs et agglutinants; matériaux d'étanchéité, revêtements, peintures, diluants, décapants, peintures au doigt; revêtements acryliques, laques et vernis; charges et agents de remplissage, mastics, mastics de finition, enduits, argiles à modeler; régulateurs de processus, durcisseurs; adhésifs en acétate de polyvinyle, matériaux d'étanchéité, revêtements et mastics en polysulfure et en polyuréthane coulable; inhibiteurs de corrosion; produits utilisés pour détecter les défauts ou les fissures dans les pièces automobiles, équipement agricole, pipelines, produits de traitement des surfaces non métalliques, cirages, mélanges de cires	DIBP, DCHP, DBzP, DIHepP, B79P, B84P
Encres/produits d'impression	Encres pour sérigraphie; produits en papier, encres, encres en poudre; agents colorants; solvants pour papier d'impression sensible à la pression; plastifiants dans les encres d'impression; papier/carton/carton blanchi pour sérigraphie; agents reprographiques pour la publication, l'impression et reproduction de médias enregistrés	DCHP, DMCHP, DIHepP, B79P, B84P
Câbles/fils/appareils/matériaux de construction	Isolants de fils et de câbles; piles et accumulateurs électriques; revêtements de sol, carreaux et sous-couches en vinyle; matériaux de construction et matériaux pour les travaux de construction spécialisés; surfaces artificielles, PVC avec sous-couche en mousse et coussinée, matelas gonflables en PVC	DIBP, DCHP, DMCHP, DIHepP, B79P, B84P

Articles vestimentaires/meubles	Articles en caoutchouc et en plastique, p. ex. ceintures, écouteurs, meubles, chaussures, sandales en plastique, ballons d'équilibre	DIBP
Jouets et articles pour enfants	Coussins d'allaitement, porte-bébés, tabliers pour poussette, matelas pour lits de bébé, jouets en mousse plastique, gommes à effacer, sandales en plastique, matières plastiques dans les articles de soins pour bébés et les jouets pour enfants, crayons	DIBP
Tissus	Enduits d'uréthane pour tissus, tissus, étoffes, vêtements; articles en cuir; étoffes avec imprimés décoratifs sur la surface extérieure; colorants textiles, et produits de finition et d'imprégnation, y compris javellisants et autres produits de traitement; encres pour sérigraphie; plastisols dans des articles comme des tissus, des étoffes et des vêtements	DIBP, DCHP, B79P, B84P
Emballage et transformation des aliments	Papiers et étiquettes pour usage alimentaire; plastiques acryliques utilisés dans les contenants de produits alimentaires; en tant qu'élément des articles en papier et en carton, enduits ou non, destinés à entrer en contact avec des aliments liquides ou gras; en tant qu'élément des substances adhésives utilisées dans les emballages destinés à des produits alimentaires; en tant qu'élément des substances polymères utilisées dans tous les aspects de la manipulation des aliments; pellicules plastiques, papier d'aluminium, cellophane.	DIBP, DCHP, DBzP

[a] Les usages répertoriés dans ce tableau ont été recensés grâce aux sources suivantes : SPIN, 2014; ECHA, c2007–2014a; US EPA, 2014a, b; US CPSC, 2010; US FDA, 2014; CSPC, 2007; HPD, 2014.

6. Rejets dans l'environnement

La présence dans l'environnement de substances appartenant au sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne est principalement attribuable à des sources anthropiques.

Selon l'information sur les usages des phtalates à chaîne moyenne recueillie grâce à l'enquête menée en vertu de l'article 71 et aux différentes initiatives de suivi (Environnement Canada, 2014), les systèmes aquatiques seraient principalement affectés par les rejets de phtalates. En général, les phtalates à chaîne moyenne sont libérés principalement dans le milieu aquatique par les effluents des eaux usées d'origine industrielle et par le rejet par dispersion de produits de consommation. Néanmoins, le niveau de rejet dans l'eau et dans d'autres milieux est incertain ou, en grande partie, inconnu. Dans les sites industriels, le nettoyage des recouvrements de planchers et de murs contenant des phtalates pourrait constituer une source de rejet dans l'environnement. Les activités générales de transport des phtalates peuvent causer des rejets par le reconditionnement des conteneurs et des camions. L'élimination de produits de consommation dans les systèmes de traitement des eaux usées constitue une autre source possible de rejet.

Dans certains cas, ces phtalates sont transportés aux fins d'élimination à des installations hors site où leur rejet dans les effluents est possible. Quelques cas de rejets dans l'air ont été signalés (Environnement Canada, 2014). Les phtalates à chaîne moyenne ne figurent pas dans la liste des substances de l'*Inventaire national des rejets de polluants (INRP)* (INRP, depuis 1995).

Les phtalates ne sont pas chimiquement liés à la matrice polymère. Ils ne peuvent donc pas se dégager des produits en plastique, y compris de ceux envoyés à la décharge. Dans les sites d'enfouissement où le lixiviat n'est pas collecté et traité, des substances peuvent être rejetées dans le sol et dans les eaux souterraines par cet intermédiaire.

7. Devenir et comportement dans l'environnement

7.1 Distribution dans l'environnement

Les tableaux 7-1, 7-2 et 7-3 ci-dessous présentent une synthèse de la distribution masse-fraction des substances du groupe des phtalates à chaîne moyenne selon les émissions constantes uniques dans l'air, l'eau et le sol. De vastes intervalles de distribution ont été établis, particulièrement pour les scénarios de rejets dans l'air et dans l'eau, en raison de la variété des propriétés physicochimiques, ainsi que des masses moléculaires des substances du groupe des phtalates à chaîne moyenne. Les substances pour lesquelles une distribution masse-fraction semblable a été prédite ont été regroupées. Les groupes cadrent généralement avec la masse moléculaire des phtalates. Les résultats figurant dans les tableaux 7-1 à 7-3 représentent les effets nets de la répartition chimique, du transport entre divers milieux ainsi que de la perte, tant par le processus d'advection (hors de la région modélisée) que par celui de la dégradation ou de la transformation. Les résultats de la modélisation de la fugacité de niveau III semblent indiquer que les phtalates à chaîne moyenne devraient se répartir dans les quatre milieux (air, eau, sol et sédiments), selon les propriétés physicochimiques de la substance en question et le milieu dans laquelle elle est rejetée. Les résultats de la modélisation de la fugacité pour chaque substance appartenant au groupe sont présentés à l'annexe C.

Tableau 7-1. Sommaire de la modélisation de la fugacité de niveau III (EQC, 2011) du DIBP, du BCHP et du CHIBP, et pourcentage de répartition dans chaque milieu pour trois scénarios de rejet

Milieu de rejet	Air (%)	Eau (%)	Sol (%)	Sédiments (%)
Air (100 %)	21–40	810	50–70	Négligeable
Eau (100 %)	Négligeable	93–98	Négligeable	2–7
Sol (100 %)	Négligeable	Négligeable	100	Négligeable

Tableau 7-2. Sommaire de la modélisation de la fugacité de niveau III (EQC, 2011) du DCHP, du DBzP, du BIOP, du B79P, du DIHepP et du DMCHP, et pourcentage de répartition dans chaque milieu pour trois scénarios de rejet

Milieu de rejet	Air (%)	Eau (%)	Sol (%)	Sédiments (%)
Air (100 %)	0–10	4–7	79–94	2-8
Eau (100 %)	Négligeable	47–70	Négligeable	30–53
Sol (100 %)	Négligeable	Négligeable	100	Négligeable

Lorsqu'il est rejeté dans l'air, le DIHepP est un élément aberrant et se comporte davantage comme les substances figurant dans le tableau 7-1, avec une plus grande répartition dans l'air (22 %) et une répartition moindre dans le sol (63 %).

Tableau 7-3. Sommaire de la modélisation de la fugacité de niveau III (EQC, 2011) du B84P et pourcentage de répartition dans chaque milieu pour trois scénarios de rejet

Milieu de rejet	Air (%)	Eau (%)	Sol (%)	Sédiments (%)
Air (100 %)	Négligeable	3	85	12
Eau (100 %)	Négligeable	18	Négligeable	83
Sol (100 %)	Négligeable	Négligeable	100	Négligeable

Lorsqu'ils sont rejetés dans l'air, les phtalates à chaîne moyenne tendent à se répartir davantage dans les matrices solides au fur et à mesure que l'hydrophobicité augmente, et cette tendance s'accompagne d'une répartition moindre dans l'air. Ces tendances s'harmonisent, d'une part, avec les propriétés physicochimiques des phtalates et, d'autre part, avec leur capacité croissante de s'adsorber sur le carbone organique et la diminution de leur volatilité, au fur et à mesure que la masse moléculaire augmente.

Lorsqu'ils sont rejetés dans l'eau, les phtalates à chaîne moyenne présentant une masse moléculaire moindre demeurent normalement dans ce milieu, et une faible proportion est distribuée dans les sédiments. Les phtalates à chaîne moyenne présentant une masse moléculaire moyenne sont généralement distribués de façon plus égale entre l'eau et les sédiments. Pour sa part, le B84P est principalement distribué dans les sédiments et, dans une proportion moindre, dans l'eau.

L'hydrophobicité de modérée à très élevée des phtalates à chaîne moyenne influence également leur mouvement dans le sol. La nature hydrophobe de ces substances se traduit par leur adsorption sur les particules de sol, ce qui réduit substantiellement leur mobilité dans le sol et retarde leur pénétration dans les eaux souterraines et dans les systèmes aquatiques (CCME, 1999). Lorsque les phtalates à chaîne moyenne sont rejetés dans le sol, leur presque totalité devrait y demeurer.

Selon les faibles constantes de la loi de Henry générées au moyen des modèles (tableau 3-1), les phtalates ont peu tendance à se volatiliser à partir de l'eau. Dans le cadre de leur analyse des constantes de la loi de Henry pour les phtalates, Cousins *et al.* (2003) ont observé que, même si les phtalates présentant une masse moléculaire faible ont des pressions de vapeur assez élevées, ce qui les amènerait à se volatiliser rapidement à l'état pur, leur hydrosolubilité élevée entraîne de très faibles constantes de la loi de Henry et, par conséquent, une lente volatilisation à partir d'une solution aqueuse. En ce qui concerne les phtalates ayant une masse moléculaire plus élevée, les chercheurs ont observé que l'hydrosolubilité diminue plus rapidement que la pression de vapeur avec l'allongement de la chaîne alkyle (Staples *et al.*, 1997; Cousins *et al.*, 2003), ce qui se traduit par une augmentation apparente de la constante de la loi de Henry. Par conséquent, les phtalates ayant une masse moléculaire plus élevée devraient s'évaporer plus rapidement à partir de l'eau. Cependant, cette tendance se voit réduite par une augmentation du potentiel de sorption sur la matière en suspension dans la colonne d'eau. L'effet combiné détermine les caractéristiques globales de la distribution, même si, en général, les phtalates ayant une masse moléculaire plus élevée se volatilisent lentement à partir de l'eau (Cousins *et al.*, 2003).

7.1.1 Potentiel de transport sur de grandes distances

Le transport sur de grandes distances (TGD) désigne la capacité d'une substance d'être transportée dans un milieu mobile (généralement l'air ou l'eau) sur de grandes distances depuis son point de rejet. Portée par ce mouvement, la substance peut subir divers processus régissant son devenir, notamment se déposer dans l'eau à partir de l'air ou être incorporée dans le biote. Les concentrations de DIBP ont été mesurées loin des sources prévues de rejet dans les sédiments et le biote le long de la côte est de la baie d'Hudson (Morin, 2003) et dans l'air de la région arctique norvégienne (Xie *et al.*, 2007). Le modèle de transport et de persistance de niveau III (TaPL3, 2000) conçu par le Centre canadien de modélisation environnementale et le modèle de dépistage des polluants organiques persistants (POP) créé par un groupe d'experts de l'OCDE à la suite de l'atelier OCDE-PNUE sur l'utilisation de modèles multimédias ont été utilisés pour évaluer le TGD comme explication possible de ces concentrations de DIBP. Il est possible de se procurer les intrants de ces modèles auprès d'Environnement Canada (2015). La distance de transport critique (DTC) calculée à l'aide des deux modèles était assez semblable, soit respectivement 246 km et 269 km. Ce résultat indique un transport atmosphérique sur des distances relativement courtes. Un tel comportement est conforme à ce qui peut être attendu en raison de la capacité limitée de cette substance à être rejetée dans l'air (décrite à la section 6), de la répartition prédite (tableau 7.1) et de la faible persistance du DIBP (voir la section 7.2). Les concentrations de DIBP détectées dans l'Arctique et les explications possibles sont examinées dans la section 8.2.1. Certains phtalates à chaîne moyenne présentent un log K_{oa} très élevé (c.-à-d. 12), ce qui donne à penser qu'ils peuvent être adsorbés sur de fines particules et être transportés dans l'air. Cependant, étant donné leur faible persistance et leur capacité limitée à être rejetés dans l'air, leur transport sur de grandes distances semble inusité.

7.2 Persistance dans l'environnement

Il n'existe aucune étude sur la persistance dans l'environnement de la plupart des substances appartenant au sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne. La dégradation des esters phtaliques a toutefois été bien caractérisée dans le cadre d'études portant sur quelques esters phtaliques à chaîne courte, moyenne et longue ou contenant des groupes latéraux cycliques. Plusieurs études ont été réalisées sur ces quelques substances. De façon générale, celles-ci permettent de comprendre assez bien les voies de dégradation biotique et, dans une moindre mesure, abiotique des esters phtaliques, leur comportement typique dans chaque milieu ainsi que leur vitesse de dégradation. Ces études peuvent servir à caractériser la persistance dans l'environnement des substances moins étudiées, y compris celles faisant partie du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne. La dégradation biotique et la dégradation abiotique des substances analogues BBP et DEHP ont été les mieux caractérisées (Peterson et Staples, 2003).

Les phtalates peuvent être dégradés par des processus biotiques et abiotiques. Sur le plan abiotique, ils sont soumis à l'hydrolyse et à la photolyse, mais ces processus

tendent à être lents (Peterson et Staples, 2003). La biodégradation par des microorganismes ou des champignons dans des conditions aérobiques et, dans une moindre mesure, dans des conditions anaérobiques contribue le plus à la décomposition de ces substances dans l'environnement. Des études ont montré que les phtalates comportant des chaînes ester plus courtes (comme le BBP) peuvent se biodégrader et se minéraliser rapidement, alors que ceux ayant des chaînes latérales plus longues (comme le DEHP) tendent à être moins biodégradables (Liang *et al.*, 2008). De plus, les différences entre les phtalates au chapitre de la biodégradabilité sont attribuées à l'effet stérique des chaînes ester, qui entrave la fixation d'enzymes hydrolytiques, ce qui se traduit par une hydrolyse réduite. Les différences entre les isomères phtaliques peuvent aussi influer sur la vitesse de dégradation, puisque les enzymes hydrolytiques des phtalates sont structuralement spécifiques (Liang *et al.*, 2008). En revanche, on estime que le degré de ramification des chaînes ester n'a aucun effet sur la diminution de la dégradation (Ejlertsson *et al.*, 1997). Le sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne contient des substances présentant différentes chaînes latérales de longueurs variables. Par conséquent, leur vitesse de dégradation devrait être variable.

Des données empiriques sur la biodégradation concernant la persistance étaient disponibles pour trois substances du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne, soit le DIBP, le DCHP et le B79P. En revanche, il a été impossible de trouver dans des sources publiées et non publiées de tels renseignements et données sur les voies de dégradation abiotique des autres substances appartenant à ce sous-groupe.

Afin de caractériser le potentiel de dégradation des phtalates à chaîne moyenne sur lesquels les données existantes sont lacunaires, les données sur la substance analogue BBP ont été utilisées pour déterminer le potentiel de dégradation du BCHP, du CHIBP et du DBzP, et les données sur la substance analogue DEHP ont été utilisées aux mêmes fins pour le DIHepP. Les données concernant le DBP ont également été utilisées pour combler les lacunes concernant les données sur le DIBP. Dans ce sous-groupe, les données sur le DCHP ont été utilisées pour évaluer les propriétés du DMCHP, tandis que celles se rapportant au B79P ont été utilisées pour évaluer les propriétés du BIOP et du B84P. On a constaté que les phtalates à chaîne moyenne se prêtent bien à la prévision au moyen de modèles QSAR. Par conséquent, la vitesse d'hydrolyse, la dégradation par les radicaux hydroxyles, ainsi que la biodégradation primaire et ultime ont été prédites grâce aux programmes EPI Suite (2012) (plus précisément à l'aide des sous-modèles HYDROWIN [2010], AOPWIN [2010] et BIOWIN [2010]) et CATALOGIC (2012).

Les résultats empiriques sur la biodégradation des phtalates à chaîne moyenne et des analogues sont résumés dans le tableau 7-2-2. Une synthèse des résultats du modèle est présentée dans les tableaux 7-2-1, 7-2-3 et 7-2-4.

7.2.1 Dégradation abiotique

De façon générale, les esters phtaliques, y compris les phtalates à chaîne moyenne, sont relativement stables dans l'environnement abiotique. Les processus de dégradation abiotique, comme l'hydrolyse et la photolyse, se déroulent lentement et semblent être influencés par les niveaux de pH. Des études sur la biodégradation dans lesquelles des organismes inactivés par stérilisation ont servi de témoins indiquent que les pertes des esters phtaliques sont limitées à quelques points de pourcentage de la concentration initiale (Cheung *et al.*, 2007; Kickham *et al.*, 2012; Hashizume *et al.*, 2002; Peng et Li, 2012). La taille et la complexité des chaînes latérales des esters phtaliques influent également sur la vitesse de dégradation abiotique. À titre d'exemple, on a été observé que le DEHP tend à se dégrader plus lentement que le BBP (Lertsirisopon *et al.*, 2009).

Selon les observations effectuées, les vitesses d'hydrolyse des esters phtaliques diminuent et les demi-vies correspondantes augmentent en fonction de la longueur des chaînes latérales (Staples *et al.*, 1997). En outre, ces phénomènes se produisent plus rapidement à des niveaux de pH plus élevés (Wolfe *et al.*, 1980). À un pH de 8, les demi-vies déterminées par la cinétique de deuxième ordre ont varié de quelques mois à quelques années pour le DBP, un phtalate à chaîne plus courte, et ont atteint cent ans pour le DEHP, un phtalate à chaîne moyenne (Wolfe *et al.*, 1980). Gledhill *et al.* (1980) ont estimé une demi-vie de l'hydrolyse de plus de 100 jours pour le BBP (un analogue du BCHP, du CHIBP et du DBzP). Lors d'essais de 140 jours à des pH de 5 à 9, la dégradation par hydrolyse du DBP, du BBP et du DEHP n'a pas dépassé 20 %. Le DEHP ne s'est pas hydrolysé à un pH neutre de 7 (Lertsirisopon *et al.*, 2009). Les demi-vies de l'hydrolyse modélisées pour les substances du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne ont varié de 263 jours pour le BIOP à 11,6 années pour le DMCHP à un pH de 7. Elles étaient considérablement moins longues à un pH de 8, soit de 26 jours pour le BIOP à 1,1 année pour le DMCHP. À la lumière de ces observations, il est possible de conclure que l'hydrolyse est un processus lent et est peu susceptible de constituer un processus de devenir important pour les esters phtaliques dans des conditions environnementales normales (Staples *et al.*, 1997).

La photolyse est une voie de dégradation plus importante pour les phtalates, bien qu'elle puisse également constituer un processus lent dans un milieu aquatique à un pH neutre (pH 7). En outre, certains phtalates, comme le DEHP, sont moins sensibles à la photolyse. L'exposition à la lumière naturelle du soleil s'est traduite par une dégradation de 20 % du BBP et du DBP au cours d'une période de 140 jours (Lertsirisopon *et al.*, 2009). On a constaté que la photolyse était considérablement augmentée dans les conditions prévalant en milieux acide et alcalin (Lertsirisopon *et al.*, 2009). Selon des observations réalisées, les demi-vies de dégradation des esters phtaliques DBP, BBP et DEHP diminuaient avec le pH et étaient accélérées dans des conditions d'essais extrêmes, soit à des pH de 5 et de 9. Les demi-vies étaient alors quatre à huit fois plus rapides que celles à un pH de 7 (Lertsirisopon *et al.*, 2009).

Des modèles QSAR ont été utilisés pour évaluer la dégradation des phtalates à chaîne moyenne par les radicaux hydroxyles dans l'air. Les demi-vies modélisées ont varié de 5,3 heures pour le DMCHP à 13,8 heures pour le DIBP (AOPWIN, 2010), ce qui donne à penser que ces substances peuvent être dégradées assez rapidement par les radicaux hydroxyles dans l'air.

Le tableau 7-2-1 ci-dessous présente une synthèse des prévisions de dégradation par oxydation atmosphérique (AOPWIN, 2010) et par hydrolyse (HYDROWIN, 2010) établies au moyen des modèles QSAR. Il n'a pas été possible d'estimer la dégradation par la réaction avec l'ozone pour ces substances.

Tableau 7-2-1. Prévisions de dégradation des substances du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne par oxydation atmosphérique et par hydrolyse établies au moyen des modèles QSAR

Nom de la substance	Demi-vie dans l'air extrapolée (heures)	Demi-vie de l'hydrolyse estimée	Références
DIBP	13,8	194 jours (pH 8); 5,3 années (pH 7)	AOPWIN, 2010; HYDROWIN, 2010
BCHP	7,6	193 jours (pH 8); 5,3 années (pH 7)	AOPWIN, 2010; HYDROWIN, 2010
CHIBP	7,7	267 jours (pH 8); 7,3 années (pH 7);	AOPWIN, 2010; HYDROWIN, 2010
DCHP	5,3	1,1 année (pH 8); 11,6 années (pH 7)	AOPWIN, 2010; HYDROWIN, 2010
DMCHP	5,3	1,1 année (pH 8); 11,6 années (pH 7)	AOPWIN, 2010; HYDROWIN, 2010
DIHepP	7,2	125 jours (pH 8); 3,4 années (pH 7)	AOPWIN, 2010; HYDROWIN, 2010
DBzP	10	32 jours (pH 8); 317 jours (pH 7)	AOPWIN, 2010; HYDROWIN, 2010
B84P	7,4	57 jours (pH 8); 1,5 année (pH 7)	AOPWIN, 2010; HYDROWIN, 2010
BIOP	8,8	26 jours (pH 8); 263 jours (pH 7)	AOPWIN, 2010; HYDROWIN, 2010
B79P	7,4	55 jours (pH 8); 1,4 année (pH 7)	AOPWIN, 2010; HYDROWIN, 2010

7.2.2 Biodégradation

La biodégradation est la principale voie de dégradation des esters phtaliques dans l'environnement. Des études ont montré que les phtalates à chaîne moyenne présentant des chaînes ester plus courtes, comme le DBP ou le BBP, peuvent se biodégrader et se minéraliser plus rapidement, alors que ceux ayant des chaînes latérales plus courtes, comme le DEHP, tendent à être moins biodégradables (Wang *et al.*, 2000; Chang *et al.*, 2004). Ce phénomène est probablement attribuable à l'effet

stérique des chaînes ester, qui entrave la fixation d'enzymes hydrolytiques, ce qui se traduit par une hydrolyse réduite. De plus, les enzymes hydrolytiques des phtalates sont spécifiques sur le plan structural et possèdent la capacité unique de dégrader les isomères phtaliques (Gu *et al.*, 2005).

Les esters phtaliques peuvent être biodégradés par des bactéries aérobiques et par des bactéries anaérobiques facultatives. Cependant, un petit nombre de souches présentant un potentiel de dégradation anaérobique ont été isolées (Chang *et al.*, 2005). En plus des bactéries, certaines espèces de champignons (Ganji *et al.*, 1995; Sivamurthy *et al.*, 1991; Engelhardt *et al.*, 1977; Kim et Lee, 2005; Lee *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2002, 2003, 2007) et d'espèces de microalgues vertes (Yan et Pan, 2004; Yan *et al.*, 2002) peuvent également dégrader les esters phtaliques.

La minéralisation microbienne des esters de l'acide phtalique dans l'environnement implique un ensemble de réactions communes à tous les phtalates (Hashizume *et al.*, 2002; Staples *et al.*, 1997; Yuan *et al.*, 2002). Ce processus nécessite différentes enzymes métaboliques comme les estérases, les déshydrogénases, les décarboxylases et les dioxygénases. Par conséquent, il est peu probable qu'un seul organisme ait la capacité de minéraliser entièrement ces substances organiques complexes (Staples *et al.*, 1997; Liang *et al.*, 2008). Jusqu'à maintenant, on a montré que seules des cultures mixtes peuvent minéraliser entièrement les phtalates (Chatterjee et Dutta, 2008; Wang *et al.*, 2004; Vega et Bastide, 2003). En premier lieu, les liens ester entre les chaînes alkyle et le noyau aromatique sont hydrolysés pour former des monoesters, puis de l'acide phtalique, et produire simultanément des alcools (Amir *et al.*, 2005). Les étapes de l'oxydation secondaire par la voie du 3-oxoadipate ont pour effet de rompre le noyau aromatique de l'acide phtalique (Chatterjee et Karlovsky, 2010). La biodégradation des esters phtaliques peut être précédée d'une phase de latence, un phénomène qui serait lié à l'abondance d'organismes possédant la capacité de dégrader les isomères phtaliques (Kleerebezem *et al.*, 1999). Les voies de dégradation fongique des phtalates diffèrent des voies de dégradation bactérienne, et on les attribue aux peroxydases et aux laccases, de puissantes enzymes ligninolytiques extracellulaires (Kim *et al.*, 2002; Liang *et al.*, 2008). De plus, le phytoplancton est aussi connu pour sa capacité à dégrader des esters phtaliques, notamment le DEHP, dans des conditions d'éclairage et d'alimentation adéquates (Li *et al.*, 2007).

La biodégradation des esters libère des phtalates de monoalkyle dans l'environnement (McConnell, 2007). La plupart des études indiquent que les phtalates de monoalkyle se dégradent plus rapidement que les esters phtaliques (Peterson et Staples, 2003). En outre, des études sur la biodégradation des phtalates de monoalkyle à chaînes plus courtes et plus longues, notamment les chaînes latérales mono-*n*-butyle-, mono-isobutyle-, phtalate de mono-2-éthylhexyle-, monoisononyle, mono-*n*-hexyle/*n*-octyle/*n*-decyle- et mono-*n*-octyle/*n*-decyle-, montrent que toutes substances peuvent être rapidement biodégradées (Scholz, 2003). Le devenir dans l'environnement des phtalates de monoalkyle est en grande partie inconnu, mais, selon Peterson et Staples (2003), qui se sont fondés sur des données modélisées, leur répartition est plus importante dans l'eau que dans la matière contenue dans les systèmes de traitement

des eaux usées en raison des différences au chapitre de l'hydrophobicité. Dans les sédiments, la sorption n'a aucun effet sur la vitesse de biodégradation des phtalates de monoalkyle, car les monoesters sont en grande partie ionisés aux niveaux de pH observables dans l'environnement. Les chercheurs ont déterminé que les demi-vies de plusieurs phtalates de monoalkyle dans les sédiments, y compris le MEHP et le MBP, variaient de 0,34 à 2 jours (Otton *et al.*, 2008; Kickham *et al.*, 2012). McConnell (2007) s'est penché sur la distribution des phtalates de monoalkyle dans un écosystème marin et a détecté des concentrations de phtalates de monoalkyle tant dans les échantillons d'eau que dans les échantillons de sédiments. Selon les observations, les phtalates de monoalkyle se dégradent à une vitesse commune, à savoir que la structure du groupe latéral fonctionnel n'a aucune incidence sur la vitesse de biodégradation.

À de faibles concentrations, on a observé que les esters phtaliques se biodégradent très lentement. Autrement dit, la biodégradation se poursuit jusqu'à ce que les concentrations chutent à des concentrations de l'ordre de parties par milliard (ppb), puis elle cesse, ce qui se traduit par une omniprésence des phtalates à de très faibles concentrations (Rubin *et al.*, 1982; Boethling et Alexander, 1979). Ce phénomène a été attribué à l'incapacité généralisée des bactéries à produire des enzymes métaboliques à de faibles concentrations (Peterson et Staples, 2003), de même qu'aux caractéristiques des bactéries susceptibles de biodégradation chimique. Cela est vrai pour les eutrophes, qui peuvent croître à des concentrations élevées d'une substance chimique, mais possèdent une faible capacité de dégradation à de faibles concentrations, et pour les oligotrophes, qui peuvent dégrader des substances chimiques à de faibles concentrations, mais sont moins spécifiques de la substance cible (Rubin *et al.*, 1982). Boethling et Alexander (1979) ont émis l'hypothèse que l'énergie générée par l'oxydation des substances chimiques à de faibles concentrations pourrait être insuffisante pour satisfaire la demande énergétique des microorganismes, ce qui limiterait leur prolifération aux concentrations requises pour entraîner une perte appréciable de la substance. D'autres explications ont été avancées, dont le manque de biodisponibilité pour la biodégradation en raison de l'adsorption ou, simplement, la contamination du matériel de laboratoire (Peterson et Staples, 2003). Malgré leur biodégradabilité intrinsèque, les esters phtaliques possèdent de longues demi-vies dans les sédiments en raison de leur haut niveau d'absorbtion, qui est dû à leur hydrophobicité (Kickham *et al.*, 2012).

7.2.2.1 Biodégradation immédiate et intrinsèque par les microorganismes présents dans les boues

La plupart des esters phtaliques peuvent être biodégradés par des microorganismes, et la cinétique de premier ordre est fréquemment utilisée pour décrire leur biodégradation (Liang *et al.*, 2008). De nombreuses études sur la biodégradation immédiate et intrinsèque ont été réalisées avec les microorganismes présents dans les boues activées et, dans certains cas, dans les boues adaptées au préalable, en utilisant des concentrations variables des substances lors des essais dans le but de déterminer le potentiel de biodégradation des esters phtaliques dans l'eau.

Outre les études publiées, les études non publiées réalisées par l'industrie et résumées aux termes du règlement de l'UE sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques (REACH) ont été prises en considération. Les résumés des études sont disponibles auprès de l'Agence européenne des produits chimiques (c2007–2014a).

Tableau 7-2-2. Sommaire des principales données empiriques sur la biodégradation des phtalates à chaîne moyenne et des substances analogues dans l'eau

Substance	Processus du devenir	Valeur de dégradation	Paramètre de la dégradation (unités)	Méthode d'essai; date	Référence
DIBP	Biodégradation aérobie 28 jours (boues activées)	98	% de DBO	Ligne directrice 302C de l'OCDE (Biodégradabilité dite intrinsèque : Essai MITI modifié [II]); rapport daté de 2002	ECHA, c2007–2014b
DIBP	Biodégradation aérobie 28 jours (boues non adaptées)	66–70	% de DBO	Ligne directrice 301D de l'OCDE (Biodégradabilité dite intrinsèque : Essai en fiole fermée); rapport daté de 2007	ECHA, c2007–2014b
DIBP	Biodégradation aérobie (boues activées) 28 jours	98	% de DBO	Ligne directrice 301C de l'OCDE (Biodégradabilité dite intrinsèque : Essai MITI modifié [I]); rapport daté de 2002	ECHA, c2007–2014b
DIBP	Biodégradation aérobie 14 ou 28 jours	42	% de dégradation mesurée selon le dégagement de CO_2	Ligne directrice 301B de l'OCDE (Biodégradabilité facile : essai de dégagement de CO_2); rapport daté de 2010	ECHA, c2007–2014b
DIBP	Biodégradation aérobie (boues activées) 14 jours; 28 jours	60–70 70–80	% de dégagement de CO_2	Ligne directrice 301B de l'OCDE (Biodégradabilité facile : essai de dégagement de CO_2); rapport daté de 2007	ECHA, c2007–2014b
DCHP	Biodégradation aérobie 28 jours	68,5; 91	% de DBO; % de dégradation	Non précisée; étude réalisée de 1976 à 1977	ECHA, c2007–2014c

B79P	Biodégradation aérobie 24 heures (boues activées)	57–81	% de dégradation	Ligne directrice 302A de l'OCDE (Biodégradabilité dite intrinsèque : procédure BASI modifiée); 1981	ECHA, c2007–2014d
B79P	Biodégradation aérobie 28 jours (boues activées adaptées au préalable)	83	% de dégradation	Procédure par agitation en flacon, ASTM; 1979	ECHA, c2007–2014d
BBP (analogue du BCHP, du CHIBP et du DBzP)	Biodégradation aérobie 14 jours (boues activées)	81	% de DBO	Ligne directrice 301C de l'OCDE (Biodégradabilité facile : Essai MITI modifié [I]); 1992	ECHA, c2007–2014e
BBP (analogue du BCHP, du CHIBP et du DBzP)	Biodégradation aérobie 27 jours (boues activées)	93	% de dégagement de CO_2	Méthode de chimie analytique 71-42 (procédure BASI); 1976	ECHA, c2007–2014e
BBP (analogue du BCHP, du CHIBP et du DBzP)	Biodégradation aérobie 27 jours (bactéries adaptées)	96	% de dégagement de CO_2	Procédure Thompson-Duthie-Sturm; 1976	ECHA, c2007–2014e
BBP (analogue du BCHP, du CHIBP et du DBzP)	Biodégradation aérobie 2 jours (boues activées)	50	% de dégradation	Procédure d'essai de disparition dans l'eau de rivière; 1976	ECHA, c2007–2014e
BBP (analogue du BCHP, du CHIBP et du DBzP)	Biodégradation aérobie (boues activées) 24 heures; 48 jours	99; 93–99	% de dégradation	Biodégradation primaire	Graham, 1973; Saeger et Tucker, 1976
DIOP	Biodégradation aérobie (boues activées) 24 heures; 4 jours	84,5; > 90	% de dégradation	Procédure BASI et essai de disparition dans des boues activées	O'Grady *et al.*, 1985

DEHP (analogue du DIHepP)	Biodégradation aérobie 29 jours (boues activées provenant d'une région où du DEHP est produit)	82	% de dégagement de CO_2	Ligne directrice 301B de l'OCDE (Biodégradabilité facile : essai de dégagement de CO2); 1994	ECHA, c2007–2014f
DEHP (analogue du DIHepP)	Biodégradation aérobie 28 jours (boues activées)	4–5	% de dégagement de CO_2	Ligne directrice 301B de l'OCDE (Biodégradabilité facile : essai de dégagement de CO_2); 1994	Struijs et Stoltenkam, 1990; ECHA, c2007–2014f
DEHP (analogue du DIHepP)	Biodégradation aérobie 28 jours (boues activées de source industrielle)	60–70	% de DBO	Méthode C.5 de l'UE (Dégradation : demande chimique en oxygène) tirée de la directive EG 79/831; 1984	ECHA, c2007–2014f
DEHP (analogue du DIHepP)	Biodégradation aérobie 28 jours (boues activées)	63	% de DBO	Ligne directrice 301F de l'OCDE (Biodégradabilité dite intrinsèque : essai de respirométrie manométrique); 1995	ECHA, c2007–2014f

Abréviations : DBO = demande biologique en oxygène; BASI = procédure d'essai avec des boues activées semi-instantanées; OCDE = Organisation de coopération et de développement économiques

Des données issues d'études sur la biodégradation menées avec des boues activées étaient disponibles pour le DCHP, le DIOP, le DIBP, le B79P, le BBP et le DEHP. Des résultats contradictoires ont été signalés dans certains cas, comme pour le DEHP. Ces différences entre les vitesses de biodégradation peuvent être attribuées à des différences entre les protocoles expérimentaux utilisés et les concentrations des substances évaluées et du substrat.

En ce qui concerne le DCHP, la synthèse d'une seule étude sur la biodégradation était disponible auprès de l'ECHA (c2007–2014c). Celle-ci a été menée entre les mois d'août 1976 et de janvier 1977. La dégradation de 25 µg/L de DCHP a été examinée durant 28 jours. Le pourcentage de demande biologique en oxygène (DBO) mesuré a atteint 68,5 %, et la chromatographie en phase gazeuse a permis de déterminer que la substance avait été dégradée à 91 %. Les résultats ont révélé que le DCHP se dégradait rapidement dans les conditions d'essai. Étant donné les ressemblances structurales entre le DCHP et le DMCHP, on estime que cette dernière substance se dégrade aussi rapidement.

Plusieurs études sur la minéralisation et la biodégradation du DIBP menées entre 2002 et 2010 au moyen de différents protocoles de l'OCDE ont été résumées par l'ECHA (c2007–2014b). Dans trois de celles-ci, la biodégradation du DIBP a été mesurée en

tant que pourcentage de la DBO durant une période de 28 jours. Les résultats des essais ont varié de 66 à 98 % de la DBO, ce qui indique que le DIBP se dégrade rapidement. Des résultats similaires indiquant que le DIBP se dégrade rapidement ont été obtenus dans le cadre de deux études qui avaient pour objet de mesurer le dégagement de CO_2 en tant que signe de biodégradation. Dans celle réalisée en 2007, une biodégradation d'au moins 60 % a été observée après 14 jours, alors qu'elle atteignait jusqu'à 80 % après 28 jours. En revanche, celle menée en 2010 montrait une biodégradation du DIBP d'à peine 40 %. La durée de l'étude de 2010 figurant dans le sommaire est peu claire, car le pourcentage final de dégradation fourni se fonde sur une période de 28 jours. Cependant, il est aussi précisé que l'étude a pris fin après 14 jours. Cela signifie qu'un taux de dégradation de 40 % a été enregistré en 14 jours et non pas en 28 jours. De façon générale, la majorité des études disponibles donnent à penser que le DIBP se biodégrade rapidement.

Deux études portant sur la biodégradation du B79P sur des périodes respectives de 24 heures et de 28 jours ont été résumées par l'ECHA (c2007–2014d). Les renseignements disponibles sur celles-ci sont limités et les résultats fournis sont exprimés seulement en tant que pourcentage de dégradation. Ces deux études ont respectivement révélé que le B79P se biodégrade de manière intrinsèque et rapidement dans les conditions d'essai. Le pourcentage de dégradation observé atteignait 83 % en 28 jours. Il est indiqué dans l'étude de 28 jours (ECHA, c2007–2014d) que des boues activées adaptées au préalable ont été utilisées, alors que la nature des boues activées utilisées dans le cadre de l'étude portant sur une période de 24 heures n'était pas précisée. Étant donné qu'une biodégradation du B79P atteignant jusqu'à 80 % a été observée en 24 heures, il est possible que des boues activées adaptées au préalable aient aussi été utilisées lors de cette étude.

Deux études portant sur la biodégradation du B79P sur des périodes respectives de 24 heures et de 28 jours ont été résumées par l'ECHA (c2007–2014d). Les renseignements disponibles sur celles-ci sont limités et les résultats fournis sont exprimés seulement en tant que pourcentage de dégradation. Ces deux études ont respectivement révélé que le B79P se dégrade de manière intrinsèque et rapidement dans les conditions d'essai. Le pourcentage de dégradation observé atteignait 83 % en 28 jours. Il est indiqué dans l'étude de 28 jours (ECHA, c2007–2014d) que des boues activées adaptées au préalable ont été utilisées, alors que la nature des boues activées utilisées dans le cadre de l'étude portant sur une période de 24 heures n'était pas précisée. Étant donné qu'une biodégradation du B79P atteignant jusqu'à 80 % a été observée en 24 heures, il est possible que des boues activées adaptées au préalable aient aussi été utilisées lors de cette étude.

Trois études sur la biodégradation du BBP réalisées entre les années 1970 et 1992 ont été résumées par l'ECHA (c2007–2013e). Le pourcentage de la DBO (81 % de DBO en 14 jours) (ECHA, c2007–2013e) et le pourcentage de CO_2 dégagé (plus de 90 % de CO_2 dégagé en 27 jours) (ECHA, c2007–2013e, f) ont révélé que la substance se biodégradait rapidement. Une autre étude (ECHA, c2007–2013e) visant à mesurer la biodégradation selon le pourcentage de CO_2 dégagé a révélé que la dégradation du

BBP avait atteint 50 % en 2 jours. Graham (1973) a constaté une biodégradation de 99 % en 48 heures dans des boues activées, un résultat semblable à ceux obtenus par Saeger et Tucker (1976) (biodégradation de 93 à 99 % en 24 heures).

Plusieurs études sur la biodégradation du DEHP étaient aussi disponibles (ECHA, c2007–2014f). Deux études portant sur la biodégradation immédiate exprimée en CO_2 dégagé, menées au moyen du même protocole (c.-à-d. le protocole 301B de l'OCDE) dans les années 1990, ont abouti à des résultats contradictoires. Dans celle réalisée en 1992, le DEHP se biodégradait rapidement en 28 jours, les chercheurs ayant observé 82 % de CO_2 dégagé (ECHA, c2007–2014f). Par ailleurs, dans l'étude effectuée en 1990, seulement de 4 à 5 % de CO_2 avait été dégagé après 28 jours (Struijs et Stoltenkamp, 1990; ECHA, c2007–2014f). Des boues activées ont été utilisées dans le cadre de ces deux études. Cependant, dans celle de 1994, des boues provenant d'une usine de traitement des eaux usées située dans une région où se trouvent des producteurs importants de DEHP ont été utilisées. Par conséquent, il est possible que les microorganismes utilisés lors de l'étude de 1994 se fussent déjà adaptés au DEHP en raison de l'activité manufacturière locale. Dans le cadre d'une précédente étude réalisée en 1984 avec des boues d'origine industrielle qui s'étaient probablement aussi déjà adaptées au DEHP, le pourcentage de DBO enregistré après 28 jours variait de 60 à 70 % (ECHA, c2007–2014f). Une biodégradation immédiate, exprimée par un pourcentage de DBO de 63 %, a été observée lors d'une étude de 1994 fondée sur un essai de respirométrie manométrique (ECHA, c2007–2013l). Cette étude a également fait état d'une phase de latence de 8 jours précédant la biodégradation du DEHP. Graham (1973) et O'Grady *et al.* (1985) ont observé une biodégradation primaire rapide du DEHP dans les boues activées. En effet, la biodégradation de cette substance atteignait 91 % après 48 heures et 81,5 % après 24 heures. De plus, une biodégradation de plus de 90 % a été observée après une période variant de 2 à 5 jours (O'Grady *et al.*1985). O'Grady (1995) a également fait état de la biodégradation primaire rapide du DIOP, qui a subi une biodégradation de 85 % après 24 heures, un chiffre qui dépassait le seuil de 90 % après 4 jours.

En résumé, les phtalates à chaîne moyenne sont rapidement biodégradés par les microorganismes présents dans les boues activées. Le DCHP, le DIOP, le DIBP, le B79P, le BBP et le DEHP se dégradaient en général rapidement, mais certaines variations qui pourraient être attribuables à des conditions expérimentales non standards ont été observées. À titre d'exemple, l'utilisation de boues adaptées au préalable pourrait avoir accéléré la biodégradation du B79P ou y avoir contribué. Cependant, ces résultats sont semblables à la majorité des valeurs de dégradation obtenues pour les phtalates à chaîne moyenne dans les cas où des boues activées étaient utilisées en tant que substrat au lieu de boues adaptées au préalable. Étant donné que les phtalates à chaîne moyenne présentent généralement une structure similaire, ils sont considérés comme étant à la fois intrinsèquement et rapidement dégradables.

Biodégradation primaire et immédiate modélisée

Des modèles QSAR des programmes EPI Suite (2012) et CATALOGIC (2012) ont aussi été utilisés pour évaluer le potentiel de biodégradation intrinsèque et finale des phtalates à chaîne moyenne. Les chaînes SMILES et, lorsque disponibles, les propriétés physicochimiques, comme l'hydrosolubilité et le log K_{oe}, ont servi d'intrants pour les modèles. On a constaté que les phtalates à chaîne moyenne se prêtaient généralement bien aux prévisions au moyen de modèles, à l'exception de deux substances, soit le B84P et le BIOP, car elles tombent hors du domaine d'applicabilité du modèle de CATALOGIC (2012). Cependant, puisque les résultats produits par le programme CATALOGIC (2012) pour le B84P et le BIOP étaient cohérents avec ceux obtenus pour l'ensemble des substances, ils ont été jugés acceptables et ont été inclus dans l'évaluation.

Les données établies grâce aux modèles QSAR indiquaient que la biodégradation des substances du sous-groupe des phtalates était relativement rapide. Les résultats fondés sur les sous-modèles BIOWIN 3, 4, 5 et 6 concernant le DIBP, le BCHP, le CHIBP, le DCHP, le DMCHP, le DIHepP et le BIOP ont révélé de façon constante que ces substances se biodégradaient rapidement. La biodégradation primaire selon le sous-modèle 4 a été estimée en jours ou en semaines, et les demi-vies de dégradation ultime établies au moyen du programme CATALOGIC (2012) variaient de 11 à 37 jours. Les chercheurs ont calculé que le DIHepP avait la demi-vie la plus longue parmi les phtalates à chaîne moyenne, un résultat qui était attendu des esters phtaliques de plus grande taille moléculaire. Cependant, il est possible que ses chaînes latérales presque linéaires permettent une biodégradation rapide, comme l'indiquent les sous-modèles BIOWIN. Le tableau 7-2-3 présente une synthèse des résultats établis au moyen des modèles.

Des vitesses de biodégradation légèrement inférieures ont été établies pour le DBzP, le B84P et le B79P. Ces résultats concordent avec l'observation selon laquelle les phtalates présentant des groupes latéraux de type ester plus longs et plus complexes sont moins biodégradables. Le B84P est le plus grand phtalate du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne. On a déterminé que la biodégradation primaire du DBzP, du B84P et du B79P se déroulait en quelques semaines. En ce qui concerne la biodégradation finale, les résultats produits par les modèles ont varié. Le sous-modèle BIOWIN 3 a indiqué une période allant de quelques semaines à quelques mois, alors que le sous-modèle BIOWIN 6 a révélé que ces substances n'étaient pas facilement biodégradables. Les demi-vies calculées au moyen du programme CATALOGIC (2012) variaient de 14 à 21 jours. Le tableau 7-2-4 présente une synthèse des résultats établis au moyen des modèles.

Dans l'ensemble, les résultats des modèles se sont révélés conformes aux données expérimentales sur la biodégradation, y compris celles portant sur le BBP et le DEHP, et ont montré que les substances faisant partie du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne se biodégradent rapidement. Selon les résultats des modèles, il est possible

de classer les phtalates à chaîne moyenne de la façon suivante en fonction de leur vitesse de biodégradation :

DIBP > BCHP, CHIBP, DBzP, DCHP, DMCHP > B79P, BIOP, B84P > DIHepP.

Le DIBP, le phtalate le plus petit et le plus simple du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne, devrait être le plus facilement dégradable. En revanche, le DIHepP devrait être le moins facilement dégradable, un résultat qui concorde avec les données expérimentales disponibles pour sa substance analogue, le DEHP, dont la vitesse de biodégradation est la plus faible.

Tableau 7-2-3. Sommaire des données modélisées sur la biodégradation primaire et finale du DIBP, du BCHP, du CHIBP, du DCHP, du DMCHP et du DIHepP

Processus du devenir	Paramètre de dégradation ou prévision	Méthode d'essai ou base du modèle	Demi-vie calculée ou déterminée par les modèles ($t_{1/2}$ = jours)	Référence
Dégradation aérobie primaire	3,1–4,1 (biodégradation rapide; « jours ou semaines »)	Sous-modèle 4 : Enquête d'experts (qualitative)	N. D.	BIOWIN, 2010
Dégradation aérobie finale	2,7–3,1[a] (biodégradation rapide; « semaines ou mois »)	Sous-modèle 3 : Enquête d'experts (qualitative)	N. D.	BIOWIN, 2010
Dégradation aérobie finale	0,5–0,7[b] (biodégradation rapide)	Sous-modèle 5 : Probabilité linéaire MITI	N. D.	BIOWIN, 2010
Dégradation aérobie finale	0,3–0,8[b] (biodégradation rapide)	Sous-modèle 6 : Probabilité non linéaire MITI	N. D.	BIOWIN, 2010
Dégradation aérobie finale	40–80 (biodégradation rapide)	% de DBO	De 11 à 37 [c]	CATALOGIC, 2012

Abréviation : DBO = demande biologique en oxygène
[a] Le résultat est une valeur numérique de 0 à 5.
[b] Le résultat est une probabilité.
[c] Le calcul se fonde sur la cinétique de premier ordre.

Tableau 7-2-4. Sommaire des données modélisées sur la biodégradation primaire et finale du BzP, du B84P, du B79P et du BIOP

Processus du devenir	Paramètre de dégradation ou prévision	Méthode d'essai ou base du modèle	Demi-vie calculée ou déterminée par les modèles[c] ($t_{1/2}$ = jours)	Référence
Dégradation aérobie primaire	3,7–3,8 (biodégradation rapide; « semaines »)	Sous-modèle 4 : Enquête d'experts (qualitative)	N. D.	BIOWIN, 2010
Dégradation aérobie finale	2,4–2,7[a] (biodégradation rapide; « mois »)	Sous-modèle 3 : Enquête d'experts (qualitative)	N. D.	BIOWIN, 2010
Dégradation aérobie finale	0,3–0,6[b] (biodégradation rapide)	Sous-modèle 5 : Probabilité linéaire MITI	N. D.	BIOWIN, 2010
Dégradation aérobie finale	0,1–0,2[b] (biodégradation lente)	Sous-modèle 6 : Probabilité non linéaire MITI	N. D.	BIOWIN, 2010
Dégradation aérobie finale	50–70 (biodégradation rapide)	% de DBO	$t_{1/2}$ = 14 – 21[c]	CATALOGIC, 2012

Abréviation : DBO = demande biologique en oxygène
[a] Le résultat est une valeur numérique de 0 à 5.
[b] Le résultat est une probabilité.
[c] Le calcul se fonde sur la cinétique de premier ordre.

7.2.2.2 Biodégradation dans les eaux de surface et les sédiments

Des esters phtaliques ont été détectés dans l'eau douce partout dans le monde, et ces substances ont tendance à s'adsorber sur les sédiments (Chang *et al.*, 2005). La plupart des esters phtaliques se dégradent rapidement dans les eaux de surface (Furtmann, 1994). Les microorganismes aérobies et anaérobies se trouvant dans les sédiments peuvent dégrader les esters phtaliques (Hashizume *et al.*, 2002; Chang *et al.*, 2004; Kim *et al.*, 2008), bien qu'ils n'y soient pas aussi abondants que lorsqu'ils sont isolés dans des boues ou des sols activés. La biodégradation abiotique des esters phtaliques présentant des chaînes latérales plus longues est généralement lente (Lertsirisopon *et al.*, 2006).

Un rapport de Furtmann (1994) indique que la biodégradation primaire du DIBP et du DCHP présents dans des échantillons prélevés dans le fleuve du Rhin et les rivières Ruhr et Emscher s'est déroulée rapidement à une température de 20 °C. À 4 °C, la

dégradation était retardée de 3 à 4 jours. L'ajout d'azoture de sodium (une substance toxique qui a un effet bactériostatique sur la cytochrome oxydase dans la mitochondrie) avait pour effet d'interrompre les processus de dégradation. Hashizume *et al.* (2002) ont observé la biodégradation complète du DIBP sur une période de 7 jours dans des échantillons d'eau prélevés dans des rivières se trouvant dans des régions urbaines du Japon.

Tant les esters phtaliques que leurs métabolites primaires, les esters phtaliques monoalkyles, peuvent être dégradés rapidement par les microbes présents dans les sédiments. Cependant, leur vitesse de biodégradation diminue au fur et à mesure qu'augmente la sorption, ce qui peut se traduire par de longues demi-vies dans les sédiments pour les phtalates dont le log K_{co} est élevé (Kickham *et al.*, 2012).

On a observé que les esters phtaliques monoalkyles se dégradent rapidement dans des sédiments naturels (Otton *et al.*, 2008). Dans le cadre de la présente étude, les vitesses de biodégradation mesurées à une température de 22 °C étaient les mêmes dans les sédiments d'eau douce et d'eau de mer. Il ne semble exister aucune relation entre la demi-vie de dégradation et la longueur ou l'ampleur de ramification de la chaîne alkyle du monoester. Les demi-vies de huit esters monoalkyles testés (caractérisés par une chaîne latérale éthyl-, butyl-; benzyl-; *iso*-hexyl-; ethylhexyl-; *n*-octyl; *iso*-nonyl-; iso-decyl- alkyl) ont varié de 16 à 39 heures à une température de 22 °C dans des sédiments d'eau douce et d'eau de mer. Elles se sont révélées un peu plus longues, allant jusqu'à 200 heures à 5 °C dans des sédiments d'eau douce (Otton *et al.*, 2008). Des températures plus basses entraînent une activité bactérienne plus faible, ce qui a pour effet de limiter la biodégradation.

Yuan *et al.* (2002) ont étudié la biodégradation de huit phtalates, y compris le DEHP, dans des sédiments de rivières à Taïwan. Les demi-vies aérobies moyennes ont varié de 2,5 à 14,8 jours, alors que les demi-vies anaérobies étaient plus longues, soit de 14,4 à 34,7 jours. Yuwatini *et al.* (2006) ont estimé à environ 14 jours la demi-vie de biodégradation du DEHP dans des sédiments.

La biodégradation aérobie dans les sédiments du DBP (une substance semblable au DIBP), du BBP et du DEHP a été étudiée par Lertsirisopon *et al.* (2006). La dégradation du DBP et du BBP a duré quelques jours (les demi-vies moyennes du DBP et du BBP étaient respectivement de 1,4 et de 1,8 jour) et a été précédée de courtes phases de latence (atteignant jusqu'à 0,7 jour pour le DBP et 1,4 jour pour le BBP). Par ailleurs, le DEHP, qui se caractérise par des chaînes alkyle plus longues, a subi une dégradation caractérisée par une phase de latence de 5 jours et une demi-vie moyenne de 252 jours. Kickham *et al.* (2012) ont déterminé que les demi-vies dans les sédiments du BBP, ainsi que du DEHP et du DINP, étaient respectivement de 2,9 et 347 jours.

7.2.2.3 Biodégradation dans le sol

La voie et la vitesse de biodégradation des esters phtaliques dans différents types de sols ont été étudiées. Il a été possible de déterminer la biodégradation dans le sol du

DIBP (Ferreira et Morita, 2012), mais pas celle des autres substances du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne. En revanche, des données abondantes étaient disponibles pour la substance analogue DEHP (Gejlsberg *et al.*, 2001; Scheunert *et al.*, 1987; Wang *et al.*, 2009; Schmitzer *et al.*, 1988; Madsen *et al.*, 1999). Le DEHP est considéré comme étant un bon analogue pour le DIHepP. Cependant, les constatations émanant des nombreuses études sur le DEHP peuvent généralement être aussi appliquées aux substances du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne. Le DEHP est le phtalate à chaîne moyenne qui tend à se biodégrader le plus lentement. Par conséquent, la vitesse de biodégradation des substances du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne devrait être équivalente ou inférieure à celle du DEHP.

Les tendances relatives à la vitesse de biodégradation des esters phtaliques dans le sol sont très semblables aux tendances concernant leur biodégradation dans l'eau (Peterson et Staples, 2003). Tant la longueur que la ramification du groupe ester latéral influent sur la vitesse de biodégradation. Les phtalates courts et linéaires ont tendance à se dégrader plus rapidement, alors que ceux présentant des groupes latéraux plus longs et ramifiés se biodégradent plus lentement (Zeng *et al.*, 2004). Les températures élevées semblent accélérer la biodégradation dans le sol (Rüdel *et al.*, 1993; Chen *et al.*, 1997; Chang *et al.*, 2009). Madsen *et al.* (1999) ont noté que le fait de multiplier par deux la température avait pour effet de doubler la vitesse de dégradation du DEHP. L'humidité du sol a également une incidence sur la vitesse de dégradation des esters phtaliques. En effet, une humidité plus élevée accélère la biodégradation et la minéralisation (Peterson et Staples, 2003). Enfin, des conditions aérobies devraient accélérer la biodégradation dans le sol. En ce qui concerne le DEHP, une biodégradation plus lente a été observée dans des conditions anaérobies (Madsen *et al.*, 1999; Scheunert *et al.*, 1987).

Ferreira et Morita (2012) ont étudié la biodégradation du DIBP dans le sol d'un site industriel de São Paulo, au Brésil, ayant fait l'objet d'une biorestauration. Calculée à l'aide d'une équation de cinétique de premier ordre (demi-vie = ln2/k) et la constante de vitesse de dégradation (k) de 0,01 indiquée dans Ferreira et Morita (2012), la demi-vie du DIBP équivaut à 69,3 jours. Les demi-vies établies pour le DEHP (calculées avec la cinétique de premier ordre) dans différents types de sols varient de 2 jours dans un sol limoneux, à 69,3 jours dans le sable (Rüdel *et al.*, 1993; Shanker *et al.*, 1985; Roslev *et al.*, 1998; Peterson et Staples, 2003) et jusqu'à 77 jours dans le sol du site industriel du Brésil soumis à une biorestauration (Ferreira et Morita, 2012).

La minéralisation du DEHP dans le sol débute par une phase de latence (observée dans le cadre de certaines études), puis se poursuit avec deux phases cinétiques bien distinctes : la phase initiale d'environ 30 jours qui suit la cinétique de premier ordre, suivi d'une phase tardive plus lente (Dörfler *et al.*, 1996; Peterson et Staples, 2003). Le phénomène, connu sous le nom de « séquestration », a été présenté par Peterson et Staples (2003) comme étant une explication possible de la lente phase de dégradation du DEHP. Il se produit lorsqu'une substance chimique hydrophobe pénètre dans des particules solides, n'est plus adsorbée par la surface et devient disponible pour les solvants d'extraction. La demi-vie du DEHP lors de la phase initiale a été chiffrée à

58 jours et celle de la phase tardive, à 147 jours (Dörfler *et al.*, 1996). De façon similaire, dans le cadre d'une étude sur les sols réalisée par Wang *et al.* (2009), une phase de latence d'environ 5 jours a été observée avant la dégradation du DEHP à toutes les concentrations testées (de 10 à 1 000 mg/kg). Cette phase était suivie par une dégradation rapide durant les 30 premiers jours, à une concentration aussi faible que 10 % de la concentration initiale, à la concentration la plus faible ayant été évaluée, soit 10 mg/kg. Dans cette étude, la dégradation est demeurée stable après une période 30 jours, et aucune diminution importante de la concentration n'a été constatée jusqu'à la fin de l'expérience au terme de 55 jours. Les chercheurs ont montré que le niveau de biodégradation du DEHP dépendait de la concentration initiale de la substance, puisqu'après 55 jours, ce niveau était inférieur à 10 % avec la concentration la plus faible de 10 mg/kg, et variait de 20 à 35 % avec une concentration de 50 à 1 000 mg/kg respectivement. La relation de dépendance entre la vitesse de biodégradation du DEHP et la concentration initiale a également été mise en évidence par Fairbanks *et al.* (1985), qui ont constaté que les demi-vies étaient de deux à quatre fois plus longues avec les concentrations les plus élevées, et par Dörfler *et al.* (1996), qui ont remarqué une biodégradation plus lente avec de plus grandes concentrations initiales.

Les conditions environnementales, comme la température, l'humidité du sol et les niveaux d'oxygène, de même que la concentration initiale de la substance et le type de sol, ont toutes une incidence sur la vitesse de biodégradation des esters phtaliques. On sait aussi que la longueur et la complexité du groupe ester latéral influent sur la biodégradation de ces substances. La biodégradation du DEHP semble se dérouler en deux phases, soit une première phase durant laquelle la biodégradation est rapide, puis une phase où elle devient plus lente. Cette dernière peut être précédée d'une phase de latence. Il est possible que ce phénomène touche les substances du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne, particulièrement la phase de latence initiale, mais aucune étude semblable sur la dégradation n'a encore été réalisée pour ces substances. Il est toutefois admis que les demi-vies dans le sol établies pour le DEHP, qui vont de 2 à environ 77 jours, peuvent être considérées comme représentatives du groupe des phtalates à chaîne moyenne. Les chercheurs ont déterminé que la demi-vie du DIBP dans le sol atteignait 69,3 jours.

7.3 Potentiel de bioaccumulation

L'analyse du potentiel de bioaccumulation repose sur plusieurs paramètres pouvant s'appliquer, y compris les propriétés de la substance (p. ex. log K_{oe}, log K_{oa}), le facteur de bioconcentration (FBC), le facteur de bioamplification (FBAm), le facteur d'amplification dans le réseau trophique (FART) et le facteur de bioaccumulation (FBA). Le rôle du métabolisme dans la détermination du potentiel de bioaccumulation est aussi examiné.

Des données empiriques sur la bioaccumulation étaient disponibles pour deux substances du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne, soit le DIBP et le DIHepP. Le BBP, une substance sur laquelle il existe une grande quantité de données,

servira d'analogue pour le BCHP, le CHIBP et le DBzP, alors que le DEHP sera utilisé comme analogue pour le DIHepP dans les cas où il n'existait pas de données sur les composés cibles (p. ex. le FBC). Se reporter à la section 2.1 pour en savoir davantage sur les facteurs justifiant le choix des analogues. Des données modélisées sont utilisées pour l'évaluation de la bioaccumulation des autres phtalates à chaîne moyenne.

Les log K_{oe} des phtalates à chaîne moyenne vont de 4,11 à 6,92, ce qui donne à penser que ces substances peuvent se répartir dans le biote à partir de l'eau et d'autres milieux. Les résultats des études menées en laboratoire dont il est question ci-après montrent que d'autres facteurs ont une incidence sur la bioaccumulation des phtalates, notamment le métabolisme.

7.3.1 Facteur de bioconcentration (FBC)

Il existe seulement des données sur la bioconcentration des substances analogues BBP et DEHP, lesquelles sont utilisées comme données de référence pour le BCHP, le CHIBP, le DBzP et le DIHepP (se reporter à la section 2.1 pour en savoir davantage sur les facteurs justifiant le choix des analogues). Des études montrent que les FBC varient de 188 à 1 890, avec une valeur médiane de 663, selon des calculs fondés sur les concentrations totales et dissoutes (tableau D-1 de l'annexe D).

Ratzlaff (2004) a mené des études sur la bioconcentration de plusieurs phtalates afin de déterminer la mesure dans laquelle les différentes méthodes utilisées pour mesurer les concentrations de phtalates dans l'eau ont une incidence sur les FBC. Avec leur log K_{oe} allant de modéré à élevé, on s'attendrait à ce que certains phtalates à chaîne moyenne soient associés à la matière organique, ce qui réduirait leur biodisponibilité. On s'attendrait aussi à ce la quantité de phtalates dissous dans le système soit surestimée et que le FBC soit sous-estimé dans les concentrations mesurées dans l'eau comprenant la fraction adsorbée sur la matière. La mesure des concentrations qui se sont dissoutes librement comprendrait seulement la fraction biodisponible qui peut être absorbée par l'intermédiaire de la surface respiratoire du poisson et, par conséquent, bioconcentrée. Ratzlaff (2004) a exposé une truite arc-en-ciel au BBP durant 61 jours, puis a calculé les FBC en fonction des concentrations totales dans l'eau (y compris la fraction associée à la matière organique) et des concentrations totales dissoutes librement dans l'eau, telles que définies sur le plan opérationnel. Étant donné que certains phtalates sont sorbés sur des particules de matière de petit diamètre (< 0,45 µm) et ont quand même été détectés dans les concentrations dissoutes librement dans l'eau définies sur le plan opérationnel, un modèle a aussi été utilisé pour prédire les concentrations dissoutes librement selon le modèle de sorption en trois étapes à l'aide du log K_{oe}, du log K_{co}, de la teneur en carbone organique, de la concentration de particules de matière de petit diamètre en suspension et du niveau de déséquilibre chimique entre ces particules et l'eau. De manière générale, les FBC ont augmenté durant la période d'absorption, puis ont atteint une valeur maximale au 21e jour, ce qui indique qu'un état stationnaire a été atteint. Comme il était attendu, les concentrations de BBP dissoutes librement dans l'eau étaient inférieures aux

concentrations totales dans l'eau. Les FBC correspondants reposant sur les concentrations dissoutes librement dans l'eau définies sur le plan opérationnel étaient plus élevés (FBC = 1 890) que ceux calculés au moyen des concentrations totales dans l'eau (FBC = 918). Le FBC fondé sur les concentrations dissoutes librement prédites était beaucoup plus élevé, avec une valeur prédite de 11 500.

Carr *et al.* (1997) ont exposé des crapets arlequins à 0,034 mg/L de BBP durant 3 jours et ont mesuré les concentrations BBP dans ceux-ci. Les chercheurs ont opté pour une exposition de 3 jours à la lumière d'une précédente étude (Monsanto, non publiée) ayant démontré que l'équilibre dans les tissus du crapet arlequin avait été atteint après 3 jours (Carr *et al.*, 1997). Cette période est largement moindre que celle de 21 jours déterminée par Ratzlaff (2004) comme étant nécessaire pour atteindre l'état stationnaire chez la truite arc-en-ciel. Les expériences qui reposent sur de courtes durées d'exposition tendent à sous-estimer le FBC, étant donné que les conditions de l'état stationnaire pourraient ne pas être atteintes (Staples, 2003). En fait, en mesurant les concentrations de BBP dans les tissus du crapet arlequin, Carr *et al.* (1997) ont calculé un FBC de 9,4 pour le poisson en entier, une valeur inférieure au FBC de 918 obtenu par Ratzlaff avec la période d'exposition plus longue, selon la concentration totale de BBP. Carr *et al.* (1997) ont aussi calculé le FBC en utilisant du BBP radiomarqué et ont obtenu pour un FBC de 194 (équivalent pour le poisson en entier), ce qui concorde avec les résultats obtenus lors de tests antérieurs qui visaient à mesurer la radioactivité totale et qui auraient inclus les métabolites dans la mesure.

Des études visant à mesurer le BBP marqué au ^{14}C sont disponibles. Cependant, Carr *et al.* (1997) ont constaté que ces calculs surestimaient la bioconcentration, puisque les métabolites ne peuvent pas être distingués de la substance mère. La base de données de l'ECHA (ECHA, c2007–2013) contient une synthèse détaillée d'une étude non publiée sur le FBC. Cette étude porte sur un essai dynamique réalisé avec du BBP radiomarqué à des concentrations d'exposition de 0,002 mg/L durant 21 jours. Elle a permis de constater que le BBP possède un faible potentiel de bioconcentration dans le crapet arlequin, avec un FBC de 188 pour le corps entier. Les concentrations ont également été mesurées dans les muscles et les viscères, et se sont révélées plus élevées dans les viscères que dans les muscles (FBC de 1 693 comparativement à 29).

Barrows *et al.* (1980) ont exposé des crapets arlequins à du BBP marqué au ^{14}C dans des conditions dynamiques. Des échantillons de poisson et d'eau ont été recueillis durant 21 jours pendant l'essai, lorsque le point d'équilibre a été atteint. Avec une concentration moyenne dans l'eau de 0,0097 mg/L, un FBC de 663 a été calculé pour le corps entier. Après la phase d'exposition, les chercheurs ont placé le poisson dans un aquarium propre afin de surveiller la dépuration.

Les données empiriques sur la bioconcentration indiquent que le BBP est rapidement métabolisé par le poisson. Carr *et al.* (1997) ont comparé les mesures du BBP intact avec la radioactivité dans les tissus et ont calculé que plus de 90 % des composés radiomarqués dans les tissus du poisson constituaient des métabolites du BBP. Les chercheurs ayant observé une diminution de la concentration de BBP dans la solution

au cours des 3 jours d'exposition, ils ont déterminé que la réduction du BBP intact dans les tissus du poisson était influencée par le métabolisme de la substance ainsi que l'exposition aux produits de dégradation de celle-ci directement dans l'eau et lors du métabolisme subséquent.

Ratzlaff (2004) a mesuré le phtalate de monobenzyle, un métabolite de type monoester du BBP, dans le poisson ayant été exposé au BBP. Aucune concentration n'a toutefois été détectée. L'étude indique que la quantité minimale détectable était assez élevée (31,3 ng/g) en raison de l'insensibilité relative de la nouvelle technique d'analyse.

McConnell (2007) a mesuré les métabolites des esters phtaliques dans le biote à False Creek Harbour, en Colombie-Britannique, en 2005. Le métabolite du DIHepP, le phtalate de monoheptyle (appelé « MC7P »), a été détecté dans des échantillons de moules bleues, de myes, de crabes dormeurs et de jeunes perches-ménés à des concentrations variant entre 6,9 et 350 ng/g (concentrations lipidiques équivalentes), mais pas aux niveaux trophiques supérieurs, comme chez le sourcil à taches blanches ou l'aiguillat commun (dans lesquels la quantité minimale détectable fluctuait de 0,018 à 41 ng/g de poids humide [ph]). Dans la plupart des cas, la concentration de DIHepP était supérieure à celle du métabolite. Le métabolite de la substance analogue BBP, l'hydrogéno-phtalate de benzyle (MBzP), a été détecté seulement dans la moule bleue et la jeune perche-méné, et des concentrations de BBP supérieures à celles de MBzP ont été observées.

Dans le cadre d'une étude, Mayer (1976) a calculé les FBC pour le DEHP à l'aide de DEHP marqué au ^{14}C et de concentrations du composé d'origine mesurées par chromatographie en phase gazeuse. Les FBC consignés pour la tête-de-boule en fonction de la réactivité totale ont varié de 155 à 886 au cours d'une période d'exposition de 56 jours, alors que les FBC fondés sur les concentrations réelles de DEHP ont varié de 91 à 569. Le poisson a été exposé à des concentrations de DEHP marqué au ^{14}C allant de 0,0019 à 0,062 mg/L, les plus faibles dans la plage de solubilité du DEHP (0,003 mg/L). Le chercheur a observé que les FBC diminuaient avec l'augmentation des concentrations. Il laisse croire que ce phénomène pourrait être attribuable à l'induction d'enzymes de détoxification dans le foie et à la hausse de la dégradation et de l'élimination du DEHP. Ces chiffres donnent à penser que le DIHepP aurait également un faible potentiel de bioaccumulation.

Des estimations du FBC ont été produites grâce à une version reposant sur trois niveaux trophiques du modèle du bilan massique d'Arnot et Gobas (Arnot et Gobas, 2003) pour un poisson de niveau trophique intermédiaire pesant 184 g. Les données modélisées sont considérées comme fiables, car les phtalates à chaîne moyenne tombent dans les domaines paramétriques et métaboliques du modèle. Le tableau D-2 de l'annexe D répertorie les FBC projetés pour chaque phtalate à chaîne moyenne, qui vont de 29 à 237 L/kg (ph). Il comprend également des estimations de la vitesse de biotransformation (k_M). Les données expérimentales sur les FBC se rapportant au BBP, la substance analogue du BCHP, du CHIBP et du DBzP, varient de 9,4 à 1 890. Les modèles BCFBAF prédisent un FBC variant de 17 à 112 L/kg pour ces substances, ce

qui indique que la k_M dans ce modèle pourrait être surestimée à 3,4, 3,8 et 25. La base de données sur les vitesses de biotransformation métabolique d'Arnot *et al.* (2008a) contient des k_M pour les phtalates ayant une masse moléculaire plus élevée. Elle s'élève à 1,17/jour pour le phtalate de diisoheptyle et à 3,52/jour pour le phtalate de diisononyle, ce qui semble indiquer que la k_M de 25 pour le DBzP et le B84P est surestimée. En se fondant sur une k_M de 3,52/jour, on obtient un FBC estimatif de 96 L/kg et de 45 L/kg pour le DBzP et le B84P respectivement (Arnot *et al.*, 2008b). Néanmoins, les données expérimentales et issues de modèles sur la bioconcentration, de même que les mesures de métabolites dans les organismes aquatiques semblent indiquer que les phtalates à chaîne moyenne sont susceptibles d'être métabolisés.

7.3.2 Facteur de bioaccumulation (FBA)

Les facteurs de bioaccumulation sont mesurés dans des conditions naturelles en tant que rapport entre les charges de substance chimique absorbées dans le corps entier découlant de toutes les expositions et les concentrations se trouvant dans l'eau ambiante. Le calcul du FBA est la mesure préconisée pour évaluer le potentiel de bioaccumulation des substances, car il intègre toutes les sources d'exposition, y compris l'exposition alimentaire, qui est prédominante pour les substances présentant un log K_{oe} supérieur à ~4,0 (Arnot et Gobas, 2003). Aucune étude portant sur les FBA n'a été trouvée dans la documentation publiée sur les phtalates à chaîne moyenne. Cependant, dans une thèse, Mackintosh (2002) a calculé les FBA du DIBP, du DIHepP, du DEHP et du BBP, entre autres phtalates, dans 18 organismes d'un réseau trophique marin. Le tableau D-3 de l'annexe D présente les valeurs moyennes des FBA du DIBP, du DIHepP, du DEHP et du BBP dans les algues vertes, le chabot et le muscle d'aiguillat commun. Ces valeurs sont censées être représentatives des trois niveaux du réseau trophique de False Creek (1er, 3e et 4e niveau trophique, respectivement). Les intervalles et les médianes obtenus par Mackintosh (2002) sont présentés dans le tableau 7-4.

Tableau 7-4. Sommaire des facteurs de bioaccumulation pour les phtalates à chaîne moyenne

Substance	Critère d'effet toxicologique	Plage de valeurs (L/kg)	Médiane (L/kg)	Référence
DIBP	FBA, ph[1]	34–776	143	Mackintosh, 2002
DIHepP	FBA, ph[1]	12–3236	125	Mackintosh, 2002
BBP	FBA, ph[1]	186–8709	717	Mackintosh, 2002
DEHP	FBA, ph[1]	4,9–1097	38	Mackintosh, 2002

[1] Les calculs des FBA se fondent sur les concentrations totales dans l'eau (y compris les phtalates fixés sur la matière en suspension de petit ou de grand diamètre, et dissous librement) et ont été convertis à partir des FBA indiqués dans l'étude.

Les FBA moyens calculés par Mackintosh (2002) indiquent que les phtalates à chaîne moyenne présentent un faible potentiel de bioaccumulation, puisque la plupart des

facteurs sont inférieurs à 1 000 et presque tous sont inférieurs à 3 000. Le FBA de 8 709 L/kg constitue une exception et a été calculé pour le BBP chez la macreuse à front blanc, selon l'analyse d'un échantillon de foie seulement. Les endroits où les échantillons ont été collectés ainsi que les différences entre les aires d'alimentation pourraient également avoir eu une incidence sur ces différences de FBA, car la macreuse à front blanc a une plus vaste aire d'alimentation et est plus mobile que les autres organismes visés par l'étude.

Le modèle de bioaccumulation pour le niveau trophique intermédiaire à l'état stationnaire publié par Arnot et Gobas (2003) prévoit pour les phtalates à chaîne moyenne des FBA variant de 1,48 à 2,6 L/kg (ph) en se fondant sur les mêmes k_M que les prévisions de FBC et une efficacité d'assimilation alimentaire de 1 % pour chaque phtalate, afin de tenir compte du métabolisme intestinal (tableau D-2 de l'annexe D). Des études portant sur le DBP, le BBP et le DEHP chez le chabot armé ont révélé que ces substances étaient transformées très efficacement dans les intestins et n'étaient l'objet d'aucune accumulation découlant de l'exposition par l'alimentation, ce qui se traduit par une très faible (< 0,01) assimilation (Webster *et al.*, 2003). Tous les FBC et FBA projetés sont inférieurs à 1 000, ce qui indique que les phtalates à chaîne moyenne ont un faible potentiel de bioaccumulation. Les valeurs expérimentales des FBA du DIBP et du BBP, qui atteignent 78 et 631 L/kg chez le chabot armé, sont supérieures aux valeurs établies à l'aide du modèle, qui prévoyait un FBA de 34,31 pour le DIBP et de 117, 104 et 17 pour le BCHP, le CHIBP et le DBzP respectivement. Les différences pourraient être attribuables aux hypothèses utilisées dans le modèle.

7.3.3 Facteur d'accumulation biote-sédiments (FABS)

Le FABS est un paramètre qui décrit la bioaccumulation de composés associés aux sédiments dans les tissus de récepteurs écologiques (Burkhard, 2009). Étant donné les diverses capacités de sorption des lipides et du carbone organique, le point d'équilibre est représenté par une valeur de trois, puisque la capacité de sorption du carbone organique est 0,35 fois celle de l'octanol (lipide). Un FABS supérieur à trois indique par conséquent une concentration chimique plus grande dans le biote que dans les sédiments (Morin, 2003). Par ailleurs, l'American Society for Testing and Materials ([ASTM], 1997) recommande un seuil de 1,7 afin de représenter les conditions d'équilibre. Un FABS dépassant des valeurs approximatives de 1,7 à 3 (sur une base normalisée) indique une assimilation supérieure à ce qui peut être expliqué par la théorie du partage à l'équilibre à elle seule (un processus de bioaccumulation se produit).

Dans une étude sur la bioaccumulation des esters phtaliques dans les réseaux trophiques marins, Gobas *et al.* (2003) décrivent le déséquilibre qui se produit, à des degrés variables, entre les concentrations d'esters phtaliques dans l'eau de porosité des sédiments et les concentrations dans l'eau surjacente. Les chercheurs ont constaté que les concentrations dans l'eau de porosité des sédiments étaient supérieures aux concentrations dans l'eau surjacente, ce qui entraînerait un niveau d'exposition directe plus élevé pour les organismes invertébrés vivant dans les sédiments que pour les

organismes épibenthiques présents dans l'épilimnion. Mackintosh (2002) a calculé les valeurs du FABS des esters phtaliques chez 18 organismes faisant partie du réseau trophique en divisant la concentration moyenne normalisée de lipides dans le biote par la concentration moyenne normalisée de carbone organique dans les sédiments. Les FABS calculés pour le DIBP, le DIHepP, le BBP et le DEHP étaient inférieurs à 1,7 (les valeurs sont présentées dans le tableau D-3 de l'annexe D), même pour les organismes invertébrés vivant dans les sédiments comme la panope du Pacifique et la palourde japonaise.

Dans le cadre d'une étude sur la distribution des esters phtaliques (y compris le DIBP et le BBP) chez les mammifères, chez les poissons, dans les sédiments et dans l'air de la baie d'Hudson, Morin (2003) a calculé les FABS des esters phtaliques chez le béluga et la morue polaire. Les sédiments sont considérés comme une source d'exposition alimentaire pour le béluga, puisqu'il utilise la succion pour chercher des organismes benthiques et qu'il peut ingérer des sédiments (Morin, 2003). Chez la morue polaire, les FABS équivalaient à 2,75 et à 3,45 kg de CO/kg de lipides pour le DIBP et le BBP respectivement. En ce qui concerne le béluga, les FABS s'élevaient à 4,19 et à 3,71 kg de CO/kg de lipides pour le DIBP et le BBP respectivement (Morin, 2003). Les FABS établis pour les bélugas sont semblables à ceux établis pour la morue polaire, ce qui donne à penser que les sédiments ne constituent pas une source importante de DIBP pour le béluga. Ces FABS sont supérieurs à ceux calculés à False Creek Harbour par Mackintosh (2002). Morin (2003) a mesuré des concentrations de DIBP plus élevées dans le biote et moindres dans les sédiments de l'Arctique. Un examen des explications possibles des concentrations plus élevées dans le biote de l'Arctique est présenté à la section 8.2.1.5.

7.3.4 Bioamplification

La bioamplification est le processus par lequel la concentration d'une substance chimique dans un organisme atteint un niveau supérieur à ce qui est observé dans l'alimentation de l'organisme en raison de l'assimilation alimentaire (Gobas et Morrison, 2000). Un facteur de bioamplification (FBAm) supérieur à 1 indique que la bioamplification pourrait se manifester. Les facteurs d'amplification dans le réseau trophique (FART) constituent une autre mesure du niveau de bioamplification dans le réseau trophique. Ils représentent l'augmentation moyenne de la concentration chimique en équivalences lipidiques pour chaque augmentation de la position dans la chaîne trophique (Mackintosh *et al.*, 2004). Un FART supérieur à 1 indique une bioamplification chimique dans le réseau trophique, alors qu'un FART inférieur à 1 indique une dilution trophique. Peu d'études ont mesuré la bioamplification des phtalates à chaîne moyenne et de la substance analogue BBP.

Morin (2003) s'est penché sur la présence de DIBP et de BBP dans les tissus de bélugas et de morues polaires adultes, et a calculé des facteurs de bioamplification en équivalences lipidiques de 1,52 (de la morue au béluga; DIBP) et de 1,07 (de la morue au béluga; BBP). Ces valeurs, très semblables, donnent à penser que ces phtalates ont une capacité de bioamplification limitée (Morin, 2003).

Des chercheurs ont effectué des études sur le terrain afin d'évaluer la bioamplification ou la dilution trophique d'une variété d'esters phtaliques, y compris le DIBP, le BBP et le DIHepP (qu'ils nomment en anglais « di-iso-heptyl » et désignent par « C7 » dans les études) (Mackintosh *et al.*, 2004; McConnell, 2007). Ces études avaient pour objet de calculer les FART dans le réseau trophique marin de False Creek Harbour, en Colombie-Britannique. Des échantillons ont été recueillis à quatre niveaux trophiques. Les FART ont été calculés sur la base des concentrations de phtalates dans le biote et du ratio de $^{15}N/^{14}N$, qui tend à augmenter selon le niveau trophique (Mackintosh *et al.*, 2004). Mackintosh *et al.* (2004) et McConnell (2007) ont calculé pour le DIBP, le BBP et le DIHepP des FART allant de 0,38 à 0,94, ce qui indique qu'il n'y a aucune bioamplification (voir les tableaux D-4 et D-5 à l'annexe D pour connaître toutes les valeurs). Aucune présence de DIHepP n'a été détectée dans les muscules du plus grand prédateur, l'aiguillat, ce qui pourrait réduire la capacité à détecter des tendances statistiquement significatives dans le réseau trophique. Les concentrations de DIBP, de BBP et de DIHepP selon la masse lipidique ont semblé diminuer légèrement au fur et à mesure que la position dans la chaîne trophique augmentait. Cependant, une telle corrélation ne s'est pas révélée statistiquement significative, ce qui semble indiquer qu'une faible dilution trophique pourrait se produire (Mackintosh *et al.*, 2004).

McConnell (2007) a aussi calculé le FART pour le métabolite du DIHepP, le MC7P, qui s'est chiffré à 0,22 (McConnell, 2007). Il serait attendu que les métabolites des phtalates à chaîne moyenne ne se bioamplifient pas, puisqu'ils sont plus hydrosolubles et sont métabolisés plus rapidement dans les organismes.

Les données sur la bioamplification dont on dispose ne portent que sur un nombre limité de phtalates à chaîne moyenne et donnent à penser que l'exposition par l'alimentation ne contribue pas de façon importante au transfert trophique et à l'accumulation dans l'environnement par la chaîne trophique. Cette constatation concorde avec les FBC et FBA calculés, qui vont de faibles à modérés, et avec l'observation selon laquelle les phtalates à chaîne moyenne sont métabolisés par les poissons.

7.4 Sommaire du devenir dans l'environnement

Les phtalates à chaîne moyenne devraient être rejetés en premier lieu dans le milieu aquatique par l'intermédiaire des effluents d'eaux usées d'origine industrielle et par le rejet ou la dispersion de produits de consommation. Au fur et à mesure que leur masse moléculaire augmente, les substances du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne tendent de plus en plus à se sorber sur la matière solide dans différents milieux. Ainsi, certains phtalates à chaîne moyenne auront tendance à demeurer dans les sédiments et dans les boues, ce qui explique qu'ils pourraient également être rejetés dans le sol à la suite de leur application sur des terres agricoles. Selon les résultats modélisés, les phtalates à chaîne moyenne sont peu susceptibles d'être transportés sur de grandes distances. Néanmoins, le DIBP, la substance du sous-groupe qui présente la masse moléculaire la plus faible, a été détecté à de grandes distances de ses sources de rejet, ce qui est probablement attribuable au transport de particules, un phénomène dont les

modèles QSAR ne tiennent actuellement pas compte. Les processus de dégradation abiotique et biotique des esters phtaliques sont assez bien connus. Les phtalates à chaîne moyenne peuvent être dégradés par des processus abiotiques, bien que ces derniers soient très lents dans l’environnement et soient influencés par les conditions environnementales, notamment le pH et la présence d’oxygène. En revanche, les processus de biodégradation peuvent être relativement rapides. Cependant, la vitesse de biodégradation et le niveau de minéralisation de chaque substance varient en fonction de la taille et de la complexité des groupes latéraux de type ester, les molécules les plus complexes et les plus grandes demeurant plus longtemps dans l’environnement. Les vitesses de biodégradation dans les sols et les sédiments sont semblables à celles observées dans l’eau. Les phtalates à chaîne moyenne présentant une faible masse moléculaire sont plus hydrosolubles et sont donc plus biodisponibles pour les organismes aquatiques. Les données sur la bioaccumulation dont on disposait ne portaient que sur un petit sous-ensemble du sous-groupe et concernaient principalement les substances présentant les masses moléculaires les plus faibles (c.-à-d. le DIBP et la substance analogue BBP). Selon ces données, les phtalates à chaîne moyenne auraient un potentiel de bioaccumulation allant de faible à modéré. Des études sur la bioconcentration donnent à penser que ces substances peuvent être métabolisées. Des études sur le terrain indiquent que le potentiel de bioaccumulation n’est pas important dans le réseau trophique, puisque les phtalates à chaîne moyenne ne s’y bioamplifient pas.

8. Possibilités d'effets nocifs sur l'environnement

8.1 Effets écologiques

Des données empiriques sur la toxicité pour les organismes aquatiques étaient disponibles pour les phtalates à chaîne moyenne suivants : DIBP, DCHP, B84P et B79P. Ces données provenaient à la fois d'études publiées et d'études non publiées. Des résumés des études non publiées réalisées par l'industrie ont été préparés aux termes du règlement de l'Union européenne sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques (règlement REACH) et ont été affichés sur le site Web de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA, c2007–2014a). Étant donné que le niveau de détail du résumé de certaines études était limité, de multiples études ont été utilisées pour comparer les résultats.

L'évaluation des substances BCHP, CHIBP, DBzP, DMCHP et DIHepP a été effectuée avec des données empiriques portant sur le DIBP, le DCHP, le B84P et le B79P, avec les renseignements disponibles sur les analogues BBP, DPhP et DIOP, et avec des données obtenues par modélisation QSAR.

Il a été proposé que les phtalates présentant une faible masse moléculaire, notamment le DBP et le BBP (dont la masse moléculaire varie de 278,34 à 312,35 g/mol), ont pour mode d'action probable une narcose non polaire en raison de la corrélation positive qui existe entre les données sur la toxicité et le log K_{oe} (Oehlmann *et al.*, 2009). Adams *et al.* (1995) ont également indiqué que les phtalates de faible masse moléculaire sont plus toxiques que les narcotiques organiques neutres non spécifiques, ce qui signifie qu'ils seraient classés comme des narcotiques polaires ou alors comme des composés ayant un mode d'action « indéterminé ». En ce qui concerne les composés ayant une masse moléculaire élevée (supérieure à 312,35 g/mol), Rhodes *et al.* (1995) indiquent que, d'après leurs données, le mode d'action de ces substances serait associé à un « seuil de solubilité » selon lequel il y aurait une diminution de la solubilité aqueuse plus la masse moléculaire augmente, de sorte qu'une charge corporelle critique entraînant des effets nocifs ne pourrait être atteinte.

Les effets des phtalates à chaîne moyenne sur le système endocrinien chez les mammifères sont bien connus, mais les données portant sur les organismes aquatiques sont peu abondantes. La mesure dans laquelle les données de ces études portant sur des mammifères peuvent être extrapolées à d'autres espèces de vertébrés ou d'invertébrés est incertaine. Christiansen *et al.* (2000) signalent que les poissons téléostéens, par comparaison aux mammifères, présentent une capacité de métabolisation des xénobiotiques moindre, des mécanismes de régulation hormonale et de différenciation sexuelle différents, de même que des récepteurs d'hormones stéroïdiennes qui leur sont propres. La section portant sur les effets écologiques se limite à l'évaluation des études sur la toxicité pour les organismes aquatiques, alors que celle sur la santé humaine (section 9.2) présente une évaluation des données sur les mammifères. Des données limitées concernant les paramètres secondaires (mesurés à l'échelle moléculaire, biochimique, cellulaire, tissulaire, sanguine ou organique) donnent

à penser que certains phtalates (comme le BBP) pourraient avoir des effets sur le système endocrinien. Cependant, les études portant sur les paramètres primaires (notamment sur le développement et la reproduction) ne révèlent aucun effet sur le système endocrinien. Aucune étude sur les paramètres secondaires pouvant être médiés par une activité endocrinienne n'a été réalisée pour les substances appartenant au sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne. La pertinence de recourir à des analogues pour évaluer ces effets, qui sont propres à chaque substance et dépendent de sa structure, est grandement incertaine en ce qui concerne les organismes aquatiques. Ils n'ont donc pas été utilisés pour réaliser une lecture croisée ou pour calculer les facteurs d'évaluation s'appliquant aux phtalates à chaîne moyenne.

Les effets écologiques des phtalates à chaîne moyenne sont abordés ci-après dans les sections portant sur les compartiments environnementaux, soit l'eau, les sédiments et le sol.

En bref, les données empiriques sur la toxicité indiquent que les phtalates à chaîne moyenne présentent une toxicité modérée à élevée pour les organismes aquatiques (la concentration létale médiane [CL_{50}] allant de < 1 à 10 mg/L). Les données relatives à la toxicité pour les organismes aquatiques sont réunies dans les tableaux E-1 et E-2 de l'annexe E.

La plupart des études sur la toxicité des phtalates à chaîne moyenne pour les organismes aquatiques mesurent les paramètres primaires, notamment la survie, la croissance, le développement et la reproduction. Les paramètres secondaires qui pourraient être médiés par l'activité endocrinienne et des modes d'action autres que la narcose sont abordés dans la sous-section 8.1.1.3 de la section relative au milieu aquatique. Une synthèse des résultats disponibles figure dans le tableau E-4 l'annexe E.

Bien qu'il n'existe aucune information sur les possibles effets sur les espèces sauvages, un certain nombre d'études portent sur la toxicité chez les rongeurs (voir la section 9.2). Une exposition orale chronique à de faibles concentrations de phtalates à chaîne moyenne, notamment par l'ingestion d'aliments, peut constituer un scénario préoccupant en ce qui concerne les espèces sauvages. Un examen détaillé des répercussions éventuelles sur les espèces mammaliennes est présenté dans l'Évaluation des effets sur la santé (section 9.2).

Les métabolites de type monoester semblent être moins toxiques pour les organismes aquatiques que les composés d'origine; les effets sont abordés à la sous-section 8.1.1.4.

Les données sur la toxicité des phtalates à chaîne moyenne pour les organismes vivant dans le sol et les sédiments sont extrêmement limitées. Selon les données limitées sur les analogues, présentées aux sous-sections 8.1.2 et 8.1.3, les phtalates à chaîne moyenne seraient faiblement toxiques pour les organismes vivant dans les sédiments et le sol (CL_{50} > 100 mg/kg, poids sec [ps]).

8.1.1 Eau

Toxicité pour les organismes aquatiques déterminée empiriquement

Des expériences écotoxicologiques ont été menées sur les phtalates à chaîne moyenne avec une variété d'organismes aquatiques et de substances chimiques. Selon les données empiriques sur la toxicité des phtalates à chaîne moyenne, ces substances présentent une toxicité modérée à élevée pour les organismes aquatiques (les concentrations létales médianes [CL_{50}] allant de < 1 à 10 mg/L) (se reporter aux tableaux E-1 et E-2 de l'annexe E).

Bradlee et Thomas (2003) décrivent un seuil de solubilité (limite) pour les phtalates, selon lequel la solubilité passe sous 1 mg/L lorsque les chaînes alkyle latérales contiennent plus de six carbones. Selon eux, les phtalates peuvent être classés en deux groupes en fonction de leurs propriétés toxicologiques aquatiques, soit le groupe des « phtalates courts », qui comportent des chaînes ester de moins de six carbones, et le groupe des « phtalates longs », dont les chaînes ester comptent plus de six carbones. Ils indiquent que les phtalates longs ne présentent aucune toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques, car la métabolisation rapide et la faible hydrosolubilité de ces substances font en sorte que la charge corporelle critique en matière de toxicité ne peut être atteinte (Bradlee et Thomas, 2003). Ils ont également noté que les phtalates longs forment des émulsions stables qui causent une toxicité artificielle lors des essais menés en laboratoire, les daphnies s'y trouvant emprisonnées. Le DBzP, le DCHP, le DMCHP, le B84P, le B79P, le BIOP et le DIHepP appartiennent tous au sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne, dont les deux chaînes ester comptent au moins six carbones. Bon nombre des études écotoxicologiques décrites ci-après ont été réalisées au-dessus du seuil d'hydrosolubilité de ces substances et font état de la présence d'une couche superficielle. Lorsque le seuil de solubilité est dépassé, on observe la présence d'un agent stressant (une substance expérimentale non dissoute) qui ne pourrait se former dans des circonstances normales (en l'absence d'un déversement). Par conséquent, les résultats de ces études de toxicité ne sont pas applicables aux situations environnementales normales. Cela s'applique également aux essais de toxicité dans lesquels une partie des concentrations d'exposition est supérieure au seuil de solubilité et une partie des concentrations est inférieure à ce seuil. Dans ces cas, il est possible de voir une relation dose-réponse qui est en fait « fausse », car un agent stressant (non dissous) est présent lorsque les concentrations sont supérieures au seuil de solubilité, mais non lorsque les concentrations sont inférieures à ce seuil (communication personnelle, examen scientifique externe pour la Division de l'évaluation écologique [Environnement Canada] daté du 5 novembre 2014, non cité). Dans la plupart des cas, les études ont été menées à des concentrations ne dépassant pas le seuil d'hydrosolubilité.

Le DIBP est la substance la plus étudiée du groupe des phtalates à chaîne moyenne; des travaux ont été menés sur des poissons, des invertébrés et des algues. Le DIBP est également le phtalate à chaîne moyenne présentant la masse moléculaire la plus

faible et, par conséquent, celui qui est le plus hydrosoluble et le plus biodisponible. Selon le résumé d'une étude bien étayée sur la toxicité aiguë pour la tête-de-boule — une étude ne reposant sur aucune ligne directrice et dont on ne sait pas si elle était conforme aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) —, des anomalies comportementales ont été observées à de faibles concentrations de DIBP, et la CE_{50} à 96 heures était de 0,73 mg/L (ECHA, c2007–2014b). L'étude a été réalisée sous le seuil de solubilité du DIBP. Des effets chroniques sur la reproduction ont aussi été observés chez la daphnie (*Daphnia magna*), la CSEO à 21 jours étant de 0,27 mg/L. Cependant, il n'y avait aucune précision sur les lignes directrices qui auraient été suivies dans cette étude (ECHA, c2007–2014b). Selon le résumé d'une étude très bien étayée sur les algues, le DIBP est hautement toxique pour les algues : la CE_{50} à 72 heures, déterminée en fonction d'une réduction de la biomasse, était de 0,56 mg/L (ECHA, c2007–2014b). Dans cette étude, la concentration des solutions d'essai était fondée sur des mesures effectuées au début de l'étude. Selon les données empiriques, le DIBP est hautement toxique pour les poissons, les invertébrés et les algues, des effets ayant été observés à des concentrations allant de 0,27 à 4,8 mg/L (voir le tableau E-1 à l'annexe E).

La plupart des études sur la toxicité du B84P pour les organismes aquatiques ont été effectuées à des concentrations dépassant le seuil d'hydrosolubilité (0,81 mg/L). Le B84P est une substance dont les chaînes ester comptent plus de six carbones. Une étude confidentielle sur la toxicité aiguë de cette substance pour la daphnie, réalisée avec des concentrations nominales allant de 1 à 10 mg/L, a révélé une CL_{50} à 48 heures de 7,5 mg/L (Étude présentée, 2014a). L'étude prévoyait l'utilisation d'acétone dans des béchers comme véhicule, à des concentrations atteignant 1 mL par 200 mL d'eau. Il n'y avait toutefois aucune indication au sujet de la présence ou de l'absence d'une émulsion à la surface de l'eau ou au sujet de l'emprisonnement des daphnies dans une telle émulsion. Les résumés des études portant sur les poissons révèlent tous l'absence d'effets à des concentrations se situant près du seuil d'hydrosolubilité ou supérieures à celui-ci. La CL_{50} dépasse 0,3, 5 et 1 000 mg/L. Toutefois, aucun des résumés des études sur les poissons n'est suffisamment détaillé pour qu'il soit possible d'évaluer les études. Un essai de 96 heures mené chez la tête-de-boule, qui était conforme à la ligne directrice 203 de l'OCDE et respectait les BPL, a révélé une CL_{50} supérieure à 0,3 mg/L; il n'y avait toutefois aucune autre précision sur le sujet (ECHA, c2007–2014g). Ces données indiquent que les daphnies sont plus sensibles au B84P que les poissons, car aucun effet n'est observé chez ces derniers alors que les daphnies meurent à une concentration de 7,5 mg/L.

La toxicité du DCHP a été étudiée chez les poissons, les invertébrés, les algues et les amphibiens. Les données sur le DMCHP étant limitées, le DCHP sera également utilisé à des fins de lecture croisée en raison de sa similarité avec le DMCHP sur le plan de la structure et des propriétés physicochimiques. Le DCHP et le DMCHP comportent des chaînes ester de six carbones ou plus (six et sept carbones, respectivement), ce qui constitue la limite à partir de laquelle des émulsions se forment dans l'eau lorsque le seuil de solubilité est dépassé. L'hydrosolubilité du DCHP varie de 0,2 à 4 mg/L, et celle du DMCHP est estimée à 0,275 mg/L. Deux études ont été menées chez la daphnie à

des concentrations voisines des seuils d'hydrosolubilité de manière à ce qu'aucune émulsion ne se forme. Une étude sur la toxicité aiguë pour la daphnie, dans laquelle les concentrations nominales variaient de 0,2 à 2 mg/L, n'a révélé aucune perte de mobilité sur une période de 48 heures à quelque concentration que ce soit (ECHA, c2007–2014c). Cependant, une étude de 21 jours réalisée à des concentrations mesurées (aucune concentration nominale n'a été signalée) a généré une CE_{50} de 0,679 mg/L et une CSEO de 0,181 mg/L (ECHA, c2007–2014c). Le résumé de l'étude est très peu détaillé, mais celle-ci a été considérée comme fiable parce qu'elle aurait été effectuée conformément à des lignes directrices de l'OCDE. Les études sur les poissons et les algues n'ont pas été jugées fiables, car elles ont été réalisées à des concentrations dépassant largement les seuils d'hydrosolubilité (10–100 mg/L et 2 mg/L, respectivement) (ECHA, c2007–2014c).

De Solla et Langlois (2014) ont eu recours à l'essai de tératogenèse sur embryons de grenouille du genre *Xenopus* (ASTM, 1998) comme test rapide pour détecter une éventuelle toxicité pour le développement. Dans un rapport d'étape sur les travaux en cours, ils ont signalé que, lors de tests de toxicité aiguë de 72 heures, l'exposition au DCHP à des concentrations dépassant le seuil d'hydrosolubilité a provoqué la mort, des malformations et des retards de développement chez les têtards de *Xenopus tropicalis*. Le DCHP a provoqué la mort d'un nombre beaucoup plus élevé de têtards de *Xenopus tropicalis* que de témoins à des concentrations supérieures à 4,1 mg/L (correspondant à des concentrations nominales de 23 mg/L). Dans la même gamme de concentrations létales, le DCHP était associé à une augmentation des malformations chez les têtards, notamment d'œdèmes et d'anomalies du cœur et des branchies. Toutes les concentrations de DCHP ont entraîné un retard de développement chez les têtards par rapport aux témoins, mais ce phénomène ne s'est avéré statistiquement significatif qu'à des concentrations de 4,1 et de 19 mg/L. Des effets sublétaux tels que des modifications de l'expression génétique ont été observés sous le seuil de 4,1 mg/L, ce qui donne à penser que le DCHP provoquerait un certain stress à l'échelle cellulaire et que ce stress favoriserait l'apparition de malformations et de problèmes de développement à des concentrations supérieures à 4,1 mg/L. Ces résultats indiquent que le DCHP et le DMCHP sont hautement toxiques pour les invertébrés aquatiques et modérément toxiques pour les amphibiens.

Le B79P s'est avéré toxique chez les algues, les daphnies et les poissons (voir le tableau E-1 à l'annexe E). Étant donné que le B79P et le BIOP sont semblables sur le plan de la structure et de la biodisponibilité aquatique et qu'il existe des lacunes relativement aux données sur le BIOP, les données sur les effets du B79P peuvent être utilisées dans l'évaluation du BIOP. Les résumés de diverses études s'intéressant aux effets du B79P chez les algues, les daphnies et les poissons étaient disponibles (ECHA, c2007–2014d). Les études sur les algues ont été réalisées à des concentrations dépassant le seuil d'hydrosolubilité et avec un solvant. Une CE_{50} de 521 à 674 mg/L a été observée, mais il y avait peu de détails en ce qui concerne ces études (ExxonMobil, 2006). Deux études menées auprès de la daphnie étaient disponibles (Étude présentée, 2014b; ECHA, c2007–2014d). Dans une étude au cours de laquelle des daphnies ont été exposées à des concentrations nominales de 1 à

10 mg/L de B79P dans de l'acétone, les chercheurs ont observé une CL_{50} à 48 heures de 4,5 mg/L. Cette étude comporte toutefois des limites, car l'entreprise l'ayant présentée a précisé que la composition du B79P utilisée lors de l'essai était différente de celle du produit qu'elle offre sur le marché. L'essai avait été mené avec une substance composée en grande partie d'alcools à huit carbones alors que la substance commercialisée est principalement composée d'alcools riches en C9. De plus, les daphnies se sont trouvées emprisonnées dans des émulsions aux concentrations de 1 et de 1,8 mg/L de B79P (Étude présentée, 2014b). Le résumé d'une étude faisait état d'une CE_{50} à 48 heures de 0,3 mg/L en ce qui concerne le B79P. L'étude en question était conforme à la ligne directrice 202 de l'OCDE, mais il manquait certains renseignements, notamment au sujet des concentrations nominales qui avaient été utilisées (ECHA, c2007–2014d). Par ailleurs, des études sur des poissons ont été réalisées à des concentrations dépassant le seuil d'hydrosolubilité (0,3 mg/L) sans qu'aucun effet ne soit observé (ExxonMobil, 2006). Brown *et al.* (1998) ont étudié les effets chroniques du phtalate de diheptyle/nonyle et d'autres esters phtaliques sur la daphnie en présence d'un dispersant chimique. Cette étude était conforme aux lignes directrices de l'OCDE et comportait une confirmation analytique. Aucun effet chronique sur la survie ou la reproduction des daphnies n'a été observé à une concentration nominale de 1 mg/L. Le résumé de l'étude indique que le BIOP et le B79P étaient hautement à modérément toxiques pour les daphnies à des concentrations inférieures au seuil d'hydrosolubilité.

Une synthèse des principales études sur les phtalates à chaîne moyenne qui étaient disponibles et qui ont été prises en considération pour la détermination d'une valeur critique de toxicité est présentée au tableau 8-1. Ces études ont fait l'objet d'une évaluation critique et ont été jugées fiables pour ce qui concerne l'établissement d'une valeur critique de toxicité (Environnement Canada, 2015).

Tableau 8-1. Principales études sur la toxicité des phtalates à chaîne moyenne pour les organismes aquatiques prises en considération en vue de déterminer une valeur de toxicité critique

Nom de la substance	Organisme testé	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
DIBP	Tête-de-boule (*Pimephales promelas*)	CE_{50}, 96 heures	0,73	ECHA, c2007–2014b
DIBP	Daphnie (*Daphnia magna*)	CSEO, 21 jours Reproduction	0,27	ECHA, c2007–2014b
DIBP	Algue verte (*Pseudokirchneriella subcapitata*)	CE_{50}, 72 heures Biomasse	0,56	ECHA, c2007–2014b
DCHP	Daphnie (*Daphnia magna*)	CSEO, 21 jours	0,181	ECHA, c2007–2014c

Aucune des études sur la toxicité du B79P et du BIOP pour les organismes aquatiques n'a été jugée suffisamment fiable pour être utilisée aux fins de la détermination d'une

valeur critique de toxicité. Par conséquent, des résultats modélisés ont été utilisés pour définir cette valeur, comme l'indiquait la section 8.1.1.2.

Aucune donnée empirique n'était disponible pour le BCHP et le CHIBP. Cependant, étant donné que le BBP est considéré comme un analogue étroitement apparenté à ces substances sur le plan de la structure, des propriétés physicochimiques et de la biodisponibilité, comme il est indiqué à l'annexe A, le BBP sera employé à des fins de lecture croisée pour ces deux substances. Les études portant sur les poissons, les invertébrés et les algues montrent que ces substances ont une toxicité aiguë élevée et présentent des valeurs de toxicité inférieures à 1 mg/L (voir le tableau E-2 de l'annexe E pour connaître toutes les valeurs). Adams *et al.* (1995) ont mené une étude sur 14 esters phtaliques et ont constaté que le BBP provoquait une toxicité aiguë chez les poissons et les algues. De nombreux organismes aquatiques ont été soumis à des essais dans le cadre de cette étude, et ce sont les algues qui se sont révélées être les plus sensibles aux effets aigus du BBP, avec une CE_{50} à 96 heures de 0,21 mg/L et une CSEO inférieure à la concentration la plus faible ayant été utilisée (< 0,1 mg/L). Les poissons étaient moins sensibles, mais la CL_{50} était tout de même de 0,82 à 1,7 mg/L. Des cas de mortalité ont été observés chez bien des espèces à la concentration de BBP la plus élevée ayant été testée, mais le taux de mortalité était insuffisant pour qu'il soit possible de calculer une CL_{50}. Les valeurs présentées par Adams *et al.* (1995) sont fondées sur les concentrations mesurées au premier et au dernier jour de l'étude. Les auteurs mentionnent également les valeurs relatives au BBP signalées par Gledhill *et al.* (1980), notamment une CSEO à 96 heures de 0,36 mg/L chez le crapet arlequin. Bien qu'il n'ait pas été possible de calculer la CE_{50} pour la daphnie dans l'étude d'Adams *et al.* (1995), un effet toxique pour cet organisme a été observé par Rhodes *et al.* (1995), qui ont constaté une CMEO de 1,4 mg/L et une CSEO de 0,28 mg/L dans le cadre d'une étude de 21 jours. Cette dernière étude a aussi montré que les poissons étaient moins sensibles que les daphnies, aucun effet n'ayant été observé chez les poissons à la concentration expérimentale la plus élevée (0,2 mg/L). Les études d'Adams *et al.* (1995) et de Rhodes *et al.* (1995) portaient sur 14 phtalates, et les auteurs ont mentionné que bon nombre des essais avaient dû être repris en raison de la présence d'une microcouche de la substance à l'étude à la surface de l'eau. Le BBP a constitué l'exception dans ces deux études en ce sens qu'aucune trace de la substance n'a été décelée à la surface de l'eau, les essais en cause ayant été menés à des concentrations inférieures au seuil d'hydrosolubilité (les concentrations signalées par Rhodes *et al.* [1995] étaient toutes inférieures au seuil d'hydrosolubilité de 2,96 mg/L). Un essai en écoulement continu de 28 jours a été mené sur des mysis dans de l'eau salée exposés à des concentrations moyennes de BBP radiomarqué allant de 0,024 à 0,75 mg/L (ce qui correspond à des concentrations nominales de 0,031 à 0,5 mg/L; les concentrations moyennes équivalaient à 62–68 % des concentrations nominales pour la plupart des expositions). Les CSEO calculées selon la survie, la reproduction et la croissance étaient de 0,17, 0,075 et 0,075 mg/L, respectivement (Étude présentée, 2014c).

Une étude sur deux générations a été effectuée avec des têtes-de-boule en vue de mesurer les effets potentiels du BBP sur le développement, la croissance et la

reproduction (Étude présentée, 2014d). L'étude, qui a été menée en écoulement continu et était conforme aux BPL ainsi qu'à diverses lignes directrices, comportait deux phases : une première, qui durait 21 jours et visait à évaluer la survie et le rendement de la reproduction chez les adultes, et une deuxième, qui se déroulait sur 126 jours et avait pour but d'évaluer le rendement des embryons issus de la première phase. Le BBP a été testé à des concentrations de 0,018 et de 0,064–0,067 mg/L (concentrations nominales de 0,025 et de 0,1 mg/L, respectivement) avec 100 µL/L de triéthylèneglycol en tant que véhicule. Durant la première phase, le BBP ne semblait avoir eu aucun effet notable sur la survie au stade adulte, le nombre d'œufs, le nombre de frais, le nombre d'œufs par frai, le taux de fertilité et le taux d'éclosion. De façon semblable, la deuxième phase n'a révélé aucun effet important du BBP sur la survie des alevins, sur la survie au stade adulte, sur la longueur et le poids des femelles, sur la longueur et le poids des mâles, ou sur la vitellogénine chez les femelles et les mâles (Étude présentée, 2014d).

La toxicité du BBP pour les organismes vivant dans les sédiments a été évaluée dans le cadre de deux études à l'aide d'essais réalisés dans de l'eau seulement. Le produit commercialisé sous le nom de « Santicizer 160 » (BBP) a été testé durant 48 heures à des concentrations de 1,25 à 20 mg/L sur C*hironomus tentans*, un organisme vivant dans les sédiments; la CL_{50} observée à 48 heures était de 1,64 mg/L. Une CSEO de 1,25 mg/L a été observée (ECHA, c2007–2013). L'étude a été menée avant la mise en œuvre de BPL et aurait été menée en « étroite conformité » avec une ligne directrice établie par Mosher *et al.* (1982) et une ligne directrice de l'EPA des États-Unis (US EPA, 1975). Call *et al.* (2001a) se sont penchés sur les effets du BBP sur *H. azteca, C. tentans* et *L. variegatus* durant dix jours à l'aide d'essais réalisés dans de l'eau, à des concentrations moyennes de 0,036 à 1,76 mg/L et selon un taux de récupération maximal de 90 %. La CL_{50} était de 0,46, de > 1,76 et de 1,23 mg/L, respectivement. Ces données indiquent que le BCHP et le CHIBP peuvent également se révéler modérément à hautement toxiques pour les organismes aquatiques et les organismes vivant dans les sédiments qui seraient exposés aux substances à l'étude par l'intermédiaire de l'eau interstitielle.

Il n'existe aucune donnée empirique sur la toxicité du DBzP, mais une étude portant sur la toxicité aiguë du DPhP sera utilisée à des fins de lecture croisée : la seule différence entre ces substances concerne deux atomes de carbone, et les estimations relatives à l'hydrosolubilité et au log K_{oe} sont très comparables (annexe A). Le DBzP devrait être légèrement moins biodisponible en raison de son hydrosolubilité moindre (0,51 mg/L) et de son log K_{oe} (5,1) supérieur par rapport au DPhP (2,47 mg/L et 4,1). Une étude effectuée par Geiger *et al.* (1985) a révélé une CL_{50} aiguë de 0,08 mg/L pour la tête-de-boule, ce qui est inférieur au seuil d'hydrosolubilité du DBzP (0,51 mg/L) et du DPhP (3,039 mg/L). Des concentrations nominales de 0,1 à 0,48 mg/L (correspondant à des concentrations mesurées de 0,069 à 0,48 mg/L), toutes inférieures au seuil d'hydrosolubilité du DPhP, ont été utilisées dans le cadre de cette étude. Cela peut être considéré comme une estimation du cas le plus défavorable en ce qui concerne la toxicité du DBzP, car cette substance devrait être moins biodisponible que l'analogue.

Étant donné qu'il n'y avait qu'une seule étude sur la toxicité du DIHepP pour les organismes aquatiques, les données sur la toxicité du DIOP ont été utilisées à des fins de lecture croisée. Le DIOP présente la même structure de base que le DIHepP et compte un carbone supplémentaire dans chaque chaîne alkyle latérale. Brown *et al.* (1998) ont étudié les effets chroniques du DIHepP (qu'ils nomment en anglais « di-iso heptyl phthalate ») et d'autres esters phtaliques sur la daphnie en présence d'un dispersant chimique. Cette étude a été réalisée conformément à des lignes directrices de l'OCDE et comportait une confirmation analytique. Aucun effet chronique sur la survie ou la reproduction des daphnies n'a été observé à une concentration nominale de 1 mg/L. Deux articles bien étayés décrivent chacun une étude ayant porté sur le DIOP. Étant donné que les phtalates qui comportent des chaînes latérales de plus de six carbones ont tendance à former une couche superficielle à des concentrations supérieures à leur seuil d'hydrosolubilité, Adams *et al.* (1995) ont étudié la toxicité aiguë en utilisant un flacon muni d'un drain de fond pour transférer la solution dans les béchers, afin que toute portion de la substance à l'essai se trouvant dans une couche superficielle demeure dans le flacon. Malgré ces précautions, il a fallu répéter l'essai sur le DIOP, car les daphnies ont été emprisonnées à la surface lors de la première tentative. Les solutions ont été analysées au début et à la fin de l'étude. Pour les 14 substances étudiées, la concentration finale mesurée après les essais statiques a chuté à 50 % de la concentration initiale, et des concentrations moyennes ont été utilisées pour calculer la CE_{50}. Il a été avancé que ce phénomène serait attribuable à une adsorption sur la surface du récipient. Les observations sont fondées sur l'immobilité des daphnies et non sur leur emprisonnement. La CE_{50} à 48 heures associée au DIOP était supérieure à la concentration expérimentale la plus élevée (0,16 mg/L), qui est également supérieure au seuil d'hydrosolubilité de cette substance (0,09 mg/L). Adams *et al.* (1995) ont étudié d'autres organismes aquatiques (poissons, autres invertébrés et algues) et, dans tous les cas, la CL_{50} et la CE_{50} étaient supérieures à la concentration expérimentale la plus élevée (tant dans les essais statiques que dans les essais en écoulement continu). Rhodes *et al.* (1995) se sont penchés sur la toxicité chronique de 14 phtalates pour la daphnie. Les concentrations expérimentales ont été mesurées à des intervalles de 7 jours durant la période d'essai de 21 jours. Bien qu'aucune émulsion de DIOP n'ait été vue à la surface de l'eau, les chercheurs ont constaté que les organismes expérimentaux flottaient à la surface de l'eau à la CMEO de 0,14 mg/L. Une CSEO de 0,062 mg/L a été observée. Rhodes *et al.* (1995) ont examiné les paramètres les plus sensibles dans les études sur les daphnies et ont constaté que, dans le cas du DIOP, la survie et la reproduction présentaient une sensibilité identique. Ils indiquent que la reproduction constitue souvent le paramètre le plus sensible dans les études de toxicité chronique menées chez la daphnie. Cependant, sur les 14 substances étudiées, la reproduction n'a en aucun cas constitué le paramètre le plus sensible. Les chercheurs ont postulé que cette situation était attribuable au fait que la mortalité était due à des effets physiques. Il semble que l'immobilisation des daphnies constitue le principal mécanisme de toxicité du DIOP et du DIHepP, même à des concentrations voisines du seuil d'hydrosolubilité (0,02 mg/L dans le cas du DIHepP et 0,09 mg/L dans le cas du DIOP [HSDB, 2014]).

Le tableau 8-2 présente une synthèse des principales études sur les analogues du BCHP, du CHIBP et du DBzP qui étaient disponibles et qui ont été prises en considération pour déterminer une valeur critique de toxicité dans l'eau. Ces études ont été évaluées et ont été jugées fiables pour établir une valeur critique de toxicité (Environnement Canada, 2015).

Tableau 8-2. Principales études sur la toxicité des analogues du BCHP, du CHIBP et du DBzP pour les organismes aquatiques prises en considération pour déterminer une valeur de toxicité critique

Nom de la substance	Organisme expérimental	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
BBP	Truite arc-en-ciel (*Salmo mykiss*)	CL_{50}, 96 heures	0,82	Adams *et al.*, 1995
BBP	Mysis (*Mysidopsis bahia*)	CSEO, 28 jours	0,075	Étude présentée, 2014c
BBP	Daphnie (*Daphnia magna*)	CSEO, 21 jours	0,28	Rhodes *et al.*, 1995
BBP	Algue verte (*Pseudokirchneriella subcapitata*)	CE_{50}, 96 heures	0,21	Adams *et al.*, 1995
BBP	Algue verte (*Pseudokirchneriella subcapitata*)	CSEO, 96 heures	< 0,1	Adams *et al.*, 1995
DPhP	Tête-de-boule (*Pimephales promelas*)	CL_{50}, 96 heures	0,08	Geiger *et al.*, 1985

Modélisation de la toxicité pour les organismes aquatiques

Aucune donnée expérimentale sur la toxicité n'est disponible pour bon nombre de phtalates à chaîne moyenne, de sorte que les évaluations doivent alors se faire par lecture croisée. Le programme QSAR (ECOSAR, 2012) a été exécuté en utilisant les relations structure-activité des esters pour mettre à profit l'ensemble des données probantes disponibles. Certaines projections concernant le CHIBP, le DMCHP, le DIHepP et le BIOP semblent indiquer que ces substances pourraient se révéler non solubles aux concentrations avec effet prévisible après une exposition aiguë. Au terme d'un examen plus approfondi, les concentrations avec effet prévisible se sont révélées n'être supérieures qu'au seuil d'hydrosolubilité du DBzP et du DIHepP. Par conséquent, les concentrations modélisées seront uniquement utilisées pour l'évaluation de la toxicité des autres phtalates à chaîne moyenne. Les intervalles prévus par ECOSAR (2012) (tableau 8-3) concordent avec les données expérimentales, ce qui donne à penser que les phtalates à chaîne moyenne sont hautement à modérément toxiques pour les organismes aquatiques. Une synthèse de l'ensemble des projections est présentée au tableau E-3 de l'annexe E.

Tableau 8-3. Valeur prévue des paramètres de toxicité associés aux organismes aquatiques générée par ECOSAR (v1.00) pour les phtalates à chaîne moyenne

Organisme	Durée (h)	Paramètre	Valeur prévue (mg/L)
Poisson	96	CL_{50}	0,049 – 1,48
Daphnie	48	CL_{50}	0,05 – 2,2
Algue verte	96	CE_{50}	0,012 – 0,72

Comme aucune étude importante sur la toxicité du B79P ou du BIOP pour les organismes aquatiques n'a été trouvée, des valeurs obtenues par modélisation ont été utilisées pour déterminer une valeur critique de toxicité dans l'eau. En plus d'ECOSAR (v1.00), les modèles AIEPS (v2.05) et les sous-modèles CPOP d'OASIS (2008) ont été utilisés pour le B79P et le BIOP. Une synthèse des résultats obtenus par modélisation est présentée au tableau 8-4, et l'ensemble des projections figure dans le tableau E-3 de l'annexe E. Il s'est avéré qu'AIEPS (v2.05) – qui tire parti de fragments pour produire des projections – était associé à une bonne couverture structurale dans le cas de la base d'apprentissage (>70 %), mais que les résultats dépassaient le seuil d'hydrosolubilité dans presque tous les cas. Les projections établies grâce au sous-modèle CPOP d'OASIS (2008) étaient supérieures à celles d'ECOSAR (v1.00) par environ un ordre de grandeur, et dans les deux cas, les algues étaient l'espèce la plus sensible. Ces substances ont été considérées comme ne faisant pas partie du domaine d'applicabilité du sous-modèle CPOP d'OASIS (2008), car leur log K_{oe} était supérieur à 5. Par conséquent, la CE_{50} à 96 heures relative aux algues calculée selon les relations structure-activité des esters avec ECOSAR (2012) a été utilisée comme valeur critique pour le B79P et le BIOP (soit 0,012 et 0,032 mg/L, respectivement). Ces valeurs critiques de toxicité obtenues par modélisation sont à moins d'un ordre de grandeur des valeurs critiques de toxicité obtenues expérimentalement pour les autres phtalates à chaîne moyenne (voir le tableau 8-5).

Tableau 8-4. Sommaire des résultats du modèle pour le B79P et le BIOP

Substance	Organisme	Paramètre	Valeur prédite (mg/L)	Référence
B79P	Poisson	CL_{50}, 96 h	0,0045 – 0,763	ECOSAR, 2012; TOPKAT, 2001; AIEPS, 2003–2007; CPOP, 2008
B79P	Daphnie	CL_{50}, 48 h	0,05 – 31,11	ECOSAR, 2012; AIEPS, 2003–2007; CPOP, 2008
B79P	Algue	CE_{50}, 72 et 96 h	0,012 – 1,36	ECOSAR, 2012; AIEPS, 2003–2007; CPOP, 2008
BIOP	Poisson	CL_{50}, 96 h	0,108 – 0,504	ECOSAR, 2012; AIEPS, 2003–2007; CPOP, 2008
BIOP	Daphnie	CL_{50}, 48 h	0,122 – 13,89	ECOSAR, 2012; AIEPS, 2003–2007; CPOP, 2008
BIOP	Algue	CE_{50}, 72 et 96 heures	0,032 – 1,75	ECOSAR, 2012; AIEPS, 2003–2007; CPOP, 2008

Détermination de la concentration sans effet prévisible (CSEP)

Pour calculer la concentration sans effet prévisible (CSEP) des phtalates à chaîne moyenne, la première étape a consisté à évaluer l'acceptabilité des études disponibles et à choisir le paramètre le plus sensible (fiable) comme valeur critique de toxicité (VCT). Cette VCT a ensuite été divisée par un facteur d'évaluation pour tenir compte de la variabilité interspécifique et intraspécifique, des effets à court et à long terme et de l'éventail des espèces visées par l'ensemble de données, de façon à obtenir une CSEP pour chaque substance du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne. Les VCT, les facteurs d'évaluation et les CSEP correspondantes sont présentés au tableau 8-5. Malgré l'incertitude causée par l'éventail limité des espèces visées par l'ensemble de données, par la variabilité interspécifique et intraspécifique et par le fait que l'on ait estimé les effets à long terme par extrapolation en se fondant sur les effets à court terme, un facteur d'évaluation de 30 a été employé pour le DBzP, car l'analogue utilisé pour établir la VCT devrait être plus biodisponible que le DBzP.

Tableau 8-5. CSEP des phtalates à chaîne moyenne

Substance	Organisme	Paramètre	VCT (mg/L)	Référence	FE	CSEP (mg/L)
DCHP	Daphnie (*Daphnia magna*)	CSEO, 21 j	0,181	ECHA, c2007–2014c	3	0,06
DIBP	Algue verte (*Pseudokirchneriella subcapitata*)	CE_{50}, 72 h Biomasse	0,56	ECHA, c2007–2014b	3	0,19
BIOP	Algue	CE_{50}, 96 h	0,032	ECOSAR, v1.00	10	0,0032
B79P	Algue	CE_{50}, 96 h	0,012	ECOSAR, v1.00	10	0,0012
BCHP[1]	Mysis (*Mysidopsis bahia*)	CSEO, 28 j	0,075	Étude présentée, 2014c	3	0,025
DBzP[2]	Tête-de-boule (*Pimephales promelas*)	CL_{50}, 96 h	0,08	Geiger *et al.*, 1985	30	0,003
CHIBP[1]	Mysis (*Mysidopsis bahia*)	CSEO, 28 j	0,075	Étude présentée, 2014c	3	0,025
DMCHP[3]	Daphnie (*Daphnia magna*)	CSEO, 21 j	0,181	ECHA, c2007–2014c	3	0,06

Abréviations : VCT = Valeur critique de toxicité; FE = Facteur d'évaluation; CSEP = Concentration sans effet prévisible
[1] Données de l'analogue BBP.
[2] Données de l'analogue DPhP.
[3] Données de l'analogue DCHP.

Les tests standards de toxicité pour les organismes aquatiques n'ont révélé aucun signe de toxicité chimique du DIHepP ou du B84P jusqu'à leur seuil d'hydrosolubilité, bien que des cas de mortalité aient été observés chez les daphnies à des concentrations de 0,14 et 7,5 mg/L, respectivement. En l'absence d'une concentration

minimale avec effet nocif observé (CMENO) définitive, il est impossible d'établir une CSEP.

La faible hydrosolubilité (de 0,001 à 0,81 mg/L) et la grande hydrophobicité (log K_{oe} de 6,15 à 6,76) du DIHepP et du B84P donnent à penser que le régime alimentaire pourrait constituer une voie d'exposition plus pertinente que celle du milieu environnant. Pour cette raison, les valeurs des paramètres déterminées en fonction des concentrations dans l'eau pourraient ne pas rendre entièrement compte des effets potentiels des substances. Il est possible de mieux évaluer le potentiel de toxicité des substances absorbées principalement par le régime alimentaire en examinant les résidus d'une substance qui sont présents dans l'organisme entier (concentrations internes). Les résidus corporels critiques (RCC) peuvent être calculés en vue d'estimer la probabilité que la substance atteigne une concentration interne suffisamment élevée pour causer des effets par une narcose de base (McCarty et Mackay, 1993; McCarty *et al.*, 2013).

Les RCC ont été calculés pour le DIHepP et le B84P grâce à l'équation proposée par McCarty et Mackay (1993) :

$$RCC = FBA \times HS / MM$$

Où :

RCC = Résidus corporels critiques (mmol/kg)
FBA = Facteur de bioaccumulation dans le poisson (L/kg); normalisé à 5 % des lipides corporels
HS = Hydrosolubilité de la substance (mg/L)
MM = Masse moléculaire de la substance (g/mol)

Les valeurs utilisées pour les variables de l'équation et les résultats sont présentés dans le tableau 8-5 ci-dessous pour le DIHepP et le B84P. L'utilisation de l'hydrosolubilité maximale dans le calcul des RCC constitue un scénario conservateur, mais réaliste. Aucune donnée expérimentale sur le FBA n'est disponible pour permettre le calcul des RCC associés au B84P. Cependant, une tendance générale a été observée avec les autres phtalates à chaîne moyenne, selon laquelle les estimations du FBA obtenues au moyen de l'approche d'Arnot et Gobas (2003) avec une efficacité d'assimilation alimentaire de 1 % sont inférieures aux valeurs expérimentales. Par conséquent, les RCC ont également été calculés au moyen de l'estimation élevée du FBA obtenue avec le modèle BCFBAF (v3.01) (tableau 8-6).

Tableau 8-6. Données d'entrée et de sortie de l'équation relative aux RCC pour le DIHepP et le B84P

Substance	FBA (L/kg)	Hydrosolubilité (mg/L)	Masse moléculaire (g/mol)	RCC (mmol/kg)
DIHepP	115 (poisson; Mackintosh, 2002)	0,017 (Letinski *et al.*, 2002)	362,51	$5,39 \times 10^{-3}$
DIHepP	427 (moule; Mackintosh, 2002)	0,017 (Letinski *et al.*, 2002)	362,51	0,02
B84P	54 (poisson; Arnot et Gobas, 2003)	0,81 (Commission européenne, 2000)	454,57	0,1
B84P	71 (poisson; BCFBAF, v3.01)	0,81 (Commission européenne, 2000)	454,57	0,13

McCarty et Mackay (1993) ont déterminé que les RCC associés à une narcose neutre de base à létalité aiguë chez les petits organismes aquatiques varient généralement de 2 à 8 mmol/kg, alors que ceux se rapportant à une exposition chronique vont de 0,2 à 0,8 mmol/kg. Les RCC calculés pour le DIHepP et le B84P sont inférieurs à ces valeurs, ce qui signifie qu'il est peu probable que les concentrations internes soient suffisamment élevées pour causer des effets sévères ou chroniques par un mode d'action reposant sur une narcose neutre.

Paramètres secondaires chez les organismes aquatiques

Les paramètres secondaires à des niveaux inférieurs d'organisation (à l'échelle moléculaire, biochimique, cellulaire, tissulaire et organique) constituent des mesures utiles pour appuyer l'évaluation du mode d'action toxicologique (Staples *et al.*, 2011). La consultation d'articles scientifiques publiés sur le sujet a permis de constater qu'il n'existe aucune donnée sur des paramètres secondaires qui donnerait à penser que les phtalates à chaîne moyenne auraient des effets sur le système endocrinien des poissons. Des données limitées sont toutefois disponibles sur les effets du DCHP et du DIHepP sur le système thyroïdien des amphibiens, plus précisément sur la capacité de ces substances à altérer les gènes impliqués dans la reproduction et l'homéostasie des hormones thyroïdiennes chez les grenouilles (De Solla et Langlois, 2014; Sugiyama *et al.*, 2005). De nombreux paramètres secondaires ont été établis, par des méthodes in vivo et in vitro, pour le BBP et le DEHP, soit les substances utilisées comme analogues pour certains phtalates à chaîne moyenne (voir le tableau 2-4 pour obtenir un résumé de l'approche de lecture croisée).

Le DCHP et le DIHepP sont étudiés en raison de leur capacité à modifier l'expression génique chez la grenouille *Xenopus tropicalis*, et en particulier l'expression des gènes impliqués dans la reproduction, l'homéostasie des hormones thyroïdiennes et le stress

cellulaire (De Solla et Langlois, 2014). Si le DIHepP n'a pas modifié l'expression des gènes ciblés dans les embryons de grenouille, le DCHP a en revanche altéré l'expression des gènes associés aux stéroïdes sexuels, aux hormones thyroïdiennes et aux axes cellulaires. Le DCHP a augmenté l'expression des gènes liés à la reproduction et aux hormones thyroïdiennes chez les grenouilles exposées à des concentrations variant de 0,3 à 4,1 mg/L. L'altération de l'expression des gènes associés aux stéroïdes sexuels peut avoir des répercussions sur des événements ultérieurs de la vie, comme la différenciation sexuelle et la reproduction, tandis que les effets sur les taux d'hormones thyroïdiennes pourraient retarder le développement des têtards (De Solla et Langlois, 2014). Les données sont présentées au tableau E-4 de l'annexe E.

Sugiyama *et al.* (2005) ont réalisé des essais in vitro pour évaluer la capacité des phtalates, dont le DCHP, le BBP et le DEHP, à perturber le fonctionnement du système thyroïdien des amphibiens et ont comparé ces résultats avec ceux d'essais in vivo menés sur des têtards. Ils ont constaté que le DCHP était le plus puissant antagoniste de la triiodothyronine (T_3), une hormone thyroïdienne, avec une CI_{50} de 0,43 mg/L, suivi du BBP et du DEHP, avec des CI_{50} de 12,5 mg/L et de plus de 19,53 mg/L, respectivement. Ils ont également constaté que les phtalates provoquaient une inhibition de l'expression du récepteur nucléaire des hormones thyroïdiennes de type β de l'ordre de 50 % dans le cas du BBP (à une concentration de 1,25 mg/L), de 42 % dans le cas du DCHP (à une concentration de 6,6 mg/L) et de 29 % dans le cas du DEHP (à une concentration de 19,53 mg/L). Un essai in vivo de cinq jours mené sur des têtards a révélé que seul le BBP provoquait une inhibition de l'ordre de 48 % (à une concentration de 1,25 mg/L) de la hausse du nombre de transcrits du gène codant le récepteur des hormones thyroïdiennes de type β.

Les paramètres secondaires associés au BBP ont été examinés in vivo chez la tête-de-boule (Étude présentée, 2014d; Harries *et al.*, 2000; Christiansen *et al.*, 2000) et in vitro chez la truite arc-en-ciel (Chen *et al.*, 2014; Jobling *et al.*, 1995; Knudsen et Pottinger, 1999; Tollefsen, 2002). Les effets du DEHP sur le système endocrinien ont été amplement étudiés in vivo (Kim *et al.*, 2002; Caunter *et al.*, 2004; Carnevali *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2013; Ye *et al.*, 2014) et in vitro (Sugiyama *et al.*, 2005), bien que bon nombre de ces études aient été réalisées à des concentrations dépassant le seuil d'hydrosolubilité du DEHP.

Chez la truite arc-en-ciel, le BBP a déplacé l'œstradiol (17β-œstradiol) du récepteur des œstrogènes dans le foie (effets observés à 0,3 mg/L, Jobling *et al.*, 1995, et à 51,5 mg/L, Knudsen et Pottinger, 1999) et de la protéine de liaison aux stéroïdes sexuels (à 1 124 mg/L, Tollefsen, 2002). Le BBP a également inhibé la liaison aux récepteurs des œstrogènes chez la grenouille *Xenopus laevis* dans une mesure de 50 % à une concentration de 7,4 mg/L (Suzuki *et al.*, 2004). Lorsqu'ils se lient aux récepteurs des œstrogènes, les phtalates peuvent altérer la production de vitellogénine chez les espèces aquatiques (Mathieu-Denoncourt *et al.*, 2015). Une étude a permis de constater que le BBP causait une élévation des taux de vitellogénine chez la truite arc-en-ciel après une injection intrapéritonéale (500 mg/kg, Christiansen *et al.*, 2000).

En revanche, aucun changement n'a été remarqué dans d'autres études qui portaient sur la tête-de-boule (0,0675 mg/L, Étude présentée, 2014d; 0,071 mg/L, Harries *et al.*, 2000). À des doses d'injection intrapéritonéale de 50 mg/kg, Knudsen *et al.* (1998) n'ont observé aucun effet sur l'induction des protéines de la *zona radiata* chez la truite arc-en-ciel, qui devrait être provoquée à des concentrations d'œstrogènes inférieures à celles qui seraient nécessaires pour entraîner la production de vitellogénine. Dans une étude menée sur des grenouilles mâles adultes du genre *Xenopus*, la vitellogénine n'a pas augmenté après une exposition à des concentrations de BBP atteignant 31 mg/L (Nomura *et al.*, 2006).

Des effets ont été observés dans le cadre de ce qui semble être un essai nouveau sur l'activité œstrogénique. Chen *et al.* (2014) ont utilisé des éleuthéro-embryons transgéniques du poisson *Oryzias melastigma* et le gène rapporteur de la protéine à fluorescence verte pour évaluer l'activité œstrogénique associée au BBP et à d'autres phtalates. À une concentration de 1,5 mg/L, le BBP a provoqué un signal fluorescent dans le foie des éleuthéro-embryons exposés, dont l'intensité se rapprochait de celle du signal observé chez les poissons exposés à une concentration de 0,002 mg/L (2 ppb) de 17β-œstradiol. Chen *et al.* (2014) en ont conclu que le BBP possède une activité œstrogénique.

Des observations histopathologiques qualitatives ont été réalisées sur des tissus de têtes-de-boule mâles et femelles exposés à du BBP à des concentrations de 0,018 et de 0,067 mg/L (Étude présentée, 2014d). Les seuls effets observés à ces deux concentrations étaient des altérations histologiques dans les gonades, notamment une fréquence et une gravité accrues d'observations anormales relatives aux spermatogonies (de minimes à modérées) dans les testicules des mâles, caractérisées par une impression d'anomalie quant à la proportion de spermatogonies par rapport aux spermatocytes et aux spermatides à un stade donné. Chez les femelles, une fréquence légèrement accrue des cas d'atrésie ovocytaire (de minime à grave) a été observée. Au sein du groupe exposé à la concentration élevée, une altération des scores relatifs au stade des gonades a été constatée tant chez les mâles que chez les femelles (Étude présentée, 2014d).

Mankidy *et al.* (2013) ont étudié les mécanismes d'action moléculaires du BBP et du DEHP en évaluant les modifications transcriptionnelles observables lors du développement d'embryons de têtes-de-boule exposés à ces phtalates jusqu'à 96 heures après la fertilisation. Les concentrations utilisées dans le cadre des essais étaient supérieures au seuil d'hydrosolubilité du DEHP. L'exposition à une concentration de 1 mg/L de BBP et de 1 mg/L de DEHP a entraîné une peroxydation deux fois plus importante des lipides dans les membranes des embryons en développement. Aucun des phtalates n'a modifié l'expression de l'ARNm des récepteurs des œstrogènes (de type α ou β). Cependant, le BBP a causé une augmentation faible, mais statistiquement significative, de l'expression de l'ARNm des récepteurs des androgènes chez des embryons de poissons en développement à une concentration de 1 mg/L, tandis que le DEHP n'a entraîné qu'une légère augmentation de l'expression de l'ARNm des récepteurs des androgènes à la même concentration.

Des tests d'embryotoxicité chez la tête-de-boule ont montré que le DEHP était plus puissant que le BBP, provoquant un taux de mortalité de 30 % à une concentration de 1 mg/L. Étant donné la hausse importante du nombre de produits de la peroxydation des lipides observée dans les membranes des embryons en développement exposés au DEHP, et vu l'absence de régulation positive de l'expression de l'ARNm des enzymes contribuant à atténuer le stress oxydatif, les auteurs ont conclu que le stress oxydatif constituait le mécanisme critique de toxicité de cette substance (Mankidy *et al.*, 2013).

Le DEHP a augmenté la production de vitellogénine chez le poisson zèbre (effet observé à 5 000 mg/kg par Uren-Webster *et al.*, 2010, et à 2×10^{-5} mg/L par Carnevali *et al.*, 2010), chez *Gobiocypris rarus* (à 0,0128 mg/L chez les femelles et à 0,0394 mg/L chez les mâles, selon Wang *et al.*, 2013) et chez *Oryzias melastigma* (à 0,1 mg/L, selon Ye *et al.*, 2013). Dans une étude menée sur de jeunes saumons de l'Atlantique, aucune concentration de vitellogénine n'a été décelée dans le plasma sanguin après une injection intrapéritonéale de 160 mg/kg de DEHP (Norrgren *et al.*, 1999). Aucune augmentation statistiquement significative des concentrations de vitellogénine n'a été constatée chez les têtes-de-boule mâles exposées au DEHP dans l'eau (0,005 mg/L) ou par l'alimentation (125 ou 500 mg/kg); une hausse a toutefois été enregistrée chez les femelles à la dose élevée (ECHA, c2007–2014f).

Plusieurs articles font état d'une augmentation des concentrations d'hormones sexuelles chez les poissons après une exposition au DEHP. Chez les poissons mâles, une hausse des concentrations de testostérone a été notée après une exposition à 0,039 mg/L de DEHP (Wang *et al.*, 2013), et une augmentation statistiquement significative des concentrations de 17β-œstradiol a été observée après une exposition à 0,039 et 0,1 mg/L de DEHP (Wang *et al.*, 2013; Ye *et al.*, 2013). Aucune modification importante des concentrations de testostérone n'a été observée chez les poissons mâles dans deux études (à des concentrations de 0,5 mg/L de DEHP, selon Ye *et al.*, 2013, et de 0,012 mg/L de DEHP, selon Crago et Klaper, 2012). Crago et Klaper (2012) ont remarqué une diminution importante des concentrations plasmatiques de 17β-œstradiol après une exposition à 0,012 mg/L de DEHP. Chez les poissons femelles, les concentrations de testostérone ont augmenté après une exposition à 0,1 mg/L de DEHP (Wang *et al.*, 2013; Ye *et al.*, 2013), tandis que les concentrations de 17β-œstradiol ont diminué selon Wang *et al.* (2013) après une exposition à 0,013 mg/L et augmenté selon Ye *et al.* (2013) après une exposition à 0,1 mg/L. Dans tous les cas, les concentrations auxquelles les organismes étaient exposés étaient supérieures au seuil d'hydrosolubilité du DEHP.

L'indice gonado-somatique (IGS) est généralement employé à titre de marqueur biologique chez la faune aquatique pour évaluer l'exposition aux œstrogènes environnementaux (Wang *et al.*, 2013). L'IGS du DEHP a été calculé par plusieurs auteurs, qui ont obtenu des résultats variés. Une hausse de l'IGS a été constatée chez des poissons mâles de l'espèce *Gobiocypris rarus* exposés à 0,118 mg/L de DEHP (Wang *et al.*, 2013) et chez des femelles exposées à 2×10^{-5} mg/L et 0,118 mg/L de DEHP (Carnevali *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2013). Une baisse de l'IGS a été observée

chez des poissons femelles de l'espèce *Oryzias latipes* après une exposition à 0,01 et 0,05 mg/L (Kim *et al.*, 2002), alors qu'aucun effet n'a été noté chez les mâles à 0,012 et 0,05 mg/L (Crago et Klaper, 2012; Kim *et al.*, 2002). Une forte augmentation de l'indice hépato-somatique (IHS) a été observée chez des poissons mâles de l'espèce *Gobiocypris rarus* après une exposition à 0,013 mg/L, mais aucune différence n'a été constatée chez les femelles (Wang *et al.*, 2013). Uren-Webster *et al.* (2010) ont aussi remarqué une augmentation de l'IHS chez le poisson zèbre mâle exposé à 5 000 mg/kg de DEHP par injection intrapéritonéale.

Des travaux font également état de modifications histologiques après une exposition au DEHP. L'exposition du poisson *Oryzias melastigma* à 0,1 et 0,5 mg/L de DEHP a entraîné une diminution du nombre de spermatozoïdes dans les testicules et une augmentation du nombre de follicules atrétiques dans les ovaires (Ye *et al.*, 2013). Un retard dans le développement des ovocytes a été constaté chez les femelles de l'espèce *Oryzias latipes*, des ovocytes matures ayant été décelés dans les ovaires de 37 %, 0 % et 22 % des femelles exposées à des concentrations de 0,001, 0,01 et 0,05 mg/L, respectivement, comparativement à 54 % des femelles du groupe témoin. Aucune altération de la forme des testicules n'a été remarquée chez les mâles (Kim *et al.*, 2002). L'examen histologique des gonades de saumons de l'Atlantique exposés à 1 500 mg/kg de DEHP par voie alimentaire a révélé une hausse faible quoique statistiquement significative (3 %) de poissons intersexués, mais aucun renversement de sexe complet, de sorte que le ratio entre les sexes était asymétrique (Norman *et al.*, 2007). Uren-Webster *et al.* (2010) n'ont constaté aucune lésion à l'ADN spermatique chez les poissons zèbres mâles après une exposition à 0,5, 50 et 5 000 mg/kg de DEHP par injection intrapéritonéale, mais il y avait une diminution de la proportion de spermatozoïdes et une augmentation de la proportion de spermatocytes à 50 mg/kg.

Staples *et al.* (2011) ont tenté de déterminer si les paramètres primaires à l'échelle de l'organisme entier et de la population intégraient les paramètres secondaires associés aux esters phtaliques en comparant les paramètres primaires et secondaires mesurés dans les études. Ils ont constaté que les CSEO primaires et secondaires associées aux esters phtaliques de faible masse moléculaire (C1 à C4) n'avaient pas des plages de valeurs concordantes et ont conclu que les paramètres secondaires offraient peu d'avantages pour ce qui est de l'évaluation pratique des risques écologiques concernant les espèces aquatiques. Cependant, le nombre de paramètres secondaires disponibles pour établir des comparaisons avec les paramètres primaires était plutôt limité. Aucune analyse des phtalates à chaîne moyenne de C5 à C7 n'a été fournie. Il n'a pas été possible de réaliser une comparaison entre les paramètres primaires et secondaires associés au DEHP, car Staples *et al.* (2011) ont indiqué que cette substance ne semble pas avoir d'effets négatifs sur les paramètres primaires ou secondaires qui concorderaient avec des contraintes relatives à la solubilité. En effet, bon nombre des études portant sur le DEHP ont été réalisées à des concentrations supérieures au seuil d'hydrosolubilité. Cependant, deux études récentes qui portaient sur les paramètres primaires ou secondaires ont été menées sous le seuil d'hydrosolubilité du DEHP. Carnevali *et al.* (2010) ont constaté une diminution importante de la fécondité chez les poissons zèbres femelles exposés à des

concentrations nominales de DEHP allant de 2×10^{-5} à 0,40 mg/L. En mesurant plusieurs régulateurs clés de la maturation des ovocytes et de l'ovulation, ils ont conclu que le DEHP avait une incidence sur les signaux jouant un rôle dans la croissance et la maturation des ovocytes et dans l'ovulation, ce qui perturbe les fonctions ovariennes et empêche la production d'embryons. De plus, Corradetti *et al.* (2013) ont noté que l'exposition à 2×10^{-4} mg/L de DEHP altérait la capacité de reproduction du poisson zèbre en provoquant un arrêt de la mitose durant la spermatogenèse, ce qui augmente la fragmentation de l'ADN dans les spermatozoïdes et réduit la production d'embryons (jusqu'à 90 %).

Les données sur les mammifères évoquent toutefois un mode d'action reposant sur l'insuffisance androgénique, point qui sera abordé en détail à la section 9.2 (Effets sur la santé). Ce mode d'action n'a pas été étudié chez les organismes aquatiques dans le cas des phtalates à chaîne moyenne et de l'analogue BBP, ce qui constitue une lacune dans les données. Toutefois, une étude multigénérationnelle sur le BBP et le poisson tête-de-boule n'a révélé aucun effet sur les embryons au deuxième stade de développement (Étude présentée, 2014d). Les données portant sur l'analogue DEHP évoquent un mode d'action œstrogénique (Norrgren *et al.*, 1999; Norman *et al.*, 2007; Carnevali *et al.*, 2010; Corradetti *et al.*, 2013), alors que d'autres données indiquent que le mode d'action antiandrogène observé chez les mammifères serait également en cause chez les espèces aquatiques (Wang *et al.*, 2013; Ye *et al.*, 2014).

Toxicité des métabolites des esters phtaliques pour les organismes aquatiques

Étant donné la dégradation rapide des esters phtaliques à chaîne moyenne en monoesters et en acide phtalique, les chercheurs se sont intéressés à la toxicité de ces produits de dégradation pour les organismes aquatiques. Bien que les métabolites des phtalates à chaîne moyenne n'aient pas tous été étudiés, Scholz (2003) a constaté que les monoesters à chaîne courte étaient considérablement moins toxiques pour les organismes aquatiques que les diesters à chaîne courte. Des essais portant sur la toxicité aiguë de l'hydrogénophtalate d'isobutyle – produit de la dégradation du DIBP – ont révélé des CL_{50} de 125 mg/L chez le poisson et de 141 mg/L chez la daphnie (Scholz 2003). Jonsson et Baun (2003) ont évalué la toxicité de l'analogue BBP et de son métabolite, l'hydrogénophtalate de benzyle (MBzP), pour les algues et les daphnies. Ils ont remarqué que les monoesters sont plus hydrosolubles, plus hydrophiles et moins volatils dans des solutions aqueuses que les diesters correspondants. Dans un essai de toxicité de 72 heures mené sur des algues, les chercheurs ont constaté que la CE_{50} du BBP était de 0,96 mg/L, valeur qui concorde avec les données trouvées dans la littérature, que la CE_{50} du MBzP, produit de la dégradation du BBP, était de 28,6 mg/L, et que la CE_{50} de l'acide phtalique était de 2 270 mg/L. De façon similaire, un essai de 48 heures mené sur des daphnies a révélé une CE_{50} de 2,43 mg/L pour le BBP, une CE_{50} supérieure à 274 mg/L pour le MBzP et une CE_{50} de 103 mg/L pour l'acide phtalique. La tendance selon laquelle les diesters présentent une plus grande toxicité que les monoesters a été observée avec tous les diesters et les monoesters correspondants. Les diesters devraient donc constituer une source de préoccupation majeure dans le milieu aquatique.

8.1.2 Sédiments

Aucune donnée publiée sur la toxicité des phtalates à chaîne moyenne pour les organismes vivant dans les sédiments n'a été trouvée. Deux études portant sur la toxicité du DBP et du DEHP (deux esters phtaliques dont les chaînes comptent moins de six carbones) pour les organismes vivant dans les sédiments ont été trouvées (Call *et al.*, 2001b; Brown *et al.*, 1996).

Selon Call *et al.* (2001b), des essais antérieurs portant sur l'exposition d'invertébrés benthiques à d'autres substances chimiques ont révélé que ces organismes présentaient une sensibilité semblable à celle des invertébrés pélagiques et planctoniques, et il est possible, en se fondant sur la théorie du partage à l'équilibre, d'utiliser les données des essais effectués dans de l'eau seulement pour prédire les effets des phtalates dans des essais en laboratoire menés avec des sédiments enrichis. Call *et al.* (2001b) ont effectué des essais sur la toxicité du DBP (l'isomère à chaîne non ramifiée du DIBP) pour les organismes vivant dans les sédiments afin de comparer les résultats aux projections de toxicité obtenues au moyen de la théorie du partage à l'équilibre. Les concentrations mesurées dans les eaux surjacentes étaient grandement inférieures aux concentrations mesurées dans les eaux interstitielles et devraient donc avoir un effet négligeable sur la détermination de la CL_{50}. Les données empiriques sur la toxicité pour les organismes vivant dans les sédiments ont montré que l'exposition au DBP se traduit par une réduction de la survie et du poids de *C. tentans* à toutes les concentrations de carbone organique dans les sédiments, la CL_{50} à 10 jours allant de 826 à 4 730 mg/kg ps. *H. azteca* s'est révélée moins sensible, avec une CL_{50} supérieure à la concentration d'exposition la plus élevée de 71 900 mg/kg ps, possiblement en raison d'une migration vers les eaux surjacentes pour éviter les concentrations élevées présentes dans les sédiments (Call *et al.*, 2001b). Call *et al.* (2001b) ont appliqué la théorie du partage à l'équilibre aux valeurs de toxicité aqueuse du DBP tirées de leur étude précédente (Call *et al.*, 2001a) afin de prédire la toxicité aiguë de la substance dans le cadre d'essais en laboratoire effectués avec des sédiments enrichis. Ils ont constaté que cette théorie permettait de prédire avec exactitude la toxicité aiguë des esters phtaliques pour les invertébrés benthiques vivant dans les sédiments lorsque les concentrations sont stables dans les sédiments et les eaux interstitielles et lorsque le comportement des organismes est tel qu'il entraîne une exposition continue. Call *et al.* (2001a) ont calculé la CL_{50} aqueuse du BBP. Étant donné que la toxicité aqueuse et le log K_{co} du DBP et du BBP sont semblables dans l'étude de Call *et al.* (2001a), la CL_{50} du BBP pour les organismes vivant dans les sédiments devrait aussi être de l'ordre de 826 à 4 730 mg/kg ps. En ce qui concerne l'analogue DEHP, aucun effet négatif sur la survie ou la croissance en fonction du poids sec n'a été observé à des concentrations de 0,273 à 0,382 mg/L dans les eaux interstitielles ou de 3 070 à 3 170 mg/kg ps dans la masse des sédiments.

Brown *et al.* (1996) ont étudié la toxicité du DEHP et du DIDP sur *Chironomus riparius* à des concentrations de 100, 1 000 et 10 000 mg/kg ps sur une période de 28 jours. Les concentrations expérimentales ont été mesurées au début et à la fin de l'étude et concordaient avec les concentrations nominales. À la lumière des résultats liés à

l'émergence et à la distribution des sexes, les auteurs ont conclu que ces phtalates n'avaient aucun effet sur la survie, le développement ou l'émergence de *C. riparius* aux concentrations expérimentales. Les chercheurs ont aussi déterminé la concentration tissulaire de ces substances chez les moucherons en mesurant l'activité du carbone ^{14}C. Ils ont constaté que la charge corporelle était assez importante (de 70 à 14 000 mg/kg) et qu'il ne semblait y avoir aucune incidence sur la santé des moucherons.

La saturation maximale des phtalates dans les sédiments peut être déterminée au moyen de la relation suivante :

$$C_s = C_{eau} \times K_{co} \times f_{co}$$

où :
C_s = saturation maximale de la substance dans les sédiments (mg/kg ps)
C_{eau} = hydrosolubilité de la substance (mg/L)
K_{co} = coefficient de partage carbone organique-eau de la substance (L/kg CO)
f_{co} = fraction de carbone organique dans les sédiments (kg CO/kg)

La saturation maximale constitue la saturation thermodynamique maximale théorique d'un composé dans un milieu donné, à l'équilibre. Selon les principes de la thermodynamique, ce maximum ne peut être dépassé. La présence de cosolvants ou de surfactants dans les eaux de surface peut créer des conditions telles qu'il devient possible d'observer une solubilité en apparence supérieure à la solubilité maximale. Dans les phases solides comme les sédiments et le sol, la saturation maximale est fonction directe de la quantité de carbone organique présente dans la matrice, si l'on considère qu'il n'y a que des interactions hydrophobes avec la matière organique. Or, la teneur en carbone organique des sédiments peut varier d'un lieu à l'autre, alors on utilise souvent une teneur moyenne pour calculer la saturation maximale dans les sédiments. La solubilité apparente dans l'eau et la saturation dans les sédiments ou le sol peuvent entraîner une augmentation ou une diminution de la biodisponibilité d'un composé. Les valeurs calculées au moyen de l'équation présentée ci-dessus représentent par conséquent une limite de saturation théorique qui, aux fins de la biodisponibilité, peut être dépassée dans certaines circonstances. À titre d'exemple, il est difficile d'affirmer avec certitude que la saturation maximale théorique dans les phases solides est uniquement fonction des interactions hydrophobes. De telles circonstances sont difficiles à prédire sans information précise sur la nature des déversements et les caractéristiques du milieu récepteur. Étant donné la très grande hydrophobicité des phtalates à chaîne longue, il est probable que les interactions hydrophobes constituent le principal facteur ayant une incidence sur la saturation maximale.

Les données sur la saturation maximale des phtalates à chaîne moyenne sont présentées au tableau 8-7. Elles ont été établies en fonction d'un f_{co} théorique de 0,04 (valeur par défaut pour la teneur moyenne en CO des milieux sédimentaires au Canada).

Tableau 8-7. Données d'entrée et de sortie de l'équation relative à la saturation maximale des phtalates à chaîne moyenne dans les sédiments

Substance	C_{eau} (mg/L)	K_{co} (L/kg CO)	C_s calculée (mg/kg ps)
DIBP	20,3	977	793,52
BCHP	3,76	4 898	736,63
CHIBP	4,82	4 266	822,45
DCHP	0,2	6 166	49,33
DBzP	0,51	13 490	275,19
BIOP	0,22	45 709	402,24
B79P	0,3	15 849	190,19
DMCHP	0,275	40 738	448,12
DIHepP	0,017	48 978	33,30
B84P	0,81	239 883	7 772,22

Calcul de la concentration sans effet prévisible (CSEP)

Il existe d'importantes lacunes en ce qui concerne les données sur la toxicité des phtalates à chaîne moyenne pour les organismes vivant dans les sédiments. À la lumière des données disponibles, la CL_{50} à 10 jours de 1 664 mg/kg ps pour *C. tentans* a été choisie comme VCT prudente, en fonction des effets du DBP (utilisé aux fins de la lecture croisée pour le DIBP et le BBP) dans les sédiments avec une teneur en carbone organique de 4,8 %. Cette VCT a ensuite été divisée par un facteur d'évaluation de 100 pour tenir compte de la variabilité interspécifique et intraspécifique et pour extrapoler les effets à long terme, de façon à obtenir une CSEP de 16,64 mg/kg ps. Cette CSEP, qui s'applique au DIBP et aux analogues BBP, BCHP, CHIBP et DBzP, est inférieure à la saturation maximale dans les sédiments ayant été calculée pour chacune des substances figurant au tableau 8-7. Étant donné qu'aucun effet n'a été observé dans les essais de toxicité pour les organismes vivant dans les sédiments réalisés avec du DEHP, il est impossible de calculer une CSEP pour le DIHepP. Le FABS de 0,526 kg CO/kg de lipides associé au DIHepP chez le chabot armé (Mackintosh, 2002) peut être utilisé dans une analyse des RCC pour déterminer le risque d'effets négatifs.

Application de la relation des RCC au DIHepP dans les sédiments :

$RCC = FABS \times S_S / MM$

où :

RCC = Résidus corporels critiques (mmol/kg)
FABS = Facteur d'accumulation biote-sédiments (kg/kg); normalisé à 5 % des lipides corporels
S_S = Limite de saturation de la substance dans les sédiments (mg/kg)
MM = Masse moléculaire de la substance (g/mol)

Les données d'entrée de l'équation étaient les suivantes : FABS de 0,526 kg/kg (chabot armé [Mackintosh, 2002]; voir le tableau D-3 de l'annexe D); limite de saturation du DIHepP dans les sédiments de 33,3 mg/kg (en supposant une teneur en CO de 4 % selon la moyenne observée dans les milieux sédimentaires au Canada; voir le tableau 8-7); masse moléculaire de 362,51 g/mol (tableau 2-1).

L'utilisation de la saturation maximale dans le calcul des RCC est une décision prudente, mais réaliste.

Selon ces données d'entrée, les RCC sont de 0,05 mmol/kg, ce qui donne à penser que la concentration du DIHepP dans les tissus des organismes vivant dans les sédiments demeurera inférieure à la concentration qui devrait entraîner des effets aigus ou chroniques associés à une narcose de base.

Il est possible de calculer la CSEP pour le DCHP, le DMCHP, le BIOP et le B79P dans les sédiments par la méthode du partage à l'équilibre (Redman *et al.*, 2014), en multipliant la CSEP en milieu aquatique ($CSEP_{aqu}$) par le K_{co} des substances et en utilisant une valeur par défaut pour la teneur des sédiments en carbone organique afin de présenter les valeurs en fonction du poids sec. Selon l'équation de Call *et al.* (2001b) :

$C_s/f_{co} = K_{co} \times C_d$

où :

C_s = concentration dans la masse des sédiments (mg/kg ps)

f_{co} = fraction de carbone organique dans les sédiments (kg CO/kg ps)

K_{co} = coefficient de partage carbone organique-eau dans les sédiments (L/kg CO)

C_d = concentration dissoute libre (mg/L)

Une teneur en carbone organique de 4 % a été supposée pour les besoins du calcul. Les CSEP calculées pour les sédiments ($CSEP_s$) varient entre 0,76 et 97,8 mg/kg ps, comme le montre le tableau 8-8. Toutes ces valeurs sont inférieures à la saturation maximale dans les sédiments présentée au tableau 8-7.

Tableau 8-8. Données d'entrée et de sortie pour le calcul de la CSEP du DCHP, du BIOP, du B79P et du DMCHP dans les sédiments

Substance	K_{co} (L/kg CO)	C_d (mg/L) (tirée de la $CSEP_{aqu}$)	C_s calculée (mg/kg ps) ($CSEP_s$)
DCHP	6 166	0,06	14,8
BIOP	45 709	0,0032	5,85
B79P	15 849	0,0012	0,76
DMCHP	40 738	0,06	97,8

Il s'est avéré impossible de déterminer une CSEP pour le B84P, car aucune étude sur les organismes vivant dans les sédiments n'avait été menée et aucune CSEP en milieu aquatique ne pouvait être calculée. En outre, aucun FABS n'a été signalé pour le B84P, de sorte qu'aucune analyse des RCC n'a pu être effectuée.

8.1.3 Sol

Aucune donnée publiée sur la toxicité des phtalates à chaîne moyenne dans les sols n'a été trouvée; seul le résumé d'une étude portant sur l'analogue BBP était disponible.

Le résumé d'une étude non publiée conforme à la ligne directrice 207 de l'OCDE fait état de l'exposition de vers de terre de l'espèce *Eisenia foetida* à des concentrations nominales de 95 à 1 000 mg/kg ps de BBP dans un sol artificiel. Le poids et la survie des vers ont été consignés après 7 et 14 jours. Après 14 jours, aucun effet n'était observé à la concentration la plus élevée (1 000 mg/kg ps). Aucune différence importante de poids n'a été constatée entre le groupe exposé à la substance et le groupe témoin (ECHA c2007–2013).

Étant donné qu'aucune donnée ni aucun effet n'est mentionné dans le résumé de l'étude, il est impossible de calculer une CSEP en ce qui concerne le sol.

8.2 Exposition écologique

8.2.1 Concentrations mesurées dans l'environnement et les eaux usées

L'examen des concentrations d'esters phtaliques à chaîne moyenne mesurées dans l'environnement tient compte de plusieurs milieux, notamment l'air, l'eau, les sédiments, le sol et le biote. Des données mesurées sont disponibles principalement pour le DIBP et, dans une moindre mesure, pour le DCHP et le DIHepP dans l'eau, les sédiments et le biote au sein de zones urbaines (Environnement Canada, 2015). Aucune donnée n'est disponible concernant les concentrations environnementales de B79P et de B84P, soit les deux phtalates à chaîne moyenne les plus commercialisés au Canada. De plus, il n'existe aucune donnée sur les concentrations mesurées des phtalates à chaîne moyenne non commercialisés (CHIBP, DMCHP, BIOP, DBzP et BCHP).

Des concentrations de fond d'esters phtaliques sont fréquemment détectées dans l'air des laboratoires, dans l'équipement d'échantillonnage et d'analyse et dans les réactifs (McConnell, 2007). Pour garantir que les données environnementales sur les esters phtaliques seront acceptables, exactes et de grande qualité, il est indispensable de réduire et de déterminer la contamination de fond des échantillons et de nettoyer adéquatement l'équipement employé sur le terrain (Lin *et al.*, 2003).

Concentrations mesurées dans l'air

Aucune donnée de surveillance des concentrations de phtalates à chaîne moyenne mesurées dans l'air n'a été trouvée au Canada. Des concentrations de DIBP et de DCHP ont été détectées dans l'air extérieur un peu partout dans le monde (Environnement Canada, 2015). Rudel *et al.* (2010) ont mesuré des concentrations de DIBP allant de 1,4 à 18 ng/m^3 dans plus de 90 % des échantillons d'air qu'ils ont recueillis. Des concentrations plus faibles ont été détectées en Suède, la concentration maximale dans l'air atteignant 2,6 ng/m^3 à proximité de sites industriels (Cousins *et al.*, 2007). Des concentrations allant de 0,096 à 0,549 ng/m^3 ont aussi été mesurées dans la région arctique de la Norvège (Xie *et al.*, 2007). Le DCHP a fait l'objet d'une surveillance dans des sites industriels et des régions rurales de la Californie, et aucune concentration n'a été détectée dans la plupart des échantillons prélevés (seuil de détection de 1 ng/m^3) (Rudel *et al.,* 2010).

Concentrations mesurées dans l'eau

Diverses concentrations de phtalates à chaîne moyenne ont été mesurées dans les eaux de surface au Canada (Environnement Canada, 2015). Des données portant principalement sur le DIBP étaient disponibles pour les eaux de surface de l'Alberta et de la Colombie-Britannique. Des concentrations moyennes de DIBP d'environ 5 ng/L ont été détectées dans des zones urbanisées, comme à False Creek Harbour, en Colombie-Britannique (McConnell, 2007; Mackintosh *et al.*, 2006), bien que ces concentrations soient près des seuils de détection (6,4–7,9 ng/L). Sosiak et Hebben (2005) ont mesuré des concentrations médianes de 2,85 ng/L en aval d'usines de traitement des eaux usées en Alberta en employant des seuils de détection allant de 0,01 à 5,7 ng/L. Des concentrations plus élevées de DIHepP, allant de 2,91 à 153 ng/L (moyenne de 21,1 ng/L), ont été détectées à False Creek Harbour (Mackintosh *et al.*, 2006).

Les concentrations de DIBP mesurées en milieu urbain dans d'autres pays sont supérieures à celles observées au Canada (Environnement Canada, 2015). Les concentrations médianes atteignaient 56 ng/L au début des années 1990 en Allemagne et 430 ng/L en 2005 en Chine (Furtman, 1994; Zeng, 2008).

Des données sur les concentrations de DCHP mesurées dans l'environnement sont disponibles seulement pour des pays autres que le Canada. Dans une étude de surveillance réalisée aux Pays-Bas, des concentrations médianes de 8 ng/L ont été détectées dans les eaux de surface, et des concentrations médianes légèrement

supérieures à 15 ng/L ont été mesurées dans les effluents d'eaux usées (Vethaak *et al.*, 2005). Le DCHP a aussi été détecté en Allemagne et en Chine, à des concentrations médianes inférieures à 0,03 et 76 ng/L, respectivement (Furtman, 1994; Zeng, 2008). Étant donné que les concentrations de DIBP étaient beaucoup plus élevées en Chine qu'au Canada, les concentrations de DCHP devraient être beaucoup moins élevées au Canada qu'en Chine.

Des produits de la dégradation du DIBP et du DIHepP ont été mesurés par Sosiak et Hebben (2005) dans les effluents d'une usine de traitement des eaux usées et dans les plans d'eau récepteurs en Alberta. Ni l'hydrogénophtalate d'isobutyle ni des monoesters formés à partir d'isomères à 7 carbones n'ont été détectés. Ce résultat concordait avec des observations réalisées au Japon, selon lesquelles le MIBP n'a pas été détecté dans le fleuve Tama (seuil de détection de 12 ng/L) (Suzuki *et al.*, 2001). Blair *et al.* (2009) ont mesuré la concentration du mélange isomérique de phtalate de mono-*iso*-heptyle à False Creek Harbour, et les valeurs mesurées variaient de 2,71 à 6,61 ng/L dans les dix échantillons prélevés.

Des concentrations de BBP et de DBP allant de < 0,02 à 1,3 µg/g ont été mesurées dans des biosolides à Vancouver, en Colombie-Britannique (Bright et Healy, 2003). Aucune donnée de surveillance concernant les biosolides n'était disponible pour les phtalates à chaîne moyenne.

Concentrations mesurées dans les sédiments

Des concentrations moyennes de DIBP et de DIHepP allant de 4 à 5,6 ng/g ps et de 27 à 60,8 ng/g, respectivement, ont été détectées dans les sédiments à False Creek Harbour (Mackintosh *et al.*, 2006; McConnell, 2007). Le DIHepP est connu pour être l'objet d'une utilisation commerciale beaucoup moins grande que le DIBP (Environnement Canada, 2014). Ses concentrations supérieures dans les sédiments pourraient par conséquent être attribuables à sa nature plus hydrophobe. Mackintosh *et al.* (2006) ont constaté que les concentrations de phtalates étaient beaucoup moins élevées dans les sédiments de fond que dans les sédiments en suspension. Par exemple, la concentration du DIBP était de 1 190 ng/g ps dans les sédiments en suspension, alors qu'elle était de 4 ng/g ps dans les sédiments de fond. Du DIBP a été détecté dans des régions plus éloignées de la baie d'Hudson, mais à des concentrations moyennes inférieures (0,22 ng/g) (Morin, 2003). Une liste complète des concentrations mesurées dans les sédiments est présentée dans le document produit par Environnement Canada (2015).

Les concentrations maximales mesurées aux Pays-Bas atteignaient 11 ng/g, mais la concentration mesurée dans la plupart des échantillons était inférieure au seuil de détection de 2 ng/g (Vethaak *et al.*, 2005).

Concentrations mesurées dans le sol

Aucune donnée de surveillance des concentrations de phtalates à chaîne moyenne dans le sol n'a été trouvée au Canada. Des concentrations de DIBP et de DCHP ont été

détectées dans le sol à certains endroits en Chine (Environnement Canada, 2015). Des concentrations de DIBP allant de 40 à 1 420 ng/g ont été détectées dans des zones résidentielles en Chine (Zeng *et al.*, 2009; Hongjun *et al.*, 2013). Les concentrations de DCHP dans le sol de zones résidentielles étaient inférieures, soit d'environ 71 ng/g, et il y avait davantage d'échantillons présentant des concentrations inférieures au seuil de détection (Zeng *et al.*, 2009). Selon les tendances observées en comparant les échantillons d'eau et de sédiments recueillis au Canada et en Chine, les concentrations mesurées dans le sol au Canada devraient aussi être inférieures.

Concentrations mesurées dans le biote

Un ensemble d'études portant sur la distribution des esters phtaliques de dialkyle en milieu marin ont été menées à False Creek Harbour. Le ministère de l'Environnement a compilé les concentrations selon le poids lipidique détectées dans le biote à False Creek Harbour et les a présentées dans un document rédigé en 2015 (Environnement Canada, 2015). L'analyse des échantillons recueillis en 1999 et en 2005 révèle que le DIBP est présent à au moins quatre niveaux de la chaîne alimentaire aquatique, soit chez les algues, chez les bivalves, chez les poissons et chez un oiseau (la macreuse à front blanc) (Mackintosh *et al.*, 2004; McConnell, 2007). Les plus fortes concentrations ont été détectées chez les bivalves (32,4–160 ng/g pl) et les poissons (7–162 ng/g pl). S'il est vrai que le DIBP et d'autres phtalates à chaîne moyenne devraient être métabolisés par les organismes aquatiques, le fait que l'on ait décelé ces substances dans le biote pourrait être dû à une exposition continue dans ces régions urbaines.

Des concentrations de DIBP ont été trouvées chez la morue polaire et le béluga dans le cadre d'une étude réalisée dans la baie d'Hudson. Morin (2003) a comparé les concentrations mesurées chez des poissons dans l'Arctique avec celles observées par Mackintosh *et al.* (2004) dans des zones urbaines. Les comparaisons ont été effectuées entre le chabot armé (*Leptocottus armatus*) et la morue polaire, ces poissons se trouvant à un niveau trophique semblable. Mackintosh *et al.* (2004) ont mesuré une concentration d'environ 145 ng/g pl de DIBP dans le chabot armé à False Creek Harbour, et Morin (2003) a mesuré une concentration significativement plus élevée sur le plan statistique ($p < 0,05$) de 413 ng/g pl dans l'Arctique. Selon Morin, le DIBP est le seul phtalate qui était associé à une telle augmentation dans l'Arctique. Les concentrations médianes chez le béluga étaient supérieures, soit environ 544 ng/g pl.

Les phtalates à chaîne moyenne ne devraient pas être transportés sur de longues distances, comme indiqué à la section 7.1.1. Les fortes concentrations de DIBP mesurées dans le biote en Arctique sont donc surprenantes. La faible concentration (0,22 ng/g) mesurée dans les sédiments en Arctique (Morin, 2003) et les concentrations supérieures (27–60,8 ng/g) mesurées à False Creek Harbour (Mackintosh *et al.*, 2006 et McConnell 2007) concordent avec les prédictions relatives au transport sur de longues distances. Les concentrations de DIBP dans l'eau n'ont pas été mesurées dans l'Arctique, mais selon Morin (2003), les données montrent que les esters phtaliques sont transportés vers le nord depuis des latitudes médianes, car les concentrations trouvées dans les différents écosystèmes sont semblables et les émissions provenant de sources situées dans l'Arctique (p. ex. des sites d'enfouissement de petite

envergure) devraient être minimes. Les données ne permettent toutefois pas de déterminer la source de cette exposition. Comme les sources de DIBP dans l'Arctique devraient être minimes, il est possible que la morue polaire et le béluga aient été exposés à cette substance dans une autre région pendant leur migration. Morin (2003) décrit les bélugas vivant dans l'Est de la baie d'Hudson comme des résidents permanents du Nord. Ils quittent l'Est de la baie d'Hudson à l'automne et vont jusque dans la baie d'Ungava, et même jusqu'à Nain, à Terre-Neuve-et-Labrador, en hiver (COSEPAC, 2004). Autre source d'exposition possible, certaines proies des bélugas pourraient avoir été exposées au DIBP pendant leur migration. Aucune information sur le comportement migratoire de la morue polaire n'a été trouvée dans la littérature.

D'autres explications sont possibles pour les fortes concentrations mesurées dans le biote arctique, comme une contamination lors de la collecte des échantillons ou lors de l'analyse en laboratoire. Cela est toutefois peu probable, car des précautions ont été prises pour réduire le risque de contamination. L'étude menée dans l'Arctique a été réalisée par le même groupe de recherche de l'Université Simon Fraser qui était responsable des études menées à False Creek Harbour citées par McConnell (2007) et Mackintosh *et al.* (2004).

Les données présentées par Morin (2003) sont les seules sur les concentrations de phtalates à chaîne moyenne dans le biote arctique à avoir été publiées dans la littérature. D'autres travaux sont nécessaires dans ce domaine afin de déterminer si ces mesures peuvent être reproduites, compte tenu de leur nature inattendue.

8.2.2 Scénario d'exposition portant sur le B79P et le B84P

Aucune donnée sur les concentrations de B79P ou de B84P mesurées dans l'environnement n'est disponible. Ces deux substances sont les phtalates à chaîne moyenne commercialisés les plus présents dans les sites industriels au Canada (Environnement Canada, 2014). Le B79P et le B84P entrent dans la composition des matériaux d'étanchéité et des revêtements utilisés pour la fabrication d'automobiles et de véhicules légers. Grâce aux déclarations faites par l'industrie automobile en vertu de l'article 71 et aux échanges qui s'en sont suivis (Environnement Canada, 2014), il a été possible d'apprendre que le B84P et le B79P entrent dans la composition d'adhésifs et de matériaux d'étanchéité automobiles. Ces produits sont appliqués dans les ateliers de tôlerie, dans les ateliers de peinture et lors de l'assemblage général dans les usines de fabrication d'automobiles et de véhicules légers. Les adhésifs utilisés dans les ateliers de tôlerie sont appliqués entre les panneaux de la carrosserie des véhicules, et les matériaux d'étanchéité servent à étanchéifier les soudures au moment de l'assemblage des éléments de tôlerie. Les matériaux d'étanchéité sont généralement utilisés pour étanchéifier les lignes de soudure et les protéger contre l'humidité et la poussière, et sont appliqués directement sur les lignes de soudure et les joints. Dans les ateliers de tôlerie, les adhésifs et les matériaux d'étanchéité sont pompés directement depuis leur contenant (généralement des bidons de 55 gallons) et sont appliqués sur la carrosserie et les panneaux par des robots.

Dans les ateliers de peinture, les matériaux d'étanchéité sont conservés dans des bidons de 55 et de 300 gallons et sont appliqués directement au point d'utilisation. La plupart des matériaux d'étanchéité utilisés dans les ateliers de peinture sont appliqués par des robots directement sur la carrosserie des véhicules aux endroits où ils sont nécessaires. À titre d'exemple, certains matériaux d'étanchéité appliqués dans les ateliers de peinture sont utilisés aux fins d'atténuation sonore et sont appliqués sur le plancher du véhicule, de même que sur d'autres panneaux intérieurs où une atténuation sonore est requise. D'autres matériaux d'étanchéité sont habituellement appliqués le long des panneaux du plancher, à l'intérieur du coffre et dans d'autres cavités de la carrosserie. Ces produits ne sont généralement pas visibles après l'assemblage du véhicule. Les matériaux d'étanchéité sont parfois appliqués manuellement ou à l'aide d'une tige sur certaines parties des véhicules. L'installation du pare-brise lors de l'assemblage général se fait à l'aide d'un adhésif à base d'uréthane qui est conservé dans un bidon de 55 gallons et dont l'application est robotisée.

De plus, certaines peintures de réparation contiennent des phtalates. Les peintures de réparation sont utilisées aux fins de contrôle de la qualité et sont appliquées manuellement, en très petites quantités (généralement quelques millilitres par véhicule), dans une zone contrôlée dotée d'un système de filtration de l'air.

Étant donné l'usage qui est fait du B84P et du B79P, des quantités de ces substances risquent de se retrouver dans les eaux usées des installations où elles sont utilisées. Par exemple, l'industrie automobile précise qu'avant l'application de la peinture, une fois les matériaux d'étanchéité appliqués sur les lignes de soudure dans l'atelier de tôlerie, la carrosserie brute subit un lavage et un rinçage pour éliminer les résidus d'huile, de graisse et de saletés qui se sont accumulés sur les surfaces métalliques, à des fins de contrôle de la qualité (Environnement Canada, 2014). Il est donc possible, en théorie, que certaines quantités de matériaux d'étanchéité, et donc de phtalates, atteignent le système de traitement des eaux usées d'une usine donnée lors du procédé de nettoyage (phosphatation). Cependant, aucune information n'est disponible quant aux quantités de matériaux d'étanchéité et de leurs constituants qui pourraient se retrouver dans les eaux usées après la phosphatation ou le nettoyage. En outre, l'industrie automobile signale que les matériaux d'étanchéité enlevés durant le procédé de nettoyage et de rinçage deviennent solides, s'accumulent au fond du réservoir de boues et sont retirés à une fréquence prescrite (au moins une fois par année) (Environnement Canada, 2014). Toutefois, les phtalates ne sont pas chimiquement liés aux polymères, ce qui signifie qu'ils pourraient théoriquement migrer à partir des matériaux d'étanchéité solidifiés qui s'accumulent au fond des réservoirs de boues au cours d'une année. Cette réalité constitue une source majeure d'incertitude en ce qui concerne la présente évaluation de l'exposition. Il est donc impossible d'entreprendre une analyse quantitative de l'exposition en raison du manque d'information à ce sujet. Il serait recommandé de procéder à la collecte d'échantillons d'effluents dans les installations afin d'établir la concentration prévue dans l'environnement et de caractériser les risques.

En ce qui concerne les matériaux d'étanchéité et les adhésifs qui sont utilisés dans les ateliers de peinture ou lors de l'assemblage général, ils sont appliqués après le procédé de nettoyage et de rinçage qui précède l'application de la peinture et ne font donc pas l'objet d'un rinçage. Par conséquent, il ne devrait y avoir aucun rejet dans les eaux usées des installations.

8.3 Caractérisation des risques écologiques

8.3.1 Examen des sources de données

La biodégradation des phtalates à chaîne moyenne est relativement rapide dans l'environnement, de sorte que ces substances devraient persister dans l'eau, le sol et les sédiments pendant une période relativement courte. Cependant, les processus de biodégradation ralentissent lorsque les concentrations sont très faibles, de sorte qu'il devrait demeurer une certaine concentration de fond. Ayant une solubilité faible à modérée et un log K_{co} élevé, ces substances devraient être présentes dans l'eau, le sol et les sédiments. Des concentrations de phtalates à chaîne moyenne ont été décelées dans ces milieux un peu partout au monde, notamment au Canada. Les analogues BBP et DBP ont tous deux été détectés dans des biosolides à Vancouver. Selon une étude réalisée avec le phtalate à chaîne moyenne le plus court, à savoir le DIBP, les signes que la substance est transportée sur de longues distances, potentiellement par l'intermédiaire de fines particules, sont limités. Les phtalates à chaîne moyenne possèdent un potentiel de bioaccumulation faible à modéré. Ils sont modérément toxiques pour les organismes et agissent par narcose polaire. Les données concernant les effets des phtalates à chaîne moyenne sur le système endocrinien sont limitées. Si des études in vitro indiquent que l'analogue BBP pourrait avoir une faible action œstrogénique, les études in vivo, dont le nombre est limité, semblent indiquer qu'il n'y aurait aucune activité endocrinienne chez les poissons. Des études in vitro et in vivo ont révélé que l'analogue DEHP agissait comme un faible agoniste œstrogénique chez les poissons. Le DCHP entrave l'expression du gène de l'hormone thyroïdienne et perturbe les axes cellulaires chez les amphibiens.

Selon les déclarations faites par l'industrie dans le cadre d'une enquête réalisée en vertu de l'article 71 (Environnement Canada, 2014), les phtalates à chaîne moyenne sont utilisés au Canada dans les matériaux d'étanchéité et revêtements employés dans l'industrie automobile, dans les revêtements haute température, dans les adhésifs et matériaux d'étanchéité, et dans l'encre d'impression. De plus, les phtalates à chaîne moyenne sont importés au Canada sous la forme de solvants pour la fabrication de résines thermoplastiques et thermodurcissables, ou en tant que résines plastiques et câbles en PVC pour le matériel électronique. Cependant, seuls le B84P et le B79P seraient utilisés en grandes quantités au Canada. Cinq des substances visées par le présent rapport, soit le CHIBP, le BCHP, le DMCHP, le BIOP et le DBzP, semblent ne pas être importées ni utilisées au Canada en quantités supérieures aux seuils de déclaration. Trois substances, le DIBP, le DCHP et le DIHepP, sont importées au Canada en petites quantités et sont distribuées à différents clients, ou sont importées au pays dans des produits finis (p. ex. câbles en PVC, matériel informatique,

machinerie pour l'entretien des fermes, jardins et pelouses) (Environnement Canada, 2014). Ainsi, les rejets de ces huit phtalates dans le milieu aquatique découlant d'activités industrielles devraient être sporadiques et faibles.

CHIBP, BCHP, DMCHP, BIOP et DBzP

Étant donné que le CHIBP, le BCHP, le DMCHP, le BIOP et le DBzP ne sont pas utilisés au Canada ou le sont de façon très limitée (Environnement Canada, 2014), l'exposition et les risques connexes ne seront pas définis de façon plus approfondie.

DIBP et DCHP

Les rejets de DIBP et de DCHP dans le milieu aquatique après leur utilisation à des fins industrielles ou leur utilisation par les consommateurs devraient être sporadiques et faibles. En raison de l'information limitée dont on dispose sur les procédés industriels et les possibles rejets de produits du DIBP et du DCHP, les concentrations prévues dans l'environnement (CPE) n'ont pas été déterminées au moyen d'estimations ou de calculs de paramètres, comme les pertes dans l'environnement et les taux d'élimination. On s'est plutôt servi des concentrations mesurées dans différents endroits au Canada pour définir les CPE et caractériser les risques. En choisissant des CPE fondées sur des concentrations mesurées, on a accordé une attention particulière à la précision analytique des valeurs déclarées (c.-à-d. la proximité par rapport aux seuils de détection) et au nombre d'échantillons inclus dans l'estimation. En ce qui concerne les phtalates à chaîne moyenne, les concentrations mesurées qui ont été choisies comme CPE sont présentées au tableau 8-6. Étant donné qu'aucune donnée de surveillance n'était disponible pour le DCHP, la concentration mesurée de DIBP a été utilisée pour le calcul de la CPE du DCHP. La valeur ainsi obtenue devrait constituer une hypothèse prudente, car les quantités de DIBP déclarées au Canada sont supérieures à celles du DCHP (tableau 4-2) et les usages signalés sont semblables (tableau 5-1). Une comparaison des concentrations de DCHP mesurées dans les effluents d'eaux usées d'autres pays (de l'ordre de 5,43 à 15 ng/L), qui sont inférieures à celles du DIBP au Canada (17,65 ng/L), vient corroborer cette hypothèse. Il a été possible de calculer une CPE relative aux sédiments seulement pour le DIBP (tableau 8-9), les autres phtalates à chaîne moyenne n'ayant jamais été mesurés dans les sédiments au Canada.

Le tableau 8-9 présente les CPE fondées sur les concentrations mesurées dans l'environnement.

Tableau 8-9. Concentrations prévues dans l'environnement (CPE) déterminées à partir des concentrations mesurées dans l'environnement utilisées pour la caractérisation des risques écologiques

Nom commun	Endroit	Période d'échantillonnage	Concentration prévue dans l'environnement	Référence
DCHP	Alberta (Canada) En aval d'une installation de traitement des eaux usées municipales	2002–2003	$2,85 \times 10^{-6}$ mg/L (2,85 ng/L)[1]	Sosiak et Hebben, 2005
DIBP	Alberta (Canada) En aval d'une installation de traitement des eaux usées municipales	2002–2003	$2,85 \times 10^{-6}$ mg/L (2,85 ng/L)	Sosiak et Hebben, 2005
DIBP	Colombie-Britannique (Canada) Sédiments à False Creek Harbour	1999	5,6 ng/g ps	McConnell, 2007

[1] Selon la concentration mesurée de DIBP.

Une analyse du quotient de risque a été réalisée pour le DIBP et le DCHP. Elle reposait sur une analyse qualitative de l'information sur l'exposition, des concentrations prévues dans l'environnement (CPE) (fondées sur des concentrations mesurées dans l'environnement) et de la toxicité. Le tableau 8-10 fait la synthèse de cette information.

Tableau 8-10. Synthèse des quotients de risque établis pour différents milieux et scénarios d'exposition concernant le DIBP et le DCHP

Nom commun	Milieu	CSEP	CPE	QR
DCHP	Eau	$6,0 \times 10^{-2}$ mg/L	$2,85 \times 10^{-6}$ mg/L	$4,75 \times 10^{-5}$
DIBP	Eau	0,19 mg/L	$2,85 \times 10^{-6}$ mg/L	$1,5 \times 10^{-5}$
DIBP	Sédiments	16,64 mg/kg ps	5,6 mg/kg ps	0,34

Selon les données disponibles, il est peu probable que le DIBP et le DCHP soient néfastes pour l'environnement au Canada. Il convient de noter que l'utilisation de CPE fondées sur des concentrations mesurées dans l'environnement peut entraîner une sous-estimation des risques environnementaux. De nombreux facteurs peuvent avoir une incidence sur la mesure des concentrations de substances chimiques dans l'environnement, notamment la distance entre le lieu de collecte des échantillons et le lieu du rejet des substances, une dégradation environnementale due à un échantillonnage tardif, des erreurs de détection ou encore une dégradation des échantillons. En ce qui concerne le DIBP et le DCHP, une marge de sécurité de cinq

ordres de grandeur a été prise en considération dans le calcul des QR en milieu aquatique afin de réduire l'importance de cette incertitude.

DIHepP

Les rejets de DIHepP dans le milieu aquatique après son utilisation à des fins industrielles ou son utilisation par les consommateurs devraient être sporadiques et faibles.

Les résultats d'une analyse des résidus corporels critiques (RCC) établis sur la base du seuil d'hydrosolubilité du DIHepP ont révélé que les concentrations tissulaires maximales de cette substance selon les seuils d'hydrosolubilité seront largement inférieures aux concentrations associées à des effets négatifs ou chroniques importants chez les organismes qui seraient attribuables à une narcose neutre. Des analyses semblables sur le DIHepP ayant été effectuées avec des organismes vivant dans les sédiments ont indiqué que les concentrations tissulaires maximales calculées à partir du seuil de saturation de cette substance dans des sédiments ayant une teneur en CO de 4 % ne dépassaient pas les concentrations minimales pouvant causer des effets de narcose. Ainsi, bien que le DIHepP ait été détecté dans les eaux de surface et les sédiments au Canada (aucune donnée de surveillance sur les concentrations dans le sol n'est disponible), il est peu probable que les concentrations internes chez les organismes exposés soient suffisantes pour causer des effets négatifs. Par exemple, une concentration maximale de DIHepP de 68,7 ng/L a été mesurée en amont d'une installation de traitement des eaux usées municipales (Sosiak et Hebben, 2005). Une telle concentration correspond à un RCC de 0,085 mmol/kg chez les organismes aquatiques (voir les calculs de RCC à la section portant sur l'évaluation des effets écologiques). Comme cette valeur est inférieure à l'intervalle de 2 à 8 mmol/kg et de 0,2 à 0,8 mmol/kg causant respectivement des effets aigus et des effets chroniques, les organismes aquatiques exposés à cette concentration dans l'environnement sont peu susceptibles de subir des effets négatifs attribuables à une narcose de base. De même, selon Mackintosh *et al.* (2006), la concentration maximale de DIHepP était de 60,8 ng/g ps dans un échantillon de sédiments estuariens recueilli à Vancouver, en Colombie-Britannique. Les RCC dans les organismes vivant dans les sédiments sont de $8{,}8 \times 10^{-5}$ mmol/kg (voir les calculs de RCC à la section portant sur l'évaluation des effets écologiques), ce qui signifie que des effets négatifs attribuables à une narcose neutre sont peu probables.

Plusieurs études font état de la présence de DIHepP chez un bon nombre d'espèces aquatiques au Canada. En effet, une concentration moyenne de 44 ng/g ph a été mesurée dans des perches-ménés juvéniles (McConnell, 2007). Cette concentration a été convertie en unités de RCC afin qu'il soit possible de déterminer si les concentrations tissulaires dans les poissons étaient suffisamment élevées pour entraîner des effets nocifs dus à une narcose de base. Les RCC pour cette concentration tissulaire sont de $1{,}2 \times 10^{-4}$ mmol/kg (0,044 mg/kg / MM de 362,51 g/mol). Cette valeur est inférieure aux intervalles de 2 à 8 mmol/kg et de 0,2 à 0,8 mmol/kg causant respectivement des effets aigus et des effets chroniques, ce qui

donne à penser que le chabot armé serait peu susceptible de subir des effets nocifs dus à une narcose en raison de la présence de DIHepP dans ses tissus.

B84P et B79P

En raison de l'information limitée dont on dispose au sujet des procédés industriels et des possibles rejets de produits du B84P et du B79P, et en raison de l'absence de concentrations mesurées dans l'environnement, aucune concentration prévue dans l'environnement (CPE) n'est proposée à l'heure actuelle pour ces substances. Lorsque des données de surveillance seront disponibles, il sera possible de s'en servir pour estimer l'exposition potentielle et caractériser les risques.

8.3.2 Incertitudes dans l'évaluation du risque écologique

Les procédés industriels dans lesquels les phtalates à chaîne moyenne sont utilisés sont méconnus, ce qui a une incidence directe sur l'exactitude de l'évaluation de leur rejet dans l'environnement et de la caractérisation des risques auxquels ils sont associés. Il s'est révélé impossible de calculer les CPE sur la base de scénarios modélisés pour la plupart des substances, alors les CPE ont été calculées à partir de concentrations mesurées dans l'environnement. L'absence de données de surveillance et la disponibilité limitée d'information concernant les procédés industriels et les rejets des produits du B84 et du B79P font en sorte qu'il est impossible de calculer une CPE.

Bien que des données de surveillance aient été disponibles pour plusieurs endroits, il est possible qu'elles ne soient pas idéales pour caractériser les risques posés par les phtalates à chaîne moyenne. En effet, ces endroits pourraient être éloignés des points de rejet dans l'environnement. Une campagne de surveillance des 10 phtalates à chaîne moyenne sera entreprise par Environnement Canada de 2014 à 2015, qui visera notamment des installations de traitement des eaux usées d'un peu partout au Canada.

Morin (2003) fait état de données de surveillance limitées portant sur le DIBP dans l'Arctique, selon lesquelles cette substance est présente dans le biote. Des travaux plus poussés doivent être réalisés, car la présence de cette substance dans des endroits éloignés de toute source d'exposition est inattendue. Selon les projections relatives au transport sur de longues distances, les phtalates à chaîne moyenne ne peuvent parcourir de grandes distances. Le transport par l'intermédiaire de fines particules est considéré comme une explication plausible.

Les données de surveillance montrent clairement que les phtalates à chaîne moyenne sont présents dans le milieu aquatique. Selon diverses études, certains phtalates (comme le BBP) peuvent avoir des effets sur le système endocrinien. Ces études ne portaient toutefois pas sur les substances du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne. La pertinence de recourir à l'analogue BBP pour évaluer les possibles effets endocriniens des substances de ce sous-groupe chez les organismes aquatiques est incertaine. Ces effets varient d'une substance à l'autre et dépendent de la structure des substances. De plus, ils peuvent affecter les organismes à différentes étapes de la vie

par un éventail de modes d'action. Par conséquent, les effets des phtalates à chaîne moyenne sur le système endocrinien devraient être évalués individuellement pour chaque substance.

Aucune donnée expérimentale sur les propriétés physicochimiques, la dégradation, la bioaccumulation et les effets écologiques n'était disponible concernant bien des phtalates à chaîne moyenne. Ainsi, des approches reposant sur des substances analogues et sur la lecture croisée ont été employées fréquemment dans le cadre de l'évaluation de ces substances. Ces approches ont été jugées appropriées, et les analogues et modèles QSAR ont été soigneusement évalués. Cependant, comme les données n'étaient pas spécifiques des phtalates à chaîne moyenne, l'utilisation de ces approches soulève une certaine incertitude parce qu'elle pourrait mener à une surestimation ou à une sous-estimation du risque global associé à la présence de ces substances dans l'environnement.

L'analyse de la biodégradation des phtalates à chaîne moyenne était associée à une certaine incertitude. Bien que des études sur la biodégradation aient été disponibles pour bon nombre de substances, elles reposent sur des protocoles différents sur le plan de la durée et du degré d'acclimatation de l'inoculum. Cette situation fait en sorte qu'il est difficile d'évaluer le taux de biodégradation et de comparer les résultats d'une étude à l'autre.

Les données relatives aux phtalates à chaîne moyenne présentées dans le tableau 8-11 sont nécessaires pour une meilleure évaluation des risques associés à ces substances.

Tableau 8-11. Sommaire des données requises pour réduire les incertitudes dans l'évaluation écologique des phtalates à chaîne moyenne

Lacunes en matière de données	Détails
Effets sur les organismes vivant dans les sédiments et les organismes vivant dans les sols	Études toxicologiques sur les espèces vivant dans les sédiments et les espèces vivant dans les sols réalisées selon les protocoles de l'OCDE ou d'autres protocoles reconnus à l'échelle internationale.
Études des effets sur l'activité endocrinienne et la reproduction chez les organismes aquatiques et les organismes terrestres	Études ou essais menés selon les protocoles de l'OCDE ou d'autres protocoles reconnus à l'échelle internationale dans le but d'évaluer les effets sur l'activité endocrinienne et la reproduction (y compris la dystrophie testiculaire) chez les espèces aquatiques, notamment les poissons, et chez les organismes terrestres, notamment les lombrics.
Surveillance dans les zones urbaines et dans l'Arctique	Travaux de recherche dans des régions urbaines menés par Environnement Canada en 2014–2015. Des études supplémentaires doivent être menées dans l'Arctique.

Lacunes en matière de données	**Détails**
Procédés et usages industriels	Information sur les usages du B79P et du B84P dans l'industrie automobile. Connaissance générale des procédés et des usages pour une meilleure évaluation des rejets de phtalates à chaîne moyenne découlant d'activités industrielles.

9. Possibilités d'effets nocifs sur la santé humaine

9.1 Exposition

9.1.1 DIBP

Environnement et aliments

Les principales sources d'exposition sont l'air intérieur, la poussière et les aliments (voir l'annexe F-1). Les nourrissons allaités formaient la sous-population la plus exposée par les sources environnementales et les aliments, avec des doses journalières totales de 1,6 (tendance centrale) et 5,9 µg/kg/jour (limite supérieure).

Air ambiant, eau potable et sol

Aucune donnée canadienne sur la présence de DIBP dans l'air ambiant n'a été recensée. Cette substance a été détectée dans l'air un peu partout dans le monde (voir la Section 8.2.1; Rudel *et al.*, 2010; Xie *et al.*, 2007). L'étude de Rudel *et al.* (2010) a été reconnue comme l'étude pertinente pour caractériser l'exposition (échantillons prélevés en Amérique du Nord), et les concentrations médianes et maximales (3,6 ng/m^3, 18 ng/m^3) ont été utilisées pour estimer l'exposition potentielle au DIBP par l'air ambiant.

Peu de données faisant état de la présence de DIBP dans les eaux de surface ont été répertoriées. Les données canadiennes disponibles se limitaient aux concentrations dans les eaux usées en aval de sites industriels et ne sont donc pas utiles pour estimer l'exposition éventuelle découlant de la consommation d'eau. De plus, le DIBP a été détecté dans de l'eau de robinet et des eaux de surface en Chine (Shao *et al.*, 2013).

Aucune donnée canadienne concernant la présence de DIBP dans le sol n'a été trouvée. Cependant, cette substance a été détectée dans des terres agricoles, des sols arables et des sols en milieux urbains de Chine à des concentrations inférieures à 4 µg/g (Liu *et al.*, 2010; Zeng *et al.*, 2009; Zeng *et al.*, 2008b).

Vu le peu de données disponibles concernant la présence de DIBP dans le sol, l'exposition potentielle n'a pas été estimée.

Eau embouteillée

Étant donné que les phtalates sont des plastifiants pouvant être utilisés dans la fabrication d'emballages, ils pourraient être présents dans l'eau embouteillée. Au Canada, Cao (2008) a évalué la présence de phtalates dans l'eau embouteillée gazéifiée et non gazéifiée. Il a détecté du DIBP dans ses onze échantillons et l'a mesuré (intervalle : 0,133 à 0,481 µg/L). Du DIBP a aussi été détecté et mesuré dans des échantillons d'eau embouteillée prélevés ailleurs dans le monde (Fierens *et al.*,

2012a; Montuori *et al.*, 2008; Guo *et al.*, 2012; Cao, 2008; Keresztes *et al.*, 2013; Santana *et al.*, 2014; Shao *et al.*, 2013; Sun *et al.*, 2013).

En l'absence de données sur les concentrations de DIBP dans l'eau du robinet, les concentrations moyenne (0,225 µg/L) et maximale (0,353 µg/L) de DIBP mesurées dans l'eau embouteillée non gazéifiée ont été utilisées pour estimer la dose journalière résultant de la consommation d'eau potable dans la population générale (Cao, 2008). Les nourrissons non allaités âgés de 0 à 6 mois constituent la sous-population la plus exposée, et leur exposition a été estimée à 0,024 et 0,038 µg/kg/jour, respectivement, d'après les concentrations moyenne et maximale. L'hypothèse selon laquelle seule de l'eau embouteillée est consommée est jugée prudente.

Air intérieur et poussière

Les phtalates sont des composés semi-volatils et sont généralement présents dans l'environnement intérieur, probablement en raison de leur présence dans les produits en plastique (Weschler et Nazaroff, 2010; Fromme *et al.*, 2004; Bergh *et al.*, 2011ab; Rudel *et al.*, 2010; Bornehag *et al.*, 2005). Alors que les phtalates à longue chaîne s'ajoutent généralement à la poussière qui s'accumule sur les surfaces, les phtalates à courte chaîne et les phtalates à chaîne moyenne de faible masse moléculaire peuvent se répartir en plus grande proportion dans les phases gazeuse et particulaire de l'air intérieur (Weschler et Nazaroff, 2010; Fromme *et al.*, 2004; Bergh *et al.*, 2011ab). Le DIBP est considéré comme un phtalate à chaîne moyenne de faible masse moléculaire et affichait ces propriétés dans des échantillons appariés de poussières et d'air intérieur prélevés dans des résidences en Allemagne et en Suède (Fromme *et al.*, 2004; Bergh *et al.*, 2011a). Du DIBP a été détecté dans tous les échantillons analysés dans le cadre de ces études (Fromme *et al.*, 2004; Bergh *et al.*, 2011a). Les tableaux 9-1 et 9-2 répertorient d'autres études clés sur les concentrations dans la poussière et l'air intérieur.

Le DIBP peut être utilisé dans des adhésifs servant à la réparation de véhicules et en tant que plastifiants lors de la fabrication de diverses pièces automobiles (ECHA, c2007–2014b). Des phtalates ont été décelés dans l'air et la matière particulaire dans l'habitacle de voitures, et le DBP, le DEHP et le DEP ont été détectés; le DIBP ne l'a toutefois pas été (Geiss *et al.*, 2009). Aucun document indiquant que le DIBP est utilisé dans la fabrication de pièces automobiles ou d'automobiles au Canada n'a été trouvé (Environnement Canada, 2014).

Tableau 9-1. Concentrations de DIBP dans l'air intérieur

Endroit	Fréquence de détection	Concentration (µg/m^3)	Référence
États-Unis	100 % de 50 maisons	Médiane : 0,130 95e centile : 0,370 Intervalle : 0,017−1,7	Rudel *et al.*, 2010
Allemagne	100 % de 59 appartements	Médiane : 0,459 Moyenne : 0,697	Fromme *et al.*, 2004

		95e centile : 1,466 Maximum : 5,887	
Allemagne	100 % de 74 écoles maternelles	Médiane : 0,505 Moyenne : 0,610 95e centile : 1,522 Maximum : 2,659	Fromme *et al.*, 2004
Suède	100 % de 10 maisons	Médiane : 0,270 Moyenne : 0,296 Intervalle : 0,140−0,560	Bergh *et al.*, 2011a
Suède	100 % de 10 garderies	Médiane : 0,190 Moyenne : 0,239 Intervalle : 0,046−0,810	Bergh *et al.*, 2011a
Suède	100 % de 10 lieux de travail	Médiane : 0,230 Moyenne : 0,310 Intervalle : 0,110−0,950	Bergh *et al.*, 2011a
Suède	Données non fournies (169 appartements)	Médiane : 0,230 Moyenne : 0,430 Non détecté (ND)[a]−11,0	Bergh *et al.*, 2011b

[a] Non détecté sous la limite de détection de la méthode (0,058 µg/m^3).

Tableau 9-2. Concentrations de DIBP dans la poussière

Endroit	Fréquence de détection	Concentration (µg/g)	Référence
Canada	98 % de 126 maisons	Médiane : 5,17 Intervalle : ND−69 95e centile : 16,2	Kubwabo *et al.*, 2013
Canada	100 % de 56 maisons	Médiane : 4,2 Moyenne : 5,8 Intervalle : 0,8−17	Zhu *et al.*, 2007
États-Unis	100 % de 33 maisons	Médiane : 3,80 Intervalle : 0,7−34,3	Guo et Kannan, 2011
Allemagne	100 % de 30 appartements	Médiane : 37,5 Moyenne : 54,6 95e centile : 144,4 Maximum : 161,3	Fromme *et al.*, 2004
Chine	100 % de 75 maisons	Médiane : 17,20 Intervalle : 2,6−299	Guo et Kannan, 2011
Danemark	85 % de 497 maisons	Médiane : 16,6 Moyenne : 27,0	Langer *et al.*, 2010
Danemark	95 % de 497 maisons	Médiane : 18,1 Moyenne : 23,0	Langer *et al.*, 2010
Suède	100 % de 10 maisons	Médiane : 4 Moyenne : 6 Intervalle : limite de quantification (LQ)[a]−18	Bergh *et al.*, 2011a
Suède	100 % de	Médiane : 3	Bergh *et al.*,

	10 maisons	Moyenne : 9,1 Intervalle : LQ[a]−32	2011a
Suède	100 % de 10 maisons	Médiane : 37 Moyenne : 43 Intervalle : LQ[a]−106	Bergh *et al.*, 2011a

[a] Détecté, mais à des concentrations inférieures à la limite de quantification.

Étant donné qu'aucune enquête canadienne sur l'air ambiant n'a été répertoriée, les concentrations médiane (0,130 µg/m^3) et maximale (1,7 µg/m^3) tirées d'une étude réalisée aux États-Unis (Rudel *et al.*, 2010) ont été utilisées pour estimer la dose journalière de DIBP provenant de l'air intérieur dans la population générale. Bien que ces concentrations soient à peu près cinq fois moindres que celles mesurées en Allemagne (Fromme *et al.*, 2004), des études suédoises réalisées plus récemment font état de concentrations comparables (Bergh *et al.*, 2011ab).

L'étude canadienne (Kubwabo *et al.*, 2013) a été considérée comme la principale étude à utiliser pour caractériser l'exposition, et les concentrations médiane (5,17 µg/g) et au 95e centile (16,2 µg/g) ont servi à estimer la dose journalière de DIBP provenant de la poussière dans la population générale du Canada.

Les doses estimées de DIBP provenant de l'air et de la poussière s'élevaient à 1,6 (tendance centrale) et 5,9 µg/kg/jour (limite supérieure) chez les nourrissons de 0 à 6 mois (le groupe le plus exposé) (voir le tableau F-1a de l'annexe F-1).

Aliments, boissons et préparations pour nourrissons

Certains phtalates peuvent être présents dans les aliments et les boissons en raison de leur possible usage dans des tubes et des gants en PVC, des pellicules utilisées pour emballer les aliments, des joints d'étanchéité en PVC pour les bocaux en verre, des encres d'impression utilisées sur les emballages d'aliments, etc. (Fasano *et al.*, 2012). Par conséquent, ils ont été détectés dans divers articles d'emballage et de manutention des aliments et se sont révélés capables de migrer dans les aliments et les boissons (Alin et Hakkarainen , 2011; Barros *et al.*, 2010; Bradley *et al.*, 2007; Gartner *et al.*, 2009; Page et Lacroix, 1992; Fierens *et al.*, 2012; Petersen *et al.*, 2010; Xu *et al.*, 2010; Xue *et al.*, 2010).

Au Canada, les phtalates ont fait l'objet d'une surveillance dans une étude ciblée sur le beurre et la margarine, y compris leur emballage, dans le cadre de l'*Étude canadienne sur l'alimentation totale* de Santé Canada (Page et Lacroix, 1992; Page et Lacroix, 1995). Aucune trace de DIBP n'a été détectée dans les échantillons analysés (Page et Lacroix, 1992 : limite de détection (LD) = 1 000 ppb; Page et Lacroix, 1995 : LD = 50-500 ppb). Une étude des phtalates réalisée récemment sur la viande, le poisson et

le fromage, ainsi que leurs pellicules d'emballage, n'a permis de détecter du DIBP dans aucun échantillon (Cao *et al.*, 2014 : LD = 110 ppb)[4].

Les phtalates ont fait l'objet d'une surveillance au cours d'enquêtes sur l'alimentation totale et d'études alimentaires effectuées en double au Royaume-Uni, en Belgique, aux États-Unis, en Allemagne, en Chine et à Taïwan. Du DIBP a été détecté dans toutes ces enquêtes et études. Plus précisément, du DIBP a été détecté dans 75 % des 400 échantillons d'aliments en Belgique (limite de quantification (LQ) : 0,03–15 ppb), 55 % de 65 échantillons d'aliments aux États-Unis (LD : 0,2 ppb), 45 % d'un total de 20 groupes alimentaires visés par une étude sur l'alimentation totale au Royaume-Uni (LD : 11,1–37,0 ppb), 61 % de 350 échantillons d'aliments en double (LD : 10 ppb) et 100 % de 171 échantillons d'aliments en double en Allemagne (LD : 0,2 ppb), > 60 % de 70 échantillons d'aliments en Chine (LQ : 2 ppb), et une proportion importante (fréquence de détection non précisée) de 1 200 échantillons d'aliments à Taïwan (LD : 25–50 ppb) (Bradley *et al.*, 2013ab; Fierens *et al.*, 2012a; Schecter *et al.*, 2013; Fromme *et al.*, 2007; Fromme *et al.*, 2013; Guo *et al.*, 2012; Chang *et al.*, 2014).

Les données recueillies dans le cadre de l'enquête sur l'alimentation totale aux États-Unis (Schecter *et al.*, 2013) ont été jugées représentatives des concentrations observables dans les aliments canadiens (selon la proximité et les types d'aliments évalués). Elles ont donc été utilisées pour estimer la dose journalière de DIBP dans la population canadienne. De plus, l'enquête sur l'alimentation totale au Royaume-Uni (Bradley *et al.*, 2013b) a aussi été utilisée pour combler les lacunes en matière de données[5].

Des doses alimentaires probabilistes de DIBP ont été calculées; la méthode de calcul est présentée à l'annexe F-2, et les résultats figurent au tableau F-1a.

D'après les concentrations médianes dans les aliments, parmi les nourrissons et les enfants, c'est le groupe des 1 à 3 ans qui serait le plus fortement exposé, la dose par voie alimentaire estimée étant de 0,024 µg/kg/jour. Chez les adultes, les doses par voie alimentaire les plus élevées ont été observées chez les femmes de 19 à 30 ans, soit

---

[4] Paige et Lacroix (1995), tout comme Cao *et al.* (2014), ont eu recours à des échantillons relativement plus petits que ceux utilisés dans les autres études internationales examinées. De plus, comme l'étude de Paige et Lacroix (1995) reposait sur des échantillons analysés pour l'étude sur l'alimentation totale de 1989, elle n'est pas jugée représentative de l'état actuel des connaissances au sujet de la présence de phtalates dans les aliments. Enfin, Cao *et al.* (2014) ayant ciblé les aliments qui étaient les plus susceptibles de contenir des plastifiants, les données de l'enquête sur l'alimentation totale concernant ces mêmes phtalates sont considérées comme des données plus représentatives et non biaisées concernant la présence des phtalates pour l'évaluation de l'exposition par voie alimentaire. Par conséquent, les études de Paige et Lacroix (1995) et de Cao *et al.* (2014) n'ont pas été utilisées pour estimer l'exposition.

[5] Les concentrations de DIBP mesurées dans différents types d'aliments dans l'étude de Bradley *et al.* (2013b), mais pas dans celle de Schecter *et al.* (2013), ont été utilisées pour l'analyse de l'exposition.

0,0042 µg/kg/jour. Pour les nourrissons de moins de 6 mois, la dose par voie alimentaire au 90e centile[6] a été estimée à 0,12 µg/kg/jour (dose au 90e centile la plus élevée pour toutes les populations)[7]. Chez les enfants de 1 à 3 ans, les types d'aliments responsables de l'exposition au DIBP sont la crème, les craquelins et les céréales prêtes à consommer. Chez les adultes, les types d'aliments responsables de l'exposition au DIBP sont la crème, le porc et les céréales prêtes à consommer.

Lait maternel

Le DIBP est métabolisé en MIBP (monoester) dans les intestins, avant son absorption, bien que la substance d'origine puisse également être absorbée (Koch *et al.*, 2012). Ainsi, tant le DIBP que le MIBP peuvent être détectés dans le lait maternel.
Santé Canada a récemment analysé des échantillons de lait maternel dans le cadre de l'Étude mère-enfant sur les composés chimiques de l'environnement (étude MIREC). Du DIBP a été détecté dans 27 échantillons sur 305 (fréquence de détection (FD) : 9 %, moyenne : 33 ng/g, intervalle : < limite de détection de la méthode (LDM) –85,4 ng/g) (communication personnelle adressée par la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau de l'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada, novembre 2014). Cependant, ces données n'ont pas été utilisées pour mesurer les doses absorbées, car on croit que la majeure partie du DIBP est rapidement métabolisée en MIBP. Ainsi, le MIBP devrait être détecté plus fréquemment et en plus grandes quantités dans le lait maternel que le DIBP (Koch *et al.*, 2012).

Calafat *et al.* (2004) n'ont détecté du MIBP dans aucun échantillon (n = 3 échantillons combinés) prélevé aux États-Unis, alors que Hogberg *et al.* (2008) ont détecté du MIBP dans 2 échantillons sur 42 (0,5 et 2,1 µg/L) prélevés en Suède. En Italie, du MIBP a été détecté dans les 62 échantillons analysés à des concentrations variant de 8,4 à 57,2 µg/L (Latini *et al.*, 2009). Lors de la plus récente enquête sur le lait maternel, du MIBP a été détecté dans l'ensemble des 74 échantillons prélevés en Allemagne (moyenne : 13,8 µg/L, médiane : 11,8 µg/L, intervalle : 4,4-43,8 µg/L, 95e centile : 27,9 µg/L) (Fromme *et al.*, 2011).

Le composé d'origine (DIBP) n'a été détecté dans aucun des 10 échantillons analysés en Suède (Hogberg *et al.*, 2008), mais a été détecté dans 82 % des 78 échantillons (moyenne : 1,5 ng/g, médiane : 1,2 ng/g, intervalle : ND–5,3 ng/g) prélevés en Allemagne (Fromme *et al.*, 2011).

Les résultats de la plus récente enquête publiée en Allemagne ont été utilisés pour estimer l'exposition par le lait maternel (Fromme *et al.*, 2011). Étant donné que les concentrations de MIBP détectées étaient plus élevées que celles de DIBP

[6] Le 90e est utilisé, car le 95e centile n'a pas été généré.
[7] Le coefficient de variation associé aux estimations de la dose médiane n'était pas assez bas pour permettre la déclaration de la dose.

(conformément aux connaissances actuelles), elles ont été utilisées pour caractériser l'exposition (après ajustement pour tenir compte de la masse moléculaire [MM] : MM du composé d'origine/MM du métabolite = 1,252). Les concentrations moyenne et maximale ont été utilisées pour déterminer les doses dans la population générale, lesquelles ont été estimées à 1,5 et 5,4 µg/kg/jour (voir le tableau F-1a de l'annexe F) chez les nourrissons allaités.

Produits de consommation

Articles manufacturés, articles pour enfants, jouets pour enfants, tissus

Le DIBP peut également être présent dans une vaste gamme d'articles manufacturés, notamment des sandales en plastique, des ballons d'équilibre, des meubles et des articles décoratifs (Danish EPA, 2011; Danish EPA, 2010ab). Au Canada, la présence de DIBP a été détectée dans des jouets et du matériel d'exercice (p. ex. tapis de yoga, ballons d'équilibre) (Environnement Canada, 2014).

Du DIBP a aussi été décelé dans des articles en cuir, des tissus et des vêtements (ECHA, c2007–2014b). Par exemple, des concentrations inférieures à 0,002 % (Danish EPA, 2010a) ont été détectées dans six échantillons de t-shirts sur dix. À l'échelle mondiale, la présence d'autres phtalates (DCHP, B79P, B84P) dans des enduits pour les tissus et les étoffes a également été signalée (voir le tableau 5-2); cependant, aucune source indiquant ce type d'usage du DIBP au Canada n'a été trouvée. Cependant, du DIBP a été détecté à l'occasion (voir le tableau 9-5) dans des articles pour enfants tels que des bavoirs, des sacs de transport, des pantoufles et des ballons (Santé Canada, 2007b, 2014). Les concentrations dans ces produits variaient de 0,003 à 61,7 %.

La population générale pourrait être exposée au DIBP par contact cutané et, dans le cas des jeunes enfants, par le mordillement de ces articles, par exemple les jouets.

Exposition cutanée

L'exposition cutanée aux phtalates par contact avec des produits comme des jouets, des ballons d'équilibre et des sandales a été évaluée dans d'autres pays (Danish EPA, 2011; Danish EPA, 2010ab; NICNAS, 2011). En ce qui concerne spécifiquement le DIBP, la dose interne estimée à la suite d'un contact cutané avec ces articles[8] allait de 0,58 à 4,92 µg/kg/jour pour les enfants et de 1,0 à 3,6 µg/kg/jour pour les adultes (Danish EPA, 2011; Danish EPA, 2010ab). L'EPA du Danemark a également estimé l'exposition cutanée au DIBP résultant du contact de la peau avec des sacs d'écoliers,

[8] Sandales et ballons d'équilibre.

des sacs à jouets, des étuis à crayons et des gommes à effacer (intervalle de 0,01 à 32,54 µg/kg/jour; Danish EPA, 2007)[9].

Une estimation prudente de l'exposition au DIBP par contact cutané avec les différents articles manufacturés susmentionnés a été réalisée. Deux scénarios représentatifs ont été créés pour modéliser l'exposition des nourrissons résultant d'un contact avec différents articles en plastique (PVC, polyuréthane, polyester, etc.) : un contact avec 25 % de la surface corporelle 1 heure par jour (ce qui équivaut à plusieurs changements de couches par jour sur une table à langer), et un contact avec 50 % de la surface corporelle 4 heures par jour (ce qui équivaut au fait de tenir un article en plastique, d'être changé de couche plusieurs fois par jour sur une table à langer en plastique et de jouer sur un tapis en plastique).

Par ailleurs, deux scénarios représentatifs ont aussi été établis pour modéliser l'exposition des adultes à la suite d'un contact avec différents articles en plastique : un contact avec 16 % de la surface corporelle 3 heures par jour (ce qui équivaut à être assis sur un divan ou à porter des gants en plastique), et un contact avec 50 % de la surface corporelle 3 heures par jour (ce qui équivaut à plusieurs contacts quotidiens avec des articles en plastique, notamment en portant des gants, en tenant un volant en plastique, en étant assis sur un divan et en portant des vêtements en plastique).

Le tableau 9-3 indique les taux de migration du DIBP dans une solution simulant la sueur.

Tableau 9-3. Taux de migration du DIBP dans une solution simulant la sueur à partir de plusieurs articles

Méthode	Type d'articles	% du contenu	Migration (µg/cm^2)	Référence
In vitro, statique[a]	Sandales	ND–21	ND–7,9	Danish EPA, 2010a
In vitro, statique[b]	Ballon d'équilibre	35	5,8	Danish EPA, 2010b
In vitro, statique[c]	Gommes à effacer, étuis à crayon	NP	0,0010–0,11	Danish EPA, 2007
In vitro, statique[c]	Sacs d'écoliers, sacs à jouets	NP	0,00028–3,0	Danish EPA, 2007

[9] Cette évaluation était fondée sur l'hypothèse d'une absorption cutanée de 100 %. Cependant, cette proportion a été réduite à 10 % dans une étude postérieure portant sur divers articles pour enfants (Danish EPA, 2010ab; Danish EPA, 2011).

Abréviations : ND = Non détecté; NP = Non précisé
[a] Durée de 16 heures.
[b] Durée de 1 heure.
[c] Durée de 4 heures.

Un taux de migration moyen de 2,5 µg/cm^2/h a été établi d'après ces études. Il convient de noter que les taux de migration n'ont pas été corrigés pour tenir compte de la durée de l'expérience (si l'on tient pour acquis que tous les plastifiants sont libérés dans la première heure; par exemple, 7,9 µg/cm^2/h constitue une moyenne, le résultat n'est pas 7,9 µg/cm^2/16 h), car l'examen des données sur les taux de migration révèle que la plupart des phtalates migrent durant la première à la troisième heure. Par conséquent, le fait de diviser le taux de migration par 16 heures reviendrait à sous-estimer l'exposition. Pour plus de prudence, ce scénario ne prévoit aucune période de latence sur la peau, et ne tient pas compte de l'épuisement du plastifiant.

Le tableau 9-4 présente des estimations de l'exposition des adultes et des enfants à la suite d'un contact cutané avec des articles en plastique.

Tableau 9-4. Estimation de l'exposition quotidienne au DIBP des nourrissons (0-18 mois) et des adultes à la suite d'un contact cutané avec des articles en plastique selon deux scénarios.

Taux de migration (µg/cm^2/h)	Exposition des nourrissons (µg/kg/jour)[a]	Exposition des adultes (µg/kg/jour)[a]
2,5	30,7 (SC[b] = 922 cm^2; T[c] = 1 h) 245,3 (SC = 1 840 cm^2; T = 4 h)	30,8 (SC = 2 912 cm^2; T = 3 h) 96,3 (SC = 9 100 cm^2; T = 3 h)

[a] Selon l'algorithme suivant : Exposition quotidienne = (TM x SC x T x AC)/p.c.
Où :
[b] SC = surface de contact
[c] T = temps de contact
AC = absorption cutanée de 10 %. Voir l'annexe H pour en savoir davantage sur l'approche employée pour caractériser l'absorption cutanée des phtalates à chaîne moyenne.
p.c. = poids corporel (7,5 kg pour les nourrissons et 70,9 kg pour les adultes); les mêmes paramètres (temps de contact, surface de contact) sont utilisés pour les enfants de 6 à 18 mois, mais leur poids corporel est > 7,5 kg.

Ces estimations de l'exposition sont plus élevées que celles de l'exposition systémique après un contact cutané qui ont été établies par l'EPA danoise (2011) et d'autres et sont bien plus élevées que celles issues des études de biosurveillance (tableaux 9-12 à 9-15). De plus, elles comportent une grande part d'incertitude, qui est largement associée à des facteurs comme le temps ou la surface de contact.

Exposition par voie orale

Du DIBP a aussi été détecté dans des articles pour enfants et des jouets. Les résultats sont résumés au tableau 9-5.

Tableau 9-5. Pourcentage du contenu en DIBP d'articles pour enfants et de jouets

Endroit	Fréquence de détection	% du contenu	Référence
Canada	6 échantillons sur 117	0,003–61,7	Santé Canada, 2014
Canada	8 échantillons sur 101	Moyenne : 4,5 Intervalle : 0,05–13,9	Santé Canada, 2007b
Canada	0 échantillon sur 6	ND	Stringer *et al.*, 2000
Divers pays (y compris le Canada)	1,6 % de 72 jouets	Intervalle : ND–0,45	Stringer *et al.*, 2000
Europe	9 échantillons sur 252	Moyenne : 22 Intervalle : 0,4–35	Biedermann-Brem *et al.*, 2008
Liban	1 échantillon sur 21	Intervalle : 0–0,9	Korfali *et al.*, 2013

Des poupées, des figurines, des blocs de construction, des voitures, des pâtes à modeler, des jouets pour le bain et des bavoirs comptaient parmi les différents types de jouets et de produits analysés (Santé Canada, 2007b; Stringer *et al.*, 2000; Biedermann-Brem *et al.*, 2008; et Korfali *et al.*, 2013).

La migration des phtalates (DINP, DEHP, DBP, etc.) à partir de jouets et d'articles pour enfants dans une solution simulant la salive a été évaluée dans plusieurs pays (Danish EPA, 2010a; RIVM, 1998; RIVM, 2001; NICNAS, 2010; Danish EPA, 2011). La migration du DIBP dans la salive a été évaluée dans une étude (réalisée avec un ballon d'équilibre), alors que celle du DBP[10] a fait l'objet de nombreuses études[11] (Danish EPA, 2010a; RIVM, 2001; Niino *et al.*, 2001, 2003).

Les taux de migration du DIBP et du DBP figurant au tableau 9-6 ont été organisés selon le pourcentage du contenu et l'ampleur de la migration. Les données révèlent l'existence d'une relation linéaire entre les taux de migration du DBP et la concentration en pourcentage, et les taux de migration in vivo sont environ dix fois moins élevés. Cependant, le DBP est métabolisé dans la salive, puisque la concentration du monoester, le MBP, atteignait 87 % après 60 minutes (Niino *et al.*, 2001, 2003). Par conséquent, les taux de migration in vivo du DBP peuvent être sous-estimés s'ils sont calculés seulement en fonction de la présence du DBP dans la salive.

[10] Phtalate similaire au DIBP au chapitre de la structure, de la masse moléculaire et de la solubilité : DBP, numéro CAS 84-74-2, MM : 278,34 g/mol, log K_{oe} : 4,46, hydrosolubilité : 11,4 mg/L.
[11] Exemples de jouets en PVC échantillonnés : ballons, poupées, tabliers, anneaux de dentition.

Tableau 9-6 : Taux de migration dans la salive in vivo et in vitro à partir de jouets et d'articles pour enfants

Méthode[a,b]	Taux de migration (µg/cm^2)	% du contenu	Référence
In vitro			
Statique (DIBP)	3,7	35,40	Danish EPA, 2010a
Dynamique (DBP)	1,38–5,04	1,56–3,46	RIVM, 2001
Dynamique (DBP)	12,78	7,11	RIVM, 2001
Dynamique (DBP)	33,9	10	Niino *et al.*, 2001
Dynamique (DBP)	17,2–58	10–13,50	Niino *et al.*, 2003
Dynamique (DBP)	79,2	22	Niino *et al.*, 2003
Dynamique (DBP)	69,9–82,62	32,71–36,30	RIVM, 2001
Dynamique (DBP)	144,8	47,10	Niino *et al.*, 2003
In vivo			
Mastication/succion (DBP)	1,2	10	Niino *et al.*, 2001
Mastication/succion (DBP)	11,7	10	Niino *et al.*, 2003

[a] Les méthodes in vitro employées ont consisté à immerger plusieurs objets en PVC (p. ex. jouets, ballons, poupées, tabliers, anneaux de dentition) dans une solution simulant la salive dans des conditions statiques ou dynamiques (en agitant le contenant pour imiter la mastication ou la succion).
[b] Tous les essais ont duré 60 minutes, sauf ceux réalisés par Niino *et al.* (2003), qui ont évalué la migration in vitro durant 15 minutes.

La durée du mordillement, la surface de contact et la fréquence de mordillement ont été évaluées et résumées dans de nombreuses publications (Babich *et al.*, 2004; USEPA, 2011; Greene, 2002; Juberg *et al.*, 2001; Xue *et al.*, 2010). L'ECHA a évalué ces paramètres pour les phtalates dans une récente évaluation des risques associés au DINP et au DIDP et a utilisé des durées quotidiennes de mordillement de jouets et d'articles pour enfants de 0,5 à 2 heures par jour pour le scénario habituel et le pire scénario, respectivement. Une surface de mordillement de 10 cm^2 a été utilisée (ECHA, 2013a).

L'exposition au DIBP découlant du mordillement de jouets et d'articles pour enfants a été estimée sous la forme d'intervalles de valeurs établis sur la base des taux de migration in vitro du DIBP et du DBP.[12] Les estimations pour les nourrissons âgés de 0 à 18 mois ont varié de 2,47 à 251,0 µg/kg/jour (voir le tableau 9-7).

[12] Les études in vivo sur la migration n'ont pas été prises en considération, car elles pourraient sous-estimer la migration du DBP à partir du produit (voir ci-dessus).

Tableau 9-7. Estimations de l'exposition quotidienne attribuable au mordillement de jouets et d'articles pour enfants

Pourcentage de contenu, substance, et type d'articles utilisés dans l'étude sur les taux de migration	Taux de migration (µg/cm^2)	Exposition µg/kg/jour (temps du mordillement : 0,5 h/jour)[a,b,c]	Exposition µg/kg/jour (temps du mordillement : 2 h/jour)[a,b,c]
35.4 (DIBP, ballon d'équilibre)	3,70[d]	2,47	9,87
De 1 à 10 (DBP, ballons, mains jaunes, pieds rouges)	5,31[e]	3,54	14,2
De 10 à 15 (DBP, ballons)	36,0[f]	24,0	95,9
> 20 (DBP, ballons, jouet manufacturé)	94,1[f]	62,8	251,0

[a] Une surface de mordillement de 10 cm^2 a été utilisée pour estimer l'exposition.
[b] Algorithme : Exposition (par jour) = (TM x SC x T)/p.c.
[c] Un poids corporel de 7,5 kg a été utilisé pour les nourrissons de 0 à 6 mois; les mêmes taux de migration et le même temps de mordillement ont été utilisés pour les nourrissons de 6 mois à 18 mois, mais comme le poids corporel est inférieur (> 7,5 kg), les doses sont moindres et ne sont donc pas présentées (< 251,0 µg/kg/jour).
[d] Danish EPA, 2010a
[e] RIVM, 2001; Niino *et al.*, 2001, 2003
[f] Niino *et al.*, 2003

Cosmétiques et produits de soins personnels

D'après les déclarations soumises à Santé Canada conformément au *Règlement sur les cosmétiques*, le DIBP ne devrait pas être présent dans les cosmétiques personnels au Canada (courriel adressé en septembre 2014 par la Direction de la sécurité des produits de consommation [DSPC] de Santé Canada au Bureau de l'évaluation des risques des substances existantes [BERSE] de Santé Canada). Du DIBP a été détecté dans divers types de cosmétiques et de produits de soins personnels[13] (Koniecki *et al.*, 2011; Guo et Kannan, 2013a,b; Liang *et al.*, 2013). Cette présence pourrait être attribuable à la migration depuis l'emballage. Le tableau 9-8 présente un résumé des concentrations de DIBP mesurées dans des cosmétiques et des produits de soins personnels dans le cadre de récentes études.

[13] Aux fins du présent document, un produit de soins personnels est défini comme une substance ou un mélange de substances, dans un produit, que le grand public reconnaît généralement comme étant destiné à la toilette ou à l'hygiène quotidienne. Selon leur composition et la façon dont ils sont mis en marché, les produits de soins personnels peuvent appartenir à l'une des trois catégories suivantes selon la réglementation canadienne : les cosmétiques, les drogues ou les produits de santé naturels.

Tableau 9-8. Concentrations de DIBP dans des cosmétiques et des produits de soins personnels

Fréquence de détection et types de produits[a]	Concentration (µg/g)	Référence (pays)
5 % de 85 parfums, produits capillaires et désodorisants	ND–4,5	Koniecki *et al.*, 2011 (Canada)
7 % de 69 vernis à ongles, lotions et produits nettoyants pour la peau	ND–4,1	Koniecki *et al.*, 2011 (Canada)
0 % de 98 produits pour bébés	ND	Koniecki *et al.*, 2011 (Canada)
27 % de 41 produits à rincer	ND–0,39	Guo et Kannan, 2013a (États-Unis)
23 % de 109 produits à ne pas enlever	ND–58,9	Guo et Kannan, 2013a (États-Unis)
10% de 20 produits pour bébés	ND–0,09	Guo et Kannan, 2013a (États-Unis)
17 % des crèmes pour le visage ou des lotions pour le corps ou les mains	ND–3,4	Guo et Kannan, 2013b (Chine)
15 % des shampoings et des produits nettoyants pour le visage ou le corps	ND–1,3	Guo et Kannan, 2013b (Chine)

[a] Les limites de détection sont les suivantes : Guo *et al*. (2013) et Guo et Kannan (2013) font état de limites de détection de 0,1 µg/g et de 0,01 µg/, respectivement, alors que Koniecki *et al.* (2011) indiquent une limite de détection de 0,1 µg/g.

Étant donné que les deux études nord-américaines font état de faibles fréquences de détection (5 à 7 % au Canada, 10 à 27 % aux États-Unis) et que la majorité des concentrations se trouvent au bas de l'intervalle du nombre de parties par million dans les trois études, l'exposition par les produits de soins personnels et les cosmétiques pourrait se révéler négligeable.

Le tableau 9-9 présente des estimations de l'exposition cutanée attribuable aux cosmétiques associées à l'exposition la plus élevée. Les produits présentés ont été choisis parce qu'ils demeurent sur la peau, qu'ils sont fréquemment utilisés et qu'ils renferment les plus fortes concentrations de DIBP.

Tableau 9-9. Estimations de l'exposition cutanée attribuable à l'usage de cosmétiques

Type de produit	Concentration (µg/g)	Dose (µg/kg/jour)
Cutanée[a]		
Lotion pour le corps (adultes)	Médiane : ND; max. : 4,1[b]	Médiane : n.d*; max. : 0,028
Crème pour le visage (adultes)	Moyenne : 0,3; max. : 3,4[c]	Moyenne : < 0,001; max. : 0,010
Désodorisant	Moyenne : ND; max. : 4,5[a]	Moyenne : n.d..; max. : 0,0050
Vernis à ongles	Moyenne : 11; max. : 58,9[d]	Moyenne : < 0,001; max. : 0,0018

[a] Un facteur d'absorption cutanée de 10 % a été appliqué. Voir l'annexe H pour en savoir davantage sur l'approche employée pour caractériser l'absorption cutanée des phtalates à chaîne moyenne.
[b] Koniecki *et al.*, 2011
[c] Guo *et al.*, 2013
[d] Guo et Kannan, 2013
* n.d. = non disponible

L'estimation de l'exposition cutanée au DIBP la plus élevée par les cosmétiques découle de l'utilisation de lotions pour le corps, qui entraîne une exposition systémique estimée de 0,028 µg/kg/jour d'après les concentrations maximales de Koniecki *et al.* (2011). En ce qui concerne la voie orale, l'exposition au DIBP en raison de sa présence dans des rouges à lèvres a été estimée à < 1 ng/kg/jour.

Parmi les produits pour bébés, Guo et Kannan (2013) ont évalué des shampoings, des lotions, des huiles, des poudres pour bébés, des écrans solaires et des crèmes contre l'érythème fessier. Du DIBP était présent seulement dans deux échantillons de shampoings sur quatre (moyenne : 0,03 µg/g, max. : 0,09 µg/g). De plus, Koniecki *et al.* (2011) n'ont pas détecté de DIBP dans 98 produits pour bébés (lotions, huiles, crèmes contre l'érythème fessier et shampoings). En se fondant sur les concentrations moyenne et maximale de Guo *et al.* (2013), l'exposition a été estimée à < 0,001 µg/kg/jour (utilisation de shampoing pour bébés) chez les nourrissons de 0 à 6 mois.

Koniecki *et al.* (2011) n'ont pas produit d'estimations concernant le DIBP, car les concentrations étaient inférieures à 10 µg/g. Pour leur part, Guo *et al.* (2013) ont établi des estimations agrégées de l'exposition cutanée prolongée de 0,0005 et de 0,004 µg/kg/jour à l'aide des concentrations moyenne et maximale, respectivement. Ces estimations d'exposition agrégées correspondent généralement aux estimations présentées ci-dessus.

Biosurveillance

Dans le corps, le DIBP devrait principalement être métabolisé en MIBP, le seul monoester (Koch *et al.*, 2012). La fraction d'excrétion urinaire (FEU) d'une substance est définie comme le rapport molaire de la quantité de métabolites excrétée dans l'urine (après 24 heures) sur la quantité totale du composé d'origine ingéré. Le tableau 9-10

ci-dessous présente la fraction d'excrétion urinaire du MIBP et du métabolite secondaire, le 2OH-MIBP.

Tableau 9-10. Principale fraction d'excrétion urinaire (FEU) des métabolites primaire et secondaire du DIBP

Métabolite	Masse moléculaire	FEU	Référence
Phtalate de mono-isobutyle (MiBP)	222	0,71	Koch et Calafat, 2009; Koch *et al.*, 2012
2OH-MiBP	239	0,20	Koch *et al.*, 2012

Le MIBP a fait l'objet d'une surveillance dans le cadre du cycle 2 (2009–2011) de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) et a été détecté dans tous les échantillons analysés (Santé Canada, 2011, 2013). Le MIBP et le 2OH-MIBP ont eux aussi fait l'objet d'une surveillance par Santé Canada dans le cadre de deux études de cohortes : l'Étude concernant l'utilisation de plastiques et de produits de soins personnels durant la grossesse (étude P4) (n = 31 femmes, 542 échantillons ponctuels d'urine; les participantes ont fourni plusieurs échantillons d'urine durant deux visites), et l'Étude mère-enfant sur les composés chimiques de l'environnement (étude MIREC) (MIREC-CD Plus, 194 enfants âgés de 2 ou 3 ans, un échantillon d'urine ponctuel par participant). Ces deux métabolites ont été détectés dans tous les échantillons des deux études (communication personnelle adressée par la Direction des sciences de la santé environnementale et de la radioprotection [DSSEP] au Bureau de l'évaluation des risques des substances existantes [BERSE] de Santé Canada, octobre 2013, 2014).

Enfin, aux États-Unis, l'enquête NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) a aussi évalué la présence de MIBP dans l'urine de 1999 à 2012, et la fréquence de détection était élevée (CDC, 2014).

À l'aide des ensembles de données de l'ECMS, de l'étude P4 et de l'étude MIREC-CD Plus, des estimations de la dose ont été établies par dosimétrie inverse. Les concentrations de métabolites ont été ajustées pour tenir compte de la dilution de l'urine à l'aide de la méthode de correction en fonction du taux de créatinine, méthode couramment utilisée dans les études de biosurveillance des phtalates (Fromme, 2007; Christensen *et al.*, 2014a; US CPSC CHAP, 2014; Frederiksen *et al.*, 2014). Les taux d'excrétion quotidienne de la créatinine ont été estimés au moyen de l'équation de Mage. Les tableaux 9-12 à 9-15 ci-dessous indiquent les doses établies par biosurveillance (voir l'annexe G pour en savoir davantage sur la méthodologie).

Tableau 9-11. Métabolites utilisés pour calculer les doses dans l'ECMS et l'étude P4

Étude utilisée pour l'analyse des doses	Métabolite	FEU totale
ECMS[a]	MIBP	0,71
P4[a], MIREC-CD+[b]	MIBP + 2OH-MIBP	0,92

[a] En cas de non-détection, la demie de la limite de détection a été utilisée pour calculer la dose.
[b] La lecture optique a été utilisée pour les valeurs sous la limite de détection.

Tableau 9-12. Doses établies par biosurveillance (µg/kg/jour) chez les enfants de 3 à 5 ans (garçons et filles) selon l'ECMS

Âge	n	Moyenne arithmétique	50e	75e	95e
3–5	514	1,5	1	1,7	3,7

Tableau 9-13. Doses établies par biosurveillance (µg/kg/jour) chez les hommes selon l'ECMS

Âge	n	Moyenne arithmétique	50e	75e	95e
6–11	260	1,5[a]	0,76[a]	1,5[a]	5,3[a]
12–19	255	0,67	0,53	0,84	1,4
20–49	289	0,56	0,42	0,6	1,6
50–79	211	0,44	0,3	0,45[a]	1,1[a]

[a] Variation cumulative allant de 16,6 à 33,3 %.

Tableau 9-14. Doses établies par biosurveillance (µg/kg/jour) chez les femmes selon l'ECMS

Âge	n	Moyenne arithmétique	50e	75e	95e
6–11	253	1,1	0,75	1,2	2,6
12–19	251	0,90[a]	0,44	0,72	b
20–49	286	0,56	0,46	0,66	1,4[a]
50–79	215	0,39	0,33	0,50	0,85

[a] Variation cumulative allant de 16,6 à 33,3 %.
[b] Variation cumulative > 33,3 %; les données sont trop peu fiables pour être présentées.

Tableau 9-15. Doses journalières chez les femmes enceintes de l'étude P4 et chez les enfants (données préliminaires) de l'étude MIREC-CD Plus (µg/kg/jour)

Groupe d'âge (années)	n	Moyenne arithmétique[a]	50e	75e	95e
2–3	198	1,1	0,85	1,4	2,9
19 et +	31[a]	0,55	0,36	0,54	1,2

[a] n = 31 femmes, 542 échantillons ponctuels d'urine; les femmes ont fourni plusieurs échantillons d'urine durant deux visites.

Le groupe le plus exposé (toutes les sources, ECMS) est celui des garçons de 6 à 11 ans, avec une dose médiane et une dose au 95e centile de 0,76 et 5,3 µg/kg/jour, respectivement. Chez les groupes plus âgés, le groupe le plus exposé (toutes les sources, ECMS) est celui des garçons de 12 à 19 ans, avec une dose médiane et une dose au 95e centile de 0,53 et 1,4 µg/kg/jour, respectivement.

9.1.2 DCHP

Environnement et aliments

Air ambiant, eau potable et sol

Aucune donnée canadienne sur la présence de DIBP dans l'air ambiant, l'eau et le sol n'a été répertoriée. Des données de surveillance internationales limitées sur la présence du DCHP dans l'air ambiant et les eaux de surface ont été recensées. Aucune trace de DCHP n'a été détectée dans l'air ambiant de sites industriels et de sites ruraux de Californie (LDM : 1 ng/m^3). Dans les eaux de surface, du DCHP a été détecté aux Pays-Bas, en Allemagne et en Chine (voir la Section 8.2 pour connaître les concentrations). En revanche, aucune trace de DCHP n'a été détectée dans les eaux souterraines de terres agricoles en Belgique (Fierens *et al.*, 2012b). Aucune donnée de surveillance du DCHP dans l'eau potable n'a été trouvée.

Le DCHP a été détecté dans des sols arables, des sols en milieux urbains et des terres agricoles en Chine et en Belgique. Cependant, les concentrations (ND–0,30 µg/g) étaient généralement inférieures à celles observée dans la poussière domestique (voir le tableau 9-16) (Zeng *et al.*, 2009; Liu *et al.*, 2010; Fierens *et al.*, 2012b).

Vu l'absence de données canadiennes sur la présence de DCHP dans l'air ambiant, le sol et l'eau, les doses provenant de ces sources n'ont pas été estimées.

Air intérieur et poussière

Aucune donnée canadienne sur la présence de DCHP dans l'air intérieur n'a été recensée. Ailleurs, du DCHP a été détecté dans l'air intérieur (tant dans l'air que dans la matière particulaire) dans une enquête sur les résidences réalisée à Cape Cod, aux États-Unis (21 % de 102 maisons; moyenne arithmétique : 3,4; médiane : ND; 90e centile[14] : 210; intervalle : ND–280 ng/m^{3}) (Rudel *et al.*, 2003)[15]. De plus, les auteurs d'une enquête norvégienne ont mesuré le DCHP dans les particules $PM_{2,5}$ et PM_{10} et n'ont pas observé de différence majeure entre les deux types de particules ($PM_{2,5}$: ND-20 ng/m^{3}, moyenne : 4 ng/m^{3}; PM_{10} : ND–19 ng/m^{3}, moyenne : 5 ng/m^{3}) (Rakkestad *et al.*, 2007).

Le DCHP est utilisé comme plastifiant lors de la fabrication d'automobiles et de pièces automobiles (Environnement Canada, 2014). Pour la population générale, l'exposition indirecte (p. ex. par dégagement gazeux) est considérée comme une source pertinente, mais aucune donnée sur celle-ci n'a été répertoriée, ce qui est une source d'incertitude dans l'évaluation.

Tableau 9-16. Concentrations de DCHP dans la poussière

Endroit	**Fréquence de détection et taille de l'échantillon**	**Concentration** (µg/g)	**Référence**
Canada	59 % de 126 maisons	ND–3,4 Médiane : 0,21 95e centile : 1,0	Kubwabo *et al.*, 2013
États-Unis	18 % de 33 maisons	ND–0,3 Médiane : ND	Guo et Kannan, 2011
États-Unis	77 % de 101 maisons	ND–62,1 Médiane : 1,88	Rudel *et al.*, 2004
Chine	15 % de 75 maisons	ND–0,3 Médiane : ND	Guo et Kannan, 2011
Chine	Fréquence de détection non signalée : 23 maisons	Maisons : < LQ–12,4 Médiane : 0,71 µg/g	Kang *et al.*, 2012
Koweït	24 % de 21 maisons	Médiane : 2,90 Moyenne : 0,30	Gevao *et al.*, 2013

[14] Le 90e centile est présenté parce que les auteurs de cette étude n'ont pas indiqué le 95e centile.
[15] Les auteurs de l'étude ont analysé des échantillons appariés de poussière, alors que d'autres études se sont limitées à contrôler la présence de DCHP dans la poussière résidentielle, comme il est indiqué dans le tableau 9-16.

L'étude canadienne et celles de Kubwabo *et al.* (2013) (médiane : 0,21 µg/kg, 95e centile : 1,0 µg/kg) et de Rudel *et al.* (2004) (moyenne arithmétique : 3,4, maximum : 280 ng/m^{3}) ont été jugées pertinentes afin de caractériser l'exposition de la population générale. Les doses estimées de DCHP découlant de l'exposition à l'air et à la poussière s'élevaient à 0,0018 (tendance centrale) et 0,15 µg/kg/jour (limite supérieure) chez les nourrissons de 6 mois à 4 ans, groupe le plus exposé (voir le tableau F-2 de l'annexe F-1).

Aliments, boissons et préparations pour nourrissons

Le DCHP a été reconnu comme un composant des emballages d'aliments (US FDA, 2014). Au Canada, les phtalates ont fait l'objet d'une surveillance dans une étude ciblée sur le beurre et la margarine, y compris leur emballage, et dans le cadre de l'*Étude canadienne sur l'alimentation totale* de Santé Canada (Page et Lacroix, 1992; Page et Lacroix, 1995). Aucune trace de DCHP n'a été détectée dans les échantillons analysés[16].

À l'étranger, le DCHP a été mesuré dans le cadre de trois enquêtes sur l'alimentation totale réalisées aux États-Unis, au Royaume-Uni et en Belgique (Schecter *et al.*, 2013; Fierens *et al.*, 2012a; Bradley *et al.*, 2013b). Schecter *et al.* (2013) ont détecté du DCHP dans quatre échantillons d'aliments sur les 65 analysés[17], alors que Bradley *et al.* (2013b) n'ont pas détecté de DCHP dans la majorité des échantillons d'aliments qu'ils ont analysés. Fierens *et al.* (2012a) ont détecté du DCHP dans 97 échantillons d'aliments sur les 400 analysés, et ces 97 échantillons représentaient tous les groupes alimentaires évalués. Les concentrations détectées dans les aliments dans l'enquête sur l'alimentation totale aux États-Unis (Schecter *et al.*, 2013) ont été utilisées, car elles constituaient les données les plus pertinentes pour l'estimation de l'exposition alimentaire de la population générale. De plus, l'enquête sur l'alimentation totale effectuée au Royaume-Uni (Bradley *et al.*, 2013b) a aussi été utilisée pour combler les lacunes en matière de données.

Des estimations probabilistes des doses alimentaires de DCHP ont été calculées, et les concentrations médianes et au 90e centile[18] étaient < 0,001 µg/kg/jour.

---

[16] Paige et Lacroix (1995) ont eu recours à des échantillons relativement plus petits que ceux utilisés dans les autres études internationales examinées. De plus, comme l'étude de Paige et Lacroix (1995) reposait sur des échantillons analysés pour l'étude sur l'alimentation totale de 1989, elle n'est pas jugée représentative de l'état actuel des connaissances au sujet de la présence de phtalates dans les aliments. Par conséquent, l'étude de Paige et Lacroix (1995) n'a pas été utilisée pour estimer l'exposition.

[17] Du DCHP a été détecté dans d'autres produits laitiers (fromage, yogourt, etc.), de l'huile végétale, des condiments et des aliments pour nourrissons.

[18] Le 90e centile est présenté parce que le 95e centile n'a pas été généré.

Lait maternel

Lors d'une récente analyse d'échantillons de lait maternel obtenus auprès de 56 Canadiennes faisant partie de la cohorte de l'étude P4, aucune trace de MCHP, monoester du DCHP, n'a été détectée (LD : 0,009 µg/L) (communication personnelle adressée par la DSSEP au BERSE, octobre 2013).

Produits de consommation

Le DCHP n'a été détecté dans aucun des échantillons prélevés dans le cadre d'une étude en chambre d'émission visant à mesurer et à modéliser les émissions de phtalates par 101 objets manufacturés (p. ex. rideaux de douche, câble/fils) provenant de la région d'Ottawa (NRC, 2012).

En ce qui concerne l'utilisation à l'échelle internationale de DCHP pour la production des plastisols utilisés dans les tissus, les étoffes et les vêtements (ECHA, c2007–2014c), aucune estimation de l'exposition découlant de cette source n'a été établie en raison du manque de données sur la migration de cette substance ou d'un phtalate semblable. Il s'agit de l'une des sources d'incertitude dans le cadre de la présente évaluation.

Enfin, du DCHP a été détecté à une concentration de 3 mg/kg dans 1 échantillon de parfum sur les 36 analysés (SCCP, 2007). L'exposition cutanée a été estimée à < 10 ng/kg/jour.

Biosurveillance

Dans le corps, le DCHP devrait principalement être métabolisé en MCHP, le seul monoester (voir la section 9.2.1), et il a fait l'objet d'une surveillance dans plusieurs études en Amérique du Nord. Plus précisément, le MCHP a fait l'objet d'une surveillance dans le cadre du premier et du deuxième cycle de l'ECMS, et 87 et 72 % des échantillons ont donné des résultats se situant sous la limite de détection de la méthode (Santé Canada, 2011, 2013)[19]. Santé Canada a aussi analysé le MCHP dans le cadre des études de cohorte MIREC, MIREC-CD Plus et P4 (Arbuckle *et al.*, 2014; communication personnelle adressée par la DSSEP au BERSE, octobre 2013, 2014).

Aux États-Unis, l'enquête NHANES a aussi évalué la présence de MCHP dans l'urine de 1999 à 2010. Cette substance a été détectée à des concentrations se situant au 90e centile et au-delà. Durant les années d'enquête subséquentes, le MCHP n'a toutefois pas été détecté à des concentrations se situant au 95e centile (CDC, 2013).

[19] La limite de détection au cycle 2 était plus basse qu'au cycle 1 (0,09 vs 0,2 µg/L), ce qui pourrait expliquer la hausse de la fréquence de détection observée au cycle 2.

Le tableau 9-17 présente les concentrations urinaires et les fréquences de détection du MCHP.

Tableau 9-17. Concentrations urinaires non corrigées de MCHP mesurées dans diverses études nord-américaines

Endroit de l'étude	Fréquence de détection (FD) et taille de l'échantillon	Concentration	Référence
Canada[a]	7,8 % de 1 788 femmes	Moyenne géométrique (MG) : ND[f] 95e centile : 0,38 µg/L	Arbuckle *et al.*, 2014
Canada[b]	11,5 % de 1 056 échantillons	MG : non disponible (n.d.) Maximum : 21 µg/L	Octobre 2013, comm.pers. DSSER
Canada[c] (cycle 1)	12,5 % de 3 227 sujets	MG : n.d. 95e centile : 0,89 µg/L	Santé Canada, 2013
Canada[c] (cycle 2)	28 % de 1 594 sujets	MG : n.d. 95e centile : 0,45 µg/L	Santé Canada, 2013
Canada[d]	5 % de 200 sujets	MG : n.d. Maximum : 2,7 µg/L	Octobre 2014, comm.pers. DSSER
États-Unis[e] (1999–2004)	2 541–2 782 sujets; FD non précisée	Intervalle des valeurs au 95e centile : 0,603–2,21 µg/L	CDC, 2013
États-Unis[e] (2005–2010)	2 548–2 749 sujets; FD non précisée	95e centile : ND	CDC, 2013

[a] Femmes enceintes au 1er trimestre âgées de plus de 18 ans : cohorte de l'étude MIREC
[b] Femmes enceintes au 1er trimestre âgées de plus de 18 ans : cohorte de l'étude P4
[c] Cycles 1 et 2 de l'ECMS : sujets de sexe masculin ou féminin âgés de 6 à 49 ans
[d] Enfants de 2 ou 3 ans, cohorte de l'étude MIREC-CD Plus
[e] NHANES (1999–2010) : sujets de sexe masculin ou féminin âgés de 6 à plus de 20 ans
[f] Non détecté

À l'heure actuelle, l'information relative à la toxicocinétique du DCHP chez l'humain est limitée (p. ex. il n'a pas été possible d'établir des FEU), et les doses n'ont pas pu être estimées par dosimétrie inverse à partir des concentrations urinaires.

9.1.3 DMCHP

Environnement et aliments

Aucune donnée de surveillance du DMCHP dans l'air ambiant, l'air intérieur, les eaux de surface ou l'eau potable au Canada ou ailleurs n'a été répertoriée. De même, aucune donnée de surveillance du DMCHP dans les aliments ou les matériaux d'emballage des aliments n'a été recensée (US FDA, 2014).

Bien que les quantités de DMCHP utilisées commercialement au Canada soient inférieures au seuil de déclaration (voir la section Usages), cette substance a été détectée dans des échantillons de poussière prélevés dans le cadre de l'Enquête sur la poussière domestique au Canada (EPDC), dans laquelle la poussière provenant de 126 maisons situées dans dix villes canadiennes a été analysée (Kubwabo *et al.*, 2013). Deux isomères du DMCHP ont été identifiés dans des étalons choisis (DMCHP1 et DMCHP2) et ont tous deux été détectés dans 37 et 89 % des maisons respectivement (les concentrations de DMCHP1 variaient de ND à 4,1µg/g, médiane : ND, alors que celles de DMCHP2 allaient de ND à 24,3 µg/g, médiane : 0,53 µg/g, 95e centile : 10,7 µg/g) (Kubwabo *et al.*, 2013).

Les concentrations de DMCHP2 ont été utilisées pour caractériser l'exposition par la poussière, puisque cette substance était présente dans un plus grand nombre de maisons et a été détectée à des concentrations plus élevées. Les estimations de l'exposition au DMCHP par la poussière étaient de 0,0027 µg/kg/jour (médiane) et de 0,054 µg/kg/jour (95e centile) dans le groupe des 0 à 6 mois (le groupe le plus exposé) (voir le tableau F-3 de l'annexe F-1).

Produits de consommation

Selon l'information recueillie dans le cadre de l'enquête menée en vertu de l'article 71, le DMCHP n'est pas importé ou fabriqué au Canada, ni exporté du Canada (Environnement Canada, 2014). De plus, selon l'initiative de mise à jour de la Liste intérieure des substances, le DMCHP n'était pas commercialisé au pays (Canada, 2009).

Des utilisations génériques du DMCHP ont été signalées dans d'autres pays (voir la section Usages), et l'analyse de ces usages a mis en lumière la possibilité d'utilisation du DMCHP dans des produits manufacturés. Cependant, le DMCHP n'a été détecté dans aucun des échantillons analysés dans une étude en chambre d'émission visant à mesurer et à modéliser les émissions de phtalates par 101 objets manufacturés (câble et fils, rideaux de douche, matériaux de calfeutrage et d'étanchéité, etc.) (NRC, 2012).

Par conséquent, à la lumière de ce qui précède, aucune exposition directe au DMCHP en raison de l'utilisation de produits de consommation ou du contact avec des produits manufacturés n'est à prévoir.

9.1.4 CHIBP

Aucune donnée de surveillance du CHIBP dans l'air ambiant, l'air intérieur, les eaux de surface ou l'eau potable au Canada ou ailleurs n'a été répertoriée. De même, aucune donnée de surveillance du CHIBP dans les aliments ou les matériaux d'emballage des aliments n'a été recensée (US FDA, 2014).

Le CHIBP a été analysé lors de l'EPDC et n'a été détecté dans aucun échantillon (LDM : 0,008 µg/g) (courriel adressé par la DSSEP de Santé Canada au BERSE de

Santé Canada, octobre 2013). Du CHIBP a été détecté dans six échantillons lors d'une étude en chambre d'émission visant à mesurer et à modéliser les émissions de phtalates par 101 objets manufacturés (câble et fils, rideaux de douche, matériaux de calfeutrage et d'étanchéité, etc.) (NRC, 2012). Plus précisément, du CHIBP a été décelé dans trois échantillons de rideaux de douche et trois échantillons de câble et fils, et le CNRC a calculé une concentration moyenne modélisée dans l'air de 2 ng/m^3 (NRC, 2012).

Selon l'information recueillie dans le cadre de l'enquête menée en vertu de l'article 71, le CHIBP n'est pas importé ou fabriqué au Canada, ni exporté du Canada (Environnement Canada, 2014).

Par conséquent, vu l'absence de déclaration lors de l'enquête menée en vertu de l'article 71, l'absence de CHIBP dans la poussière, les concentrations négligeables modélisées dans l'air et l'absence d'information sur la présence de CHIBP dans les bases de données sur les produits, l'exposition de la population générale au CHIBP par l'environnement et les produits de consommation devrait être négligeable.

9.1.5 BCHP

Aucune donnée de surveillance du BCHP dans l'air ambiant, l'air intérieur, les eaux de surface ou l'eau potable n'a été répertoriée au Canada ou ailleurs. De même, aucune donnée de surveillance du BCHP dans les aliments ou les matériaux d'emballage des aliments n'a été recensée (US FDA, 2014).

Le BCHP a été analysé lors de l'EPDC et n'a été détecté dans aucun des échantillons (LDM : 0,008 µg/g) (courriel adressé par la DSSER de Santé Canada au BERSE de Santé Canada, octobre 2013). De plus, le BCHP n'a été détecté dans aucun des échantillons analysés dans une étude en chambre d'émission visant à mesurer et à modéliser les émissions de phtalates par 101 objets manufacturés (câble et fils, rideaux de douche, matériaux de calfeutrage et d'étanchéité, etc.) (NRC, 2012).

Selon l'information recueillie lors de l'enquête réalisée en vertu de l'article 71, le BCHP n'est pas importé ou fabriqué au Canada, ni exporté du Canada (Environnement Canada, 2014).

Par conséquent, vu l'absence de déclaration lors de l'enquête auprès de l'industrie menée en vertu de l'article 71, la non-détection dans la poussière et les produits (étude en chambre d'émission) et l'absence d'information sur la présence de BCHP dans les bases de données de produits, l'exposition de la population générale au BCHP par l'environnement et les produits de consommation devrait être négligeable.

9.1.6 DBzP

Environnement et aliments

Aucune donnée de surveillance du DBzP dans l'air ambiant, l'air intérieur, les eaux de surface ou l'eau potable n'a été répertoriée au Canada ou ailleurs. Le DBzP peut être utilisé comme additif indirect dans les matériaux d'emballage des aliments (US FDA, 2014). Toutefois, aucune donnée de surveillance du DBzP dans les aliments n'a été recensée. Une recherche de DBzP a été effectuée dans deux marques d'eau embouteillée en France, mais le produit n'a été détecté dans aucun échantillon (Devier *et al.*, 2013). Le DBzP a été retenu comme candidat pour une surveillance dans le cadre de l'Étude canadienne sur l'alimentation totale réalisée par Santé Canada (janvier 2014, courriel adressé par la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau de gestion du risque de Santé Canada).

Le DBzP a fait l'objet d'une surveillance lors de l'EPDC, mais la chromatographie a démontré que le DBzP était coélué avec un autre phtalate (BIOP, numéro CAS 27215-22-1) dans des conditions expérimentales (Kubwabo *et al.*, 2013). Ces problèmes méthodologiques ont empêché la mesure séparée des deux composés, et les concentrations de DBzP et de BIOP ont donc été déclarées ensemble (FD : 83 %; intervalle : < LD–61,2 µg/g, médiane : 3,09 µg/g, 95e centile : 19,1 µg/g) (Kubwabo *et al.*, 2013). Puisqu'aucune fabrication, importation ni exportation de BIOP n'a été déclarée lors de l'enquête auprès de l'industrie réalisée en vertu de l'article 71, (Environnement Canada, 2014) et qu'une recherche dans les bases de données n'a révélé aucune utilisation du BIOP dans des produits à l'échelle mondiale, les pics des chromatogrammes de l'EPDC ont été attribués au DBzP.

Par conséquent, l'exposition au DBzP par la poussière a été estimée, et les doses les plus fortes (chez les nourrissons de 0 à 6 mois) ont été établies à 0,016 et 0,097 µg/kg/jour d'après la concentration médiane (3,09 µg/g) et la concentration au 95e centile (19,1 µg/g), respectivement (voir le tableau F-4 de l'annexe F-1).

Produits de consommation

En 2008, les importations de DBzP étaient inférieures à 100 000 kg (Canada 2009); toutefois, en 2012, aucune importation, exportation, ni fabrication de ce produit n'a été signalée (Environnement Canada, 2014).

Selon l'enquête de 2009, le DBzP était utilisé dans des adhésifs, des matériaux d'étanchéité, des peintures et des revêtements, et ces utilisations ont été corroborées par les usages mondiaux (voir la section Usages). Néanmoins, les recherches n'ont permis de trouver aucune information sur les concentrations (HPD, 2014). Enfin, lors d'une étude de surveillance des émissions de phtalates par 101 articles manufacturés (revêtements de sol en vinyle, revêtements muraux, matériaux de calfeutrage et d'étanchéité, rideaux de douche, câbles et fils), aucun des échantillons analysés ne contenait de DBzP (NRC, 2012).

À la lumière de ce qui précède, aucune exposition au DBzP en raison de l'utilisation de produits de consommation ou du contact avec des produits manufacturés n'est à prévoir.

9.1.7 B84P

Environnement et aliments

Aucune donnée de surveillance du B84P dans l'air ambiant, l'air intérieur, les eaux de surface ou l'eau potable n'a été répertoriée au Canada ou ailleurs. De même, aucune donnée de surveillance du B84P dans les aliments et les matériaux d'emballage des aliments (US FDA, 2014) n'a été recensée. Toutefois, il importe de souligner qu'aucune norme de laboratoire n'existe pour le B84P, ce qui signifie qu'il n'est pas possible de surveiller cette substance dans différents milieux et, par conséquent, qu'une absence de données ne signifie pas une absence d'exposition. Par ailleurs, un plastifiant similaire ayant des usages similaires (B79P) a été trouvé dans 100 % des échantillons de poussière lors de l'EPDC (Kubwabo *et al.*, 2013). Il est donc plausible que la population générale puisse aussi être exposée au B84P.

Vu l'absence de méthode analytique adéquate pour mesurer le B84P dans la poussière, et parce que des quantités et des usages similaires ont été signalés au Canada (Environnement Canada, 2014), les doses de B79P associées à la poussière ont été utilisées comme valeurs de substitution concernant l'exposition au B84P par la poussière. Les doses estimées les plus fortes (chez les nourrissons de 0 à 6 mois) étaient de 0,0063 et de 0,047 µg/kg/jour d'après la concentration médiane (1,2 µg/g) et la concentration maximale (52,3 µg/g), respectivement (voir le tableau F-5 dans l'annexe F-1).

Le B84P est utilisé dans la production de matériaux d'étanchéité et de composés pour les automobiles et les pièces de véhicules (Environnement Canada, 2014). Pour la population générale, l'exposition indirecte (p. ex. par dégagement gazeux) est considérée comme une source pertinente, mais aucune donnée sur celle-ci n'a été répertoriée, ce qui est une source d'incertitude dans l'évaluation.

Produits de consommation

Le B84P peut également être utilisé comme plastifiant dans les revêtements de textiles et de tissus dans de multiples applications (p. ex. vêtements, garnitures de véhicules) (ECHA, c2007–2014d). En raison des importants volumes d'importation (voir la section 4) et de l'utilisation mondiale de ce produit, l'exposition potentielle de la population générale au B84P découlant de son utilisation comme plastifiant dans les articles manufacturés (p. ex. PVC, polyuréthane, polyester) a été caractérisée.

Une estimation prudente de l'exposition au B84P par contact cutané avec les divers articles manufacturés a été réalisée (voir le tableau 9-19). Deux scénarios ont été créés pour modéliser l'exposition des nourrissons résultant d'un contact avec différents

articles en plastique (PVC, polyuréthane, polyester, etc.) : un contact avec 25 % de la surface corporelle 1 heure par jour (ce qui équivaut à plusieurs changements de couches par jour sur une table à langer), et un contact avec 50 % de la surface corporelle 4 heures par jour (ce qui équivaut au fait de tenir un article en plastique, d'être changé de couche plusieurs fois par jour sur une table à langer en plastique et de jouer sur un tapis en plastique).

Par ailleurs, deux scénarios ont aussi été établis pour modéliser l'exposition des adultes à la suite d'un contact avec différents articles en plastique : un contact avec 16 % de la surface corporelle 3 heures par jour (ce qui équivaut à être assis sur un divan ou à porter des gants en plastique), et un contact avec 50 % de la surface corporelle 3 heures par jour (ce qui équivaut à plusieurs contacts quotidiens avec des articles en plastique, notamment en portant des gants, en tenant un volant en plastique, en étant assis sur un divan et en portant des vêtements en plastique).

Les études de migration ont démontré que divers phtalates peuvent migrer depuis les articles (sandales, articles pour enfants, jouets, etc.) dans la salive et la sueur (Danish EPA, 2010ab; RIVM, 2001; Babich *et al.*, 2004). Étant donné que le B84P a une masse moléculaire, un log K_{oe} et une solubilité similaires à ceux du DEHP[20], les taux de migration du DEHP dans une solution simulant la sueur ont été utilisés pour mesurer l'exposition au B84P par contact cutané avec des articles en plastique. Un aperçu des taux de migration utilisés pour le B84P est fourni ci-dessous (tableau 9-18).

Tableau 9-18. Taux de migration du DEHP dans une solution simulant la sueur à partir de plusieurs articles

Méthode	Type de produit	Migration (µg/cm^2)	% du contenu	Référence
In vitro, statique[a]	Sandales	ND–1,7	ND–46	Danish EPA, 2010a
In vitro, statique[b]	Ballons d'exercice, articles	ND–0,38	ND–47	Danish EPA, 2010a
In vitro, statique[c]	Étuis à crayons	0,039	NP	Danish EPA, 2007
In vitro, statique[c]	Sacs d'écoliers, sacs à jouets	0,0098–0,011	NP	Danish EPA, 2007

Abréviations : ND = non détecté; NP = non précisé
[a] Durée de 16 heures.
[b] Durée de 1 heure.
[c] Durée de 4 heures.

[20] DEHP = masse moléculaire : 391 g/mol; log K_{oe} : 7,14; solubilité dans l'eau : 0,003–0,03 mg/L.

Un taux de migration moyen de 0,22 µg/cm^2/h a été établi d'après ces études. Les taux de migration n'ont pas été corrigés pour tenir compte de la durée de l'expérience (si l'on tient pour acquis que tous les plastifiants sont libérés dans la première heure; par exemple, 1,7 µg/cm^2/h constitue une moyenne, le résultat n'est pas 1,7 µg/cm^2/16 h), car l'examen des données sur les taux de migration révèle que la plupart des phtalates migrent durant la première à la troisième heure. Par conséquent, le fait de diviser le taux de migration par 16 heures reviendrait à sous-estimer l'exposition. Pour plus de prudence, ce scénario ne prévoit aucune période de latence sur la peau, et ne tient pas compte de l'épuisement du plastifiant, deux principes de prudence.

Les estimations de l'exposition des adultes et des enfants découlant d'un contact cutané avec des articles en plastique figurent au tableau 9-19.

Tableau 9-19. Estimations de l'exposition quotidienne des nourrissons (0-18 mois) et des adultes au B84P par contact cutané avec des articles en plastique

Taux de migration (µg/cm^2/h)	Exposition des nouveau-nés µg/kg/jour[a]	Exposition des adultes µg/kg/jour[a]
0,22	2,7(SC[b]=922 cm^2; T[c]=1 h) 21,6 (SC=1 840 cm^2; T=4 h)	2,7 (SC=2 912 cm^2; T=3 h) 8,5 (SC=9 100 cm^2; T=3 h)

[a] Basé sur l'algorithme suivant : exposition quotidienne = (TM x SC x T x AC)/p.c.
Où :
[b] SC = surface de contact.
[c] T = temps de contact
AC = absorption cutanée de 10 %. Voir l'annexe H pour en savoir davantage sur l'approche employée pour caractériser l'absorption cutanée des phtalates à chaîne moyenne.
p.c. = poids corporel (7,5 kg pour les nourrissons et 70,9 kg pour les adultes); les mêmes paramètres (temps de contact, surface de contact) sont utilisés pour les enfants de 6 à 18 mois, mais leur poids corporel est > 7,5 kg.

Les estimations prudentes de l'exposition cutanée par contact avec des articles en plastique, selon le scénario, étaient de 2,7 et 21,6 µg/kg/jour pour les nourrissons. Dans le cas des adultes, les estimations prudentes de l'exposition par voie cutanée, selon le scénario, étaient de 2,7 et 8,5 µg/kg/jour.

Enfin, selon les déclarations, le B84P est utilisé principalement dans les revêtements industriels appliqués sur les systèmes extérieurs et intérieurs (Environnement Canada, 2014), mais une utilisation domestique est également possible. Étant donné que les phtalates sont métabolisés rapidement, ne se bioaccumulent pas dans le corps et présentent une toxicité aiguë faible, l'exposition cutanée aiguë résultant d'un usage fortuit de ces produits ne devrait pas contribuer de manière importante à l'exposition globale de la population canadienne. Par conséquent, aucune estimation n'a été produite et l'accent sera mis sur l'évaluation de l'exposition chronique et sous-chronique (voir la caractérisation des risques à la section 9.3.5 pour obtenir plus d'information).

9.1.8 DIHepP

Environnement et aliments

Quelques données de surveillance du DIHepP dans les eaux de surface ont été répertoriées. Plus particulièrement, du DIHepP a été détecté dans les eaux de surface de False Creek Harbour, en Colombie-Britannique, à des concentrations allant de 2,91 à 153 ng/L. Toutefois, aucune donnée de surveillance du DIHepP dans l'air ambiant, l'air intérieur ou l'eau potable n'a été recensée au Canada ou ailleurs. De même, aucune donnée de surveillance du DIHepP dans les aliments ou les matériaux d'emballage des aliments n'a été trouvée (US FDA, 2014).

Le DIHepP a fait l'objet d'une surveillance lors de l'EPDC et a été détecté dans 96 % des maisons (intervalle : ND–1 223 µg/g, médiane : 18,90 µg/g, 95e centile : 222,5 µg/g) (Kubwabo *et al.*, 2013). Les estimations les plus élevées de l'exposition (chez les nourrissons de 0 à 6 mois) étaient de 0,096 et de 1,1 µg/kg/jour d'après la concentration médiane (18,9 µg/g) et la concentration au 95e centile (222,5 µg/g), respectivement (voir le tableau F-6 de l'annexe F-1).

Produits de consommation

Le volume d'importation de DIHepP était inférieur à 10 000 kg en 2012 et atteignait des quantités plus élevées (100 000 à 1 000 000 kg) en 2008 (Canada, 2009; Environnement Canada, 2014).

Le DIHepP est utilisé dans les revêtements de sol (Canada, 2009). L'exposition par cette source devrait être indirecte (p. ex. la poussière), et il en a été question dans la section Environnement et aliments.

Enfin, le DIHepP est aussi employé pour la production de matériaux de calfeutrage et d'étanchéité (Environnement Canada, 2014), et l'utilisation dans ces matériaux a été confirmée par les fiches signalétiques de l'industrie (HPD, 2014); une utilisation domestique est donc à prévoir. Étant donné que les phtalates sont métabolisés rapidement, ne se bioaccumulent pas dans le corps et présentent une toxicité aiguë faible, l'exposition cutanée aiguë résultant d'un usage fortuit de ces produits ne devrait pas contribuer de manière importante à l'exposition globale de la population canadienne. Par conséquent, aucune estimation n'a été produite et l'accent sera mis sur l'évaluation de l'exposition chronique et sous-chronique (voir la caractérisation des risques à la section 9.3.6 pour obtenir plus d'information).

9.1.9 BIOP

Aucune donnée de surveillance du BIOP dans l'air ambiant, l'air intérieur ou l'eau potable n'a été répertoriée au Canada ou ailleurs. De même, aucune donnée de

surveillance du BIOP dans les aliments ou les matériaux d'emballage des aliments n'a été recensée (US FDA, 2014).

Le BIOP a fait l'objet d'une surveillance lors de l'EPDC, mais il était coélué avec le DBzP dans les conditions expérimentales (Kubwabo *et al.*, 2013). Ces problèmes méthodologiques ont empêché la mesure séparée des deux composés, et les concentrations de DBzP et de BIOP ont été déclarées ensemble (FD : 83 %; intervalle : < LD–61,2 µg/g, médiane : 3,09 µg/g) (Kubwabo *et al.*, 2013).

Néanmoins, le volume d'importation de DBzP au Canada était inférieur à 100 000 kg en 2008 (Canada, 2009) et cette substance peut également être présente sous forme d'impureté dans le BBP, un phtalate à fort volume. Étant donné qu'aucune production de BIOP n'est signalée aux États-Unis et en Europe et qu'aucune fabrication ni importation n'est signalée au Canada (US EPA, 2014ab; ECHA, c2007-2014a; Environnement Canada, 2014), le BIOP ne devrait pas être présent à des concentrations importantes dans la poussière domestique au Canada. Par conséquent, sa présence dans les échantillons de poussière sera attribuée à la présence plus probable du DBzP dans les maisons canadiennes

Selon l'information recueillie lors de l'enquête auprès de l'industrie menée en vertu de l'article 71, aucune importation, fabrication ni exportation de BIOP n'a été mentionnée (Environnement Canada, 2014). Par conséquent, l'exposition de la population générale au BIOP par l'environnement et les produits de consommation devrait être négligeable.

9.1.10 B79P

Environnement et aliments

Aucune donnée de surveillance du B79P dans l'air ambiant, l'air intérieur ou l'eau potable n'a été répertoriée au Canada ou ailleurs. De même, aucune donnée de surveillance du B79P dans les aliments ou les matérieux d'emballage des aliments n'a été recensée (US FDA, 2014).

Le B79P est utilisé dans la production de composés destinés à la fabrication d'automobiles ou de pièces d'automobile (Environnement Canada, 2014).). Pour la population générale, l'exposition indirecte (p. ex. par dégagement gazeux) est considérée comme une source pertinente, mais aucune donnée sur celle-ci n'a été répertoriée, ce qui est une source d'incertitude dans l'évaluation.

Le B79P a fait l'objet d'une surveillance lors de l'EPDC et a été détecté dans 95 % des maisons (intervalle : ND–52,3 µg/g, médiane : 1,24 µg/g, 95e centile : 9,2 µg/g) (Kubwabo *et al.*, 2013). Les estimations de l'exposition au B79P par la poussière chez le groupe le plus exposé (nourrissons de 0 à 6 mois) étaient de 0,0063 et de 0,047 µg/kg/jour d'après la concentration médiane (1,2 µg/g) et la concentration au 95e centile (9,2 µg/g), respectivement (voir le tableau F-7 de l'annexe F-1).

Produits de consommation

Le B79P peut également être utilisé comme plastifiant dans les revêtements de textiles et de tissus dans de multiples applications (p. ex. vêtements, garnitures de véhicules) (ECHA, c2007–2014d). En raison des importants volumes d'importation (voir la section 4) et de l'utilisation mondiale de ce produit, l'exposition potentielle de la population générale au B79P découlant de son utilisation comme plastifiant dans les articles manufacturés (p. ex. PVC, polyuréthane, polyester) a été caractérisée.

Une estimation prudente de l'exposition au B79P par contact cutané avec les divers articles manufacturés a été réalisée (voir le tableau 9-19). Deux scénarios ont été créés pour modéliser l'exposition des nourrissons résultant d'un contact avec différents articles en plastique (PVC, polyuréthane, polyester, etc.) : un contact avec 25 % de la surface corporelle 1 heure par jour (ce qui équivaut à plusieurs changements de couches par jour sur une table à langer), et un contact avec 50 % de la surface corporelle 4 heures par jour (ce qui équivaut au fait de tenir un article en plastique, d'être changé de couche plusieurs fois par jour sur une table à langer en plastique et de jouer sur un tapis en plastique).

Par ailleurs, deux scénarios ont aussi été établis pour modéliser l'exposition des adultes à la suite d'un contact avec différents articles en plastique : un contact avec 16 % de la surface corporelle 3 heures par jour (ce qui équivaut à être assis sur un divan ou à porter des gants en plastique), et un contact avec 50 % de la surface corporelle 3 heures par jour (ce qui équivaut à plusieurs contacts quotidiens avec des articles en plastique, notamment en portant des gants, en tenant un volant en plastique, en étant assis sur un divan et en portant des vêtements en plastique).

Étant donné que le B79P a une masse moléculaire, un log K_{oe} et une solubilité similaires à ceux du DEHP[21], les taux de migration du DEHP dans une solution simulant la sueur ont été utilisés pour mesurer l'exposition au B79P par contact cutané avec certains articles. Les taux de migration utilisés et l'approche employée pour caractériser l'exposition cutanée sont présentés à la section 9.1.7 (tableaux 9-18 et 9-19). Les estimations prudentes de l'exposition cutanée par contact avec des articles en plastique étaient de 2,7 et de 21,6 µg/kg/jour chez les nourrissons de 0 à18 mois, selon le scénario. Chez les adultes, les estimations prudentes de l'exposition par voie cutanée étaient de 2,7 et de 8,5 µg/kg/jour, selon le scénario.

Le B79P est aussi utilisé dans la production de matériaux d'étanchéité et de revêtements, ce qui implique une possibilité d'utilisation par les consommateurs (Environnement Canada, 2014; ECHA, c2007–2014d; SPIN, 2006; 3M, 2012ab). Une recherche dans les fiches signalétiques de l'industrie a révélé que ce produit est en grande partie destiné à un usage industriel ou commercial et est utilisé pour

[21] DEHP = masse moléculaire : 391 g/mol; log K_{oe} : 7,14; solubilité dans l'eau : 0,003–0,03 mg/L.

l'application de revêtements sur différents types de surfaces (mécanique, verre, fibre de verre, etc.) (3M, 2013; Flexbar, 2011; 3M, 2012ab). Toutefois, un usage domestique est possible. Étant donné que les phtalates sont métabolisés rapidement, ne se bioaccumulent pas dans le corps et présentent une toxicité aiguë faible, l'exposition cutanée aiguë résultant d'un usage fortuit de ces produits ne devrait pas contribuer de manière importante à l'exposition globale de la population canadienne. Par conséquent, aucune estimation n'a été produite et l'accent sera mis sur l'évaluation de l'exposition chronique et sous-chronique (voir la caractérisation des risques à la section 9.3.7 pour obtenir plus d'information).

9.2 Effets sur la santé

L'exposition aux phtalates à chaîne moyenne a des effets nocifs critiques sur le développement de l'appareil reproducteur des mâles. Il a été démontré que l'exposition à ces phtalates au cours de la période de gestation critique du développement perturbe le développement de l'appareil reproducteur régulé par les androgènes chez les rats mâles, et que les processus biologiques mènent à des effets communs ou une issue défavorable de la reproduction. Les effets détectés peu après la naissance comprennent une altération des paramètres de féminisation, comme une diminution de la distance ano-génitale (DAG) et une rétention des mamelons ou des aréoles (RM) chez les jeunes sujets (Gray *et al.*, 2000)[22]. Parmi les autres effets observés figuraient des malformations de l'appareil reproducteur (cryptorchidie [CRY], hypospadias [HYP] et modifications pathologiques des testicules) et des effets sur le nombre, la mobilité et la qualité des spermatozoïdes à l'âge adulte (Gray *et al.*, 2006). Cet ensemble d'effets sur le développement de l'appareil reproducteur mâle a été décrit sous le terme de « syndrome des phtalates chez le rat » (SPR) et, bien qu'il ait été essentiellement étudié chez le rat, il a été également observé chez d'autres espèces (examiné dans NAS, 2008).

Sur le plan conceptuel, les effets associés au SPR peuvent être divisés en trois sous-ensembles avec des considérations différentes selon le mode d'action. Le premier sous-ensemble est lié à une insuffisance des androgènes (diminution de la production de testostérone testiculaire) chez les fœtus de rats, insuffisance causée par une altération du fonctionnement des cellules de Leydig. Le deuxième sous-ensemble a également été attribué à l'altération du fonctionnement des cellules de Leydig. Toutefois, les effets ne sont pas liés au rôle que joue la testostérone dans le développement. L'expression du gène INSL3 est réduite, et cette réduction est attribuée

[22] La DAG chez les rats nouveau-nés constitue un biomarqueur de l'exposition aux androgènes durant le développement. Les altérations de la DAG découlent de la perturbation de la signalisation de la testostérone au cours du développement fœtal. La régression des mamelons chez les rats mâles dépend également des androgènes (Kratochwil, 1977; Imperato-McGinley *et al.*, 1986) et la rétention des aréoles et des mamelons chez les rats mâles démontre davantage la perturbation du développement régulé par les androgènes.

à un deuxième mécanisme d'action proposé pour la cryptorchidie (McKinnell *et al.*, 2005; Wilson *et al.*, 2004). Enfin, le troisième sous-ensemble est lié à l'altération du fonctionnement des cellules de Sertoli dans les testicules fœtaux. Certains phtalates peuvent également avoir des effets sur les cellules de Sertoli in utero et modifier ainsi les interactions entre les cellules de Sertoli et les cellules germinales, ce qui se solde par l'apparition de gonocytes multinucléés (GMN) (Kleymenova, 2005). La signification biologique à long terme des GMN fœtaux n'a pas encore été établie (Clewell *et al.*, 2013). Pour en savoir plus au sujet de l'état actuel des connaissances sur le mode d'action associé à la toxicité des phtalates, veuillez consulter le document sur l'utilisation des catégories (Santé Canada, 2015a).

En fonction des connaissances susmentionnées sur la toxicité des phtalates, l'évaluation des risques associés à chaque phtalate dans ce regroupement est structurée de façon à présenter l'évaluation des études à trois stades de vie différents : exposition pendant la gestation (jours de gestation 0 à 21 [JG0–21], exposition aux stades prépubère et pubère (jours post-natals 1 à 5 [JPN1–55] et âge adulte (jours postnatals 55 et plus [JPN55+]), en portant une attention particulière au sexe masculin[23]. Les évaluations des risques visent à déterminer le stade le plus sensible à la toxicité des phtalates pour la caractérisation des risques, lorsqu'on dispose de l'information adéquate. Comme le présent rapport a pour but de présenter des données pertinentes qui pourraient permettre d'élaborer un protocole d'évaluation préalable, les descriptions des effets à chaque stade de vie sont structurées de manière à présenter un résumé des effets à partir des doses les plus faibles auxquelles ils ont été observés, selon une perspective de base de données globale au lieu d'une étude sous forme narrative. Les effets nocifs observés à la suite d'une exposition in utero aux phtalates (sections 9.2.X.1) dans ce groupement sont présentés comme suit : 1) les changements dans les taux hormonaux (sériques ou testiculaires); 2) les effets de féminisation; 3) les malformations de l'appareil reproducteur ou les effets sur la fertilité; 4) les autres effets sur le développement. Chaque section compile également les informations cruciales de chacune des études recensées qui signalent des effets.

Les effets possibles de chacun des phtalates sur le développement et la reproduction chez les femelles ont également été évalués de manière similaire, en tenant compte des stades de vie et de la sensibilité des espèces.

L'exposition aux phtalates est également associée à d'autres effets systémiques chez les animaux de laboratoire. Les études sur l'administration de doses répétées ont révélé que les phtalates pouvaient avoir des effets nocifs sur le foie. Des effets sur d'autres organes, en particulier les reins, ont aussi été observés. Une analyse des études

[23] L'évaluation de toutes les données toxicologiques actuellement disponibles ne se limitait pas aux critères d'effet du SPR chez les mâles, mais portait plutôt sur tous les effets possibles de l'exposition aux phtalates chez les deux sexes et à tous les stades de vie.

portant sur ces effets (études à doses répétées, études de toxicité chronique et de cancérogénicité, études de génotoxicité) est présentée dans les sections pertinentes.

En l'absence d'étude sur un phtalate particulier à un stade de vie précis ou à une période d'exposition précise, une analyse des effets sur la santé du produit analogue le plus proche décrit dans le document sur l'utilisation des catégories (Santé Canada, 2015a) a été réalisée.

Par ailleurs, les données disponibles concernant les effets possibles des phtalates chez l'humain ont été évaluées. Une recherche dans la littérature publiée a permis de repérer des études chez l'humain axées sur l'épidémiologie qui ont été retenues en vue d'un examen plus approfondi. Parmi les études évaluées figuraient des études transversales, des études cas/témoins et des études de cohortes portant sur 14 phtalates d'origine et leurs métabolites. Compte tenu du grand nombre d'études existantes chez l'humain et des divers résultats recensés pour ce groupe de substances, une cote de qualité a été attribuée à toutes les études répertoriées à l'aide d'une méthode d'évaluation constante[24] (Downs et Black, 1988). Un outil fiable et objectif permettant d'évaluer la qualité des études quel que soit leur plan a ainsi pu être conçu. Pour chacun des résultats cliniques, les associations exposition-réponse statistiquement significatives ont été évaluées. La conclusion en ce qui concerne le niveau de preuve de l'association entre un phtalate et un résultat clinique reposait sur la force et la constance de l'association ainsi que sur la qualité des études épidémiologiques, déterminée à l'aide des cotes de Downs et Black. En fonction de la cote globale obtenue à l'aide de la méthode d'évaluation, les preuves d'une association statistique ont été qualifiées de suffisantes, limitées ou insuffisantes, ou comme évoquant l'absence d'une association. Les études qui ont obtenu la cote la plus basse (quartile 1) n'ont pas été incluses dans le rapport. L'évaluation n'a pas tenu compte de la plausibilité biologique de l'association, ce qui signifie qu'aucune inférence causale n'a été établie. Il est possible d'obtenir de plus amples renseignements dans le document de Santé Canada (2015b), qui sera expédié sur demande.

9.2.1 Toxicocinétique des phtalates à chaîne moyenne

Un résumé de la toxicocinétique des phtalates à chaîne moyenne est présenté à l'annexe H.

[24] Une description plus détaillée du système de cotes de Downs et Black figure à l'annexe J.

9.2.2 DIBP

9.2.2.1 Effets sur le développement et la reproduction chez les mâles

9.2.2.1.1 Début du développement : exposition in utero

La Commission européenne a classé le DIBP comme une substance de catégorie 2 (entraînant une toxicité pour le développement chez les humains) avec mention de risque R61 (risque d'effets néfastes pour l'enfant à naître) en matière de toxicité pour le développement et comme une substance de catégorie 3 (substance préoccupante pour la fertilité humaine) avec mention de risque R62 (risque possible pour la fertilité) en matière de toxicité pour la reproduction (ECHA, 2009). Les modifications ultérieures des systèmes de classification des catégories de danger apportées en application du règlement de l'Union européenne relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage (règlement CLP, n° 1272/2008 de la CE) ont eu pour effet de faire passer le DIBP dans la catégorie 1B – toxique pour la reproduction (substance présumée toxique pour la reproduction humaine).

Une recherche documentaire a permis de répertorier six études portant sur la toxicité potentielle du DIBP pendant la gestation chez le rat et axées sur l'exposition pendant la fenêtre de programmation de la masculinisation (JG15-17), où les effets anti-androgènes potentiels seraient observés. Le tableau 9-20, ci-dessous, présente un résumé des études. Une étude de valeur limitée chez la souris utilisant une seule exposition à haute dose au DIBP a également été recensée. Il convient cependant de noter que la plupart des paramètres de la reproduction qui se rapportent directement à l'appareil reproducteur mâle et qui sont liés au syndrome des phtalates chez le rat (SPR) n'ont pas été mesurés dans cette étude chez la souris; il est donc impossible de tirer une conclusion concernant la capacité du DIBP à induire ce syndrome chez la souris.

Une exposition au DIBP par voie orale in utero chez les rats provoque des effets sur les fœtus mâles associés au SPR, effets qui s'aggravent avec la dose. Dans une étude critique de Saillenfait *et al.* (2008), des rates Sprague-Dawley gravides ont reçu 125, 250, 500 ou 625 mg/kg p.c./jour de DIBP par gavage les jours de gestation (JG) 12 à 21. Parmi les effets les plus sensibles observés figuraient une diminution de la distance ano-génitale (DAG) au jour postnatal 1 (JPN1), une rétention des mamelons (RM) aux JPN12–14, et des effets sur les spermatozoïdes (oligospermie et azoospermie totale) et une dégénérescence des tubes séminifères à maturité (semaines postnatales 11 et 16) à des doses de 250 mg/kg p.c./jour et plus en l'absence d'effets chez les mères.

Une étude plus récente visant à évaluer dans quelle mesure le DIBP et d'autres phtalates pouvaient influer sur la production de testostérone fœtale (*ex vivo*) chez des rates SD gravides a révélé que l'administration de DIBP altérait la production de testostérone testiculaire pendant la gestation à des doses égales ou supérieures à 200 mg/kg p. c./jour avec une DE_{50} calculée de 288 mg/kg p.c./jour (Furr *et al.*, 2014).

À des doses supérieures, le début de la puberté (séparation du prépuce, ou SP) a été retardé et était associé à des malformations de l'appareil reproducteur, comme la non-descente des testicules (cryptorchidie [CRY]), l'hypospadias (HYP), l'exposition de l'os pénien, la fente du prépuce et la réduction du poids des testicules, des épididymes, des vésicules séminales et de la prostate. Des lésions histopathologiques étaient aussi présentes dans les testicules de ces mâles à maturité, principalement une dégénérescence des tubes séminifères. Des résultats similaires ont également été observés dans des études antérieures, à des doses plus fortes (tableau 9-20; Saillenfait *et al.*, 2005; Borch *et al.*, 2006; Saillenfait *et al.*, 2006; Boberg *et al.*, 2008).

Parmi les autres effets à des doses supérieures figuraient une embryotoxicité, une réduction de la viabilité fœtale et des malformations viscérales et squelettiques chez les fœtus (Saillenfait *et al.*, 2005, 2006; Howdeshell *et al.*, 2008). Une légère maternotoxicité était observable à des doses de 500 mg/kg p.c./jour et plus et s'accompagnait de modifications transitoires du poids corporel devenant significatives à une dose de 900 mg/kg p.c./jour dans certaines études (Saillenfait *et al.*, 2005, 2006; Howdeshell *et al.*, 2008), alors que, dans d'autres études, aucune maternotoxicité n'a été observée à des doses similaires (Saillenfait *et al.*, 2008; Hannas *et al.*, 2011).

Deux études distinctes ont évalué la capacité du DIBP d'influer sur la stéroïdogenèse chez le fœtus mâle en développement par la mesure des taux de testostérone testiculaire. Howdeshell *et al.* (2008) et Hannas *et al.* (2011) ont tous deux établi que l'exposition in utero au DIBP pendant la fenêtre critique de programmation de la masculinisation provoquait une réduction des taux de testostérone testiculaire à des doses similaires à celles où des effets sur les paramètres de la masculinisation et des malformations de l'appareil reproducteur ont été observées dans d'autres études (300 mg/ kg p.c./jour.). Pour de plus amples renseignements sur ces études, voir le tableau 8-20 et le document sur l'utilisation des catégories (Santé Canada, 2015a).

Afin d'étudier plus à fond la stéroïdogenèse induite par le DIBP, Boberg *et al.* (2008) ont analysé in vivo l'expression de certains gènes impliqués dans la stéroïdogenèse. Les résultats ont révélé que le DIBP réduisait les taux testiculaires d'ARNm des gènes SR-B1, StAR, P450c17, P450scc et INSL3 chez les petits mâles exposés au DIBP pendant la gestation (JG19 et JG21). Par ailleurs, le DIBP réduisait les taux testiculaires d'ARNm du gène SF-1. Hannas *et al.* (2011) ont également confirmé des modifications de l'expression de certains gènes à des doses inférieures à celles où les taux de testostérone étaient réduits (300 mg/kg p.c./jour). Chez les fœtus, le DIBP réduisait les niveaux d'expression testiculaire de l'ARN des gènes StAR et Cyp11a à des DE_{50} de 191 et 171 mg/kg/jour, respectivement. Une analyse plus poussée, publiée en 2012, a montré que le DIBP réduisait l'expression d'autres gènes impliqués dans la biosynthèse des stéroïdes, comme les gènes SR-B1, 3βHSD et CYP17A1 (Hannas *et al.*, 2012). Pour de plus amples renseignements sur ces études, voir le document sur l'utilisation des catégories (Santé Canada, 2015a).

Tableau 9-20 : Effets d'une exposition au DIBP pendant la gestation chez les petits mâles (mg/kg p.c./jour)

Souche et espèce; dose (mg/kg p.c./ jour); voie; durée (référence)	Taux de testostérone[a] (T, S)	Paramètres de féminisation[a]	Malformations de l'appareil reproducteur et/ou fertilité[c]	Autres paramètres de dévelop-pement[d]	Effets chez les mères
Rats SD; 0, 125, 250, 500, 625; gavage; JG12–21 (Saillenfait *et al.*, 2008)	NM	**250** (DAG) **250** (RM) 500 (SP au JPN40)	500 (CRY) 500 (HYP) **250** (PT) **250-500** (FER)	250 (prostate) : 500 (POR) 625 (p.c.) SE (VF) SE (EMB) NM (ESV)	SE
Rats SD de Harlan; 0, 100, 200, 300, 500, 600, 750, 900; JG14 à 18 (Furr *et al.*, 2014)	**200** (T) [DE_{50} = 288, *ex vivo*] NM (S)	NM	NM	NM (p.c.) NM (POR) SE[e] (VF) NM (EMB) NM (ESV)	SE
Rats SD; 0, 100, 300, 600, 900; gavage; JG8–18 Howdeshell *et al.*, 2008)	**300 (↓ T)** NM (S)	NM	NM	NM (POR) NM (p.c.) 900 (VF) 900 (EMB) NM (ESV)	DMENO = 900 (↓ p.c.)
Rats SD; 0, 250, 500, 750, 1 000; gavage, journalier; JG6–20 (Saillenfait *et al.*, 2006)	NM	NM	750 (CRY, MTT= 500) NM (HYP) 750 (PT - ectopique) NM (FER)	NM (POR) 500 (p.c.) SE (VF) 750 (EMB) 750 (ESV)	DMENO = 500 (p.c. transi-toires)
Rats SD; 0, 100, 300, 600, 900; gavage; JG14–18 Hannas *et al.*, 2011)	**300 (↓ T)** **(*ex vivo*)** NM (S)	NM	NM	NM	SE
Rats Wistar; 0, 600; gavage; JG7–21 (Borch *et al.*, 2006; Boberg *et al.*, 2008)	600 (↓ T) NM (S)	600 (DAG) NM (RM) NM (SP)	NM (CRY) NM (HYP) 600 (PT) NM (FER)	NM (POR) 600 (p.c.) NM (VF) NM (EMB) NM (ESV)	RND
Rats SD; 0, 250, 500, 750, 1 000; gavage; JG6–20 (Saillenfait *et al.*, 2005 dans Saillenfait *et al.*, 2006)	NM	NM	750 (CRY) NM (HYP) NM (PT) NM (FER)	NM (POR) 750 (p.c.) 750 (VF) SE (ESV) 500 (EMB)	DMEO = 750 (transitoires p.c., POR[NS] corrigé en fonction du poids utérin)

Souche et espèce; dose (mg/kg p.c./ jour); voie; durée (référence)	Taux de testostérone[a] (T, S)	Paramètres de féminisation[a]	Malformations de l'appareil reproducteur et/ou fertilité[c]	Autres paramètres de dévelop-pement[d]	Effets chez les mères
Souris CD-1; 0, 4 000; gavage; JG6–13 (Hardin *et al.*, 1987)	NM	NM	NM	NM (POR) NM (p.c.) 4 000[e] (VF-mortalité de tous les petits) 4 000 (EMB) NM (ESV)	DMENO = 4 000[f] (54 % mortalité maternelle)

[a] Taux de testostérone mesurés (peuvent comprendre la quantité/production) à divers jours suivant la naissance. T = testostérone testiculaire; S = testostérone sérique.
[b] Les paramètres de féminisation peuvent comprendre la distance ano-génitale (DAG), la rétention des mamelons (RM) et la séparation du prépuce (SP).
[c] Les malformations comprennent la cryptorchidie (CRY), l'hypospadias (HYP), une pathologie testiculaire (PT) et/ou des effets sur la reproduction, comme la fertilité (FER) chez les petits (numération et mobilité des spermatozoïdes) ou le succès de la reproduction au stade adulte après une exposition in utero. MTT = migration testiculaire transabdominale
[d] Les autres effets sur le développement comprennent la diminution du poids corporel fœtal global au JPN1 (p.c.), la diminution du poids des organes reproducteurs (POR), la viabilité fœtale (VF) et l'embryotoxicité (EMB), ou les effets sur la fréquence des malformations externes, squelettiques ou viscérales (ESV).
[e] Des données limitées concernant les effets du DIBP sur la viabilité fœtale a été présentée dans cet article (Furr *et al.*, 2014).
[f] Dose d'essai la plus faible utilisée dans l'étude.
RND = résultats non déclarés (mais les mesures étaient indiquées dans la section Matériel et méthodes)
NM = non mesuré
NS = non statistiquement significatif
DMEO = dose minimale entraînant un effet observé
SE = sans effet observé dans l'intervalle de doses à l'essai. Lorsque seul SE est indiqué dans les quatre premières colonnes des effets, tous les paramètres dans la description au bas du tableau ont été mesurés, et aucun effet statistiquement significatif n'a été observé sur les critères dans l'intervalle des doses administrées.

Globalement, la dose sans effet nocif observé (DSENO) de DIBP par voie orale la plus élevée pour ce qui est de la toxicité pour le développement au stade in utero était de 125 mg/kg p.c./jour, d'après les effets observés sur l'appareil reproducteur mâle en développement : baisse de la production de testostérone testiculaire, diminution de la DAG, rétention des mamelons, effets sur les spermatozoïdes et les tubes séminifères et diminution du poids de la prostate (supérieure à 10 %) chez les mâles à maturité aux doses suivantes évaluées (dose minimale entraînant un effet nocif observé [DMENO] de 250 mg/kg p.c./jour) (Saillenfait *et al.*, 2008; Furr *et al.*, 2014). La dose avec effet dans cette étude a été qualifiée de dose à effet critique par d'autres pays lors d'évaluations récentes (Danish EPA, 2012; US CPSC CHAP, 2014; Germany, 2014). Aucun effet marqué sur les mères n'a été signalé, mais une réduction du gain de poids corporel pendant la gestation est survenue à une dose de 900 mg/kg p.c./jour (DMENO; Howdeshell *et al.*, 2008). Comme mentionné précédemment, l'étude chez la souris ne permettait pas de bien évaluer la capacité du DIBP d'influer sur le développement de l'appareil reproducteur mâle. Aucune étude sur le développement ayant évalué l'exposition au DIBP chez d'autres espèces pendant la gestation n'a été répertoriée.

9.2.2.1.2 Exposition aux stades prépubère et pubère

Les résultats des études portant sur l'exposition par voie orale à des doses répétées chez des rats sexuellement immatures (JPN1–55) ont montré que l'administration de DIBP pouvait avoir des effets sur l'appareil reproducteur des rats mâles. Le tableau 9-21, ci-dessous, présente un résumé de ces études.

Chez le rat prépubère (JPN~21–39), l'exposition au DIBP provoque des effets sur les spermatozoïdes et les testicules. Zhu *et al.* (2010) ont exposé au DIBP de jeunes rats Sprague-Dawley mâles à raison de 100, 300, 500, 800 et 1 000 mg/kg p.c./jour, une fois le JPN21 ou une fois par jour pendant 7 jours (JPN21–28). Ils ont observé une augmentation de l'apoptose des cellules spermatogènes à des doses égales ou supérieures à 500 mg/kg p.c./jour avec ces deux durées d'exposition. L'administration répétée de DIBP par voie orale a également causé une diminution du poids des testicules et une altération de la distribution des filaments de vimentine dans les cellules de Sertoli, ce qui, de l'avis des auteurs, est corrélé avec un décollement des cellules spermatogènes de l'épithélium séminifère. Ces effets n'ont pas été observés chez les souris C56BL/6N prépubères soumises à un essai dans les mêmes conditions, à l'exception d'une diminution du poids des testicules à la dose la plus élevée (1 000 mg/kg p.c./jour) après une exposition répétée (Zhu *et al.*, 2010).

Oishi et Hiraga (1980a) ont observé des effets sur la spermatogenèse et une diminution du poids relatif des testicules chez des rats Wistar après l'administration d'une dose élevée de DIBP les JPN35 à 42 (tableau 9-21). Les auteurs ont également noté une hausse significative des concentrations de testostérone testiculaire chez les rats qui avaient reçu une dose de 1 212 mg/kg p.c./jour ($p < 0,05$), mais pas chez les souris qui avaient reçu une dose de 2 083 mg/kg p.c./jour (Oishi et Hiraga, 1980a,b). En outre, les souris, mais pas les rats, présentaient une augmentation relative du poids des testicules à des doses élevées (Oishi et Hiraga, 1980b), ce qui ne concorde pas avec l'autre étude plus récente chez la souris dans laquelle une diminution du poids des testicules avait été observée (Zhu *et al.*, 2010).

Dans une étude plus ancienne (Hodge, 1954), des rats albinos tout juste sevrés (espèce et âge non précisés) ont ingéré 0, 0,1, 1,0 et 5 % de DIBP dans leurs aliments pendant 16 semaines. Des baisses significatives du poids corporel ainsi que du poids absolu et relatif des testicules ont été constatées dans le groupe à dose élevée. Les effets systémiques légers comprenaient une augmentation du poids relatif du foie à la dose la plus forte sans effet histopathologique (Hodge, 1954).

Tableau 9-21. Effets de l'exposition au DIBP par voie orale chez les mâles prépubères ou pubères (mg/kg p.c./jour)

Souche et espèce; dose (mg/kg p.c./jour); voie; durée (référence)	Stade de vie au début de l'administration (âge)	Taux d'hormones[a] (T, S, LH)	Fertilité[b]	Pathologie de l'appareil reproducteur[c]	Autres effets[d]
Rats SD; 0 100, 300, 500, 800, 1 000; gavage; JPN21–28 Zhu *et al.*, 2010)	Prépubères	NM	**500** (↑ apoptose des cellules spermato-gènes**)**	**500** (désorganisation des filaments de vimentine dans les cellules de Sertoli)	RND (p.c.) **500 (POR)** NM (TS)
Rats SD; 0,100, 300, 500, 800, 1 000; gavage, une fois; JPN21 Zhu *et al.*, 2010)	Prépubères	NM	**500** (↑ apoptose des cellules spermato-gènes**)**	NM	RND (p.c.) SE (POR) NM (TS)
Rats Wistar; 0, 2 %, est. 0, 1 212 selon la US CPSC (2010a); alimentaire; JPN35–42 (Oishi et Hiraga, 1980a)	Prépubères/ pubères	1 212e (↑ T) 1 212[e, NS] (↑ S)	1 212e (↓ spermato -genèse)	NM	1 212[e, NS] (p.c.) 1 212e (POR) DMEO = 1 212e (↑ poids du foie)
Souche? Rat; 0; 0,1; 1,0, 5 % (est. comme 0, 67, 738, 5 960 (mâles) selon la US CPSC (2010a); alimentaire; 16 semaines (Hodge, 1954 tel que cité par NICNAS, 2008; US CPSC, 2010a)	Tout juste sevrés/ âge non précisé	NM	NM	NM	4 861-5 960 (p.c.) 4 861-5 960 (POR) 4 861-5 960 (↑ poids rel. et abs. du foie)
Souris C56BL/6N; 0, 100, 300, 500, 800, 1 000; gavage, une fois; JPN21 Zhu *et al.*, 2010)	Prépubères	NM	800[PRDR] (apoptose des cellules spermato-gènes)	NM	RM (p.c.) SE (POR) NM (TS)
Souris C56BL/6N; 0, 100, 300, 500, 800, 1 000; gavage; JPN21–28 Zhu *et al.*, 2010)	Prépubères	NM	SE	NM	RM (p.c.) 1 000 (POR) NM (TS)
Souris JCL:ICR; 0, 2 %, est. 0, 2 083 selon US CPSC, 2010a; alimentaire; 5–7 jours (Oishi et Hiraga, 1980b)	« Jeunes »/ âge non précisé	SE (T) NM (S) NM (LH)	NM	NM	2 083[e] (p.c.) 2 083[e] (↑ POR) 2 083[e] (↑ poids du foie, ↓ poids des reins)

[a] Les taux d'hormones peuvent comprendre la quantité/production de testostérone testiculaire (T), de testostérone sérique (S) ou d'hormone lutéinisante (LH).
[b] Les paramètres de fertilité comprennent la numération, la mobilité, la morphologie et la viabilité des spermatozoïdes, les stades de la spermatogenèse ou le succès de la reproduction au stade adulte après une exposition in utero.

[c] Les pathologies de l'appareil reproducteur comprennent toute observation fondée sur l'examen histopathologique des testicules, notamment : gonocytes multinucléés (GMN), nécrose, hyperplasie, grappes de petites cellules de Leydig, vacuolisation des cellules de Sertoli, diminution du nombre de cellules de Leydig, augmentation de la taille des cellules de Leydig, dysgénésie focale ou atrophie des tubes séminifères.
[d] Les autres effets comprennent une diminution du poids corporel (p.c.) total, une diminution du poids des organes reproducteurs (POR) et une toxicité systémique (TS).
[e] Dose d'essai la plus faible utilisée dans l'étude.
NM = non mesuré
DMEO = dose minimale entraînant un effet observé
SE = sans effet observé dans l'intervalle de doses à l'essai. Lorsque seul SE est indiqué, tous les paramètres dans la description au bas du tableau ont été mesurés, et aucun effet statistiquement significatif n'a été observé sur les critères dans l'intervalle des doses administrées.
NS = non statistiquement significatif
PRDR = pas de relation dose-réponse

Dans l'ensemble, la DSENO de DIBP par voie orale la plus forte pour ce qui est de la toxicité pour la reproduction aux stades prépubère et pubère était de 300 mg/kg p.c./jour d'après les effets sur l'appareil reproducteur mâle : diminution du poids des testicules, augmentation de l'apoptose des cellules spermatogènes et altération de la distribution des filaments de vimentine dans les cellules de Sertoli à la dose suivante évaluée (500 mg/kg p.c./jour) (Zhu *et al.*, 2010). La dose de 300 mg/kg p.c./jour dans l'étude de Zhu *et al.* (2010) a également été considérée comme la DSENO sur la reproduction par la US CPSC CHAP (2014). Les études chez la souris indiquent que cette espèce n'est peut-être pas aussi sensible aux effets du DIBP sur la reproduction à ce stade de vie (Oishi et Hiraga, 1980b; Zhu *et al.*, 2010). Les effets systémiques bénins étaient une augmentation du poids du foie chez les rats ainsi qu'une augmentation du poids du foie et une diminution du poids des reins chez les souris à des doses égales ou supérieures à 1 212 mg/kg p.c./jour (Oishi et Hiraga, 1980a,b; Hodge, 1954). Aucune étude sur une autre espèce qui aurait reçu du DIBP par toute voie d'administration à ce stade de vie n'a été recensée.

9.2.2.1.1 Exposition par voie orale chez des mâles adultes matures

Aucune étude portant sur les effets possibles du DIBP sur la santé n'a été recensée chez les rats mâles adultes sexuellement matures (JPN55 +) par toute voie d'exposition. Le phtalate de dibutyle (DBP) (ester dibutylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique : numéro CAS 84-74-2) a été considéré comme l'analogue le plus près du DIBP en raison de la similarité de la longueur et de la nature des chaînes ester (section 2.3.2; Santé Canada, 2015a). Les études pertinentes réalisées avec le DBP sont décrites sommairement ci-après et résumées au tableau 9-22.

Un examen des effets du DBP sur l'appareil reproducteur des rats mâles adultes a révélé des effets sur la numération et la mobilité des spermatozoïdes à partir de 500 mg/kg p.c./jour et une pathologie testiculaire à des doses similaires. Srivistava *et al.* (1990) ont administré du DBP à des doses de 250, 500 et 1 000 mg/kg p.c./jour à des rats Wistar adultes par gavage durant 15 jours. Ils ont signalé une réduction de 30 % du nombre de spermatozoïdes ainsi que des signes de désorganisation des tubes séminifères, une perturbation de la spermatogenèse et des espaces irréguliers dépourvus de spermatozoïdes chez les rats exposés à 500 mg/kg p.c./jour de DBP, en plus d'altérations de l'activité des enzymes liées à des événements spécifiques de la

spermatogenèse. Ces effets se sont aggravés à la dose la plus forte, une diminution d'environ 70 % du nombre de spermatozoïdes et de graves lésions des tubes séminifères ayant été observées.

Une étude plus récente de 14 jours chez des rats mâles Sprague-Dawley adultes a démontré une diminution du poids des épididymes et des signes d'atrophie des conduits épididymaires, une hyperémie du système vasculaire interstitiel et une oligospermie luminale à la plus forte dose évaluée (500 mg/kg p.c./jour) (Zhou *et al.*, 2011). Les auteurs de l'étude ont également constaté des effets significatifs sur l'activité des enzymes antioxydantes dans les épididymes.

Une étude similaire a révélé une baisse de la testostérone sérique à une dose de DBP de 500 mg/kg p.c./jour ainsi qu'une pathologie testiculaire à des doses plus élevées (750 à 1 000 mg/kg p.c./jour) chez des rats Sprague-Dawley après la même période d'exposition (O'Conner *et al.*, 2002). Parmi les effets systémiques légers figurait une augmentation du poids du foie sans indication histopathologique correspondante à la dose de 500 mg/kg p.c./jour (O'Conner *et al.*, 2002).

Il existe un grand nombre d'études portant sur la toxicité potentielle du DBP chez les souris mâles adultes, ce qui indique que la souris pourrait être moins sensible que le rat aux effets de ce produit à ce stade de vie. Le DBP n'a pas provoqué d'effet nocif sur la fertilité ou les testicules à des doses passablement élevées (900 à 3 689 mg/kg p.c./jour et même plus) (Lamb *et al.*, 1987; Morrissey *et al.*, 1988; Marsman *et al.*, 1995; Dobryznska *et al.*, 2011; Hao *et al.*, 2012). Marsman *et al.* (1995), après avoir comparé les modifications du taux de testostérone sérique chez les rats et les souris, ont signalé que le DBP provoquait une réduction des concentrations de testostérone chez les rats à une dose égale ou supérieure à 1 540 mg/kg p.c./jour après 90 jours d'administration, mais ne modifiait pas les concentrations chez les souris exposées à des doses similaires pour une même période.

Lors d'une étude, Higuchi *et al.* (2003) ont administré à des lapins mâles adultes (6 à 8 mois) des doses de DBP de 0 et 400 mg/kg p.c./jour par gavage durant 12 semaines. Des signes de pathologie testiculaire (perte d'épithélium germinal) et des anomalies morphologiques des spermatozoïdes ont été observés chez les animaux exposés. Le DBP n'a eu aucun effet sur les taux de testostérone sérique et le comportement d'accouplement à ce stade de vie ni sur le gain de poids corporel. Une augmentation du poids de la thyroïde a été signalée (Higuchi *et al.*, 2003).

Deux études insuffisamment analysées sur les effets du DIBP chez d'autres espèces ont été décrites dans des sources secondaires (chat, BASF, 1961, dans EC, 2004; chien, Hodge, 1954, dans NICNAS, 2008). Ces études ont été considérées comme ayant peu de valeur en raison de la petite taille de l'échantillon et de la nature des paramètres mesurés. Elles faisaient toutefois état d'une diminution du nombre de spermatozoïdes chez un chien après l'administration de 0,1 mL/kg par jour de DIBP dans les aliments pendant 2 mois (Hodge, 1954, dans NICNAS, 2008).

Tableau 9-22. Effets de l'exposition au DBP par voie orale chez les mâles adultes (mg/kg p.c./jour)

Souche et espèce; dose (mg/kg p.c./jour); voie; durée (référence)	Âge au début de l'administration	Taux d'hormones[a] (T, S, LH)	Fertilité[b]	Pathologie de l'appareil reproducteur[c]	Autres effets[d]
Rats SD; 0,100, 250, 500; gavage; 14 jours (Zhou *et al.*, 2011) 1 ml/100 g p.c. dans l'huile de maïs	Non précisé	NM	NM	**500** (atrophie des conduits épididymaires, hyperémie du système vasculaire interstitiel)	NM (p.c.) 500 (POR-épididyme) NM (TS)
Rats Wistar albinos; 0, 250, 500, 1 000; gavage; 15 jours (Srivastava *et al.*, 1990b) doses de 0,4 ml dans l'huile d'arachide, aucune mention de kg/p.c.	« Adulte » non précisé (225 g)	NM	**500** (↓ 30 % nombre de spermato-zoïdes)	**500** (désorganisation des tubes séminifères, spermatogenèse)	SE (p.c.) SE (POR) NM (TS)
Rats SD; 0, 250, 500, 750, 1 000; gavage; 15 jours (O'Connor *et al.*, 2002)	JPN70	NM (T) 500 (S) NM (LH)	NM	750e (dégénérescence testiculaire bilatérale minime, augmentation des cellules germinales dans l'épi.)	SE (p.c.) SE (POR) 500 (TS - ↑ poids du foie)
Rats Wistar; 0, 1,0 %. est. 0, 509; alimentaire [Task 3] « accouplement croisé »; 14 semaines (Wine *et al.*, 1997)	JPN70	NM	SE	SE	SE (p.c.) RND (POR) 509[f] (TS- ↑ poids du foie et des reins)
Rats F344; 0, 2 500, 5 000, 10 000, 20 000, 40 000 ppm est. 0, 176, 359, 720, 1 540, 2 964 (HC, 1994); alimentaire; 90 jours (Marsman *et al.*, 1995)	JPN56	SE (T) 1 540 (↓ S) NM (LH)	1 540 (hypospermie, numération des spermatides, mobilité des spermatozoïdes dans les épididymes)	720 (lésion testiculaire – atrophie de l'épithélium germinal)	720 (p.c.) 1 540 (POR) 720 (TS – poids du foie et des reins, pathologie hépatique)
Rats SD; 0, 10 000 ppm de DBP, est. 0, 1 400 (HC, 1994); alimentaire;	JPN70–84	NM	RND	NM	SE (p.c.) 1 400[f] (POR queue des épididymes) RND (TS)

Souche et espèce; dose (mg/kg p.c./jour); voie; durée (référence)	**Âge au début de l'adminis-tration**	**Taux d'hormones[a] (T, S, LH)**	**Fertilité[b]**	**Pathologie de l'appareil reproducteur[c]**	**Autres effets[d]**
26 sem. (Marsman *et al.*, 1995)					
Souris B6C3F1; 0, 1 250, 2 500, 5 000, 10 000, 20 000 ppm est. 0, 163, 353, 812, 1 601, 3 689; alimentaire; 90 jours (Marsman *et al.*, 1995)	JPN56	NM (T) 163[f, PRDR] (↑ S) NM (LH)	SE	SE	812 (p.c.) 812 (POR) 812 (ST-↑ poids du foie), 1 601 (TS-pathologie du foie)
Souris suisses CD-1; 0, 300, 3 000, 10 000 ppm est. 0, 60, 600, 2 000 (HC, 1994); alimentaire; 26 sem., 2 générations (Marsman *et al.*, 1995)	JPN70–84	NM	SE (accouplement croisé et spermatozoï-des)	SE	2 000 (p.c. – seule dose évaluée) SE (POR) SE (TS)
Souris COBS Crl : CD-1, (IRC) BR albinos exogames; 0, 0,03 %; 0,3, 1,0 %; est. 0, 39, 390, 1 300; alimentaire; 7 jours avant l'accouplement – JPN98, 18 sem. (Lamb *et al.*, 1987; Morrissey *et al.*, 1988)	JPN42	NM	SE (accouplement croisé et spermatozoï-des)	SE	1 300[NS] (p.c.) SE (POR) SE (TS)
Souris Pzh: Sfis exogames; 0, 500, 2 000; gavage; 8 semaines, 3 fois/semaine 1995; Dobryznska *et al.*, 2011)	JPN56	NM	2 000[NS]	NM	NM (p.c.) NM (POR) 3) 2 000 (TS – effets sur la reproduction de la génération F1)
Souris Kuming; 0, 900; gavage; 35 jours, tous les deux jours (Hao *et al.*, 2012)	Non précisé	NM	SE (nombre, survie, malform. des spermato-zoïdes)	SE	NM

Souche et espèce; dose (mg/kg p.c./jour); voie; durée (référence)	**Âge au début de l'administration**	**Taux d'hormones[a] (T, S, LH)**	**Fertilité[b]**	**Pathologie de l'appareil reproducteur[c]**	**Autres effets[d]**
Lapins Dutch-Belted; 0, 400; gavage; 12 semaines (Higuchi *et al.*, 2003)	6–8 mois	NM (T) SE (S) NM (LH)	400[f] (anomalies des spermatozoïdes, SE sur le comportement d'accouplement)	400[f] (perte d'épithélium germinal)	SE (p.c.) SE (POR) 3) 400[f] (TS – ↑ poids de la thyroïde)

[a] Les taux d'hormones peuvent comprendre la quantité/production de testostérone testiculaire (T), de testostérone sérique (S) ou d'hormone lutéinisante (LH).
[b] Les paramètres de fertilité comprennent la numération, la mobilité, la morphologie et la viabilité des spermatozoïdes, les stades de la spermatogenèse et le succès de la reproduction après l'accouplement.
[c] Les pathologies de l'appareil reproducteur comprennent toute observation fondée sur l'examen histopathologique des testicules, notamment : gonocytes multinucléés (GMN), nécrose, hyperplasie, grappes de petites cellules de Leydig, vacuolisation des cellules de Sertoli, diminution du nombre de cellules de Leydig, augmentation de la taille des cellules de Leydig, dysgénésie focale ou atrophie des tubes séminifères.
[d] Les autres effets comprennent une diminution du poids corporel (p.c.) total, une diminution du poids des organes reproducteurs (POR) et une toxicité systémique (TS).
[e] O'Connor *et al.* (2002) n'ont pas publié d'analyse statistique concernant les paramètres de la pathologie de la reproduction. Ils ont toutefois indiqué que, à la dose de 1 000 mg/kg, 6 échantillons sur 15 affichaient une dégénérescence testiculaire bilatérale et une augmentation du nombre de cellules germinales détachées dans les conduits des épididymes. Aucune pathologie des testicules ou des épididymes n'a été détectée à des doses ≤ 500.
[f] Dose d'essai la plus faible utilisée dans l'étude.
RND = résultats non déclarés (mais les mesures étaient indiquées dans la section Matériel et méthodes)
NM = non mesuré
SE = sans effet observé dans l'intervalle de doses à l'essai. Lorsque seul SE est indiqué, tous les paramètres dans la description au bas du tableau ont été mesurés, et aucun effet statistiquement significatif n'a été observé sur les critères dans l'intervalle des doses administrées.
PRDR = pas de relation dose-réponse
NS = non statistiquement significatif

Globalement, la plus forte DSENO de DBP en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction était de 250 mg/kg p.c./jour d'après une atrophie des conduits épididymaires, une hyperémie du système vasculaire interstitiel, une oligozoospermie luminale et une diminution du poids des organes reproducteurs (épididymes) ainsi que des effets sur la numération et la mobilité des spermatozoïdes, une désorganisation des tubes séminifères, une altération de la spermatogenèse et des espaces irréguliers dépourvus de spermatozoïdes chez les rats mâles adultes exposés à la dose de DBP de 500 mg/kg p.c./jour dans deux études (Srivastava *et al.*, 1990; Zhou *et al.*, 2011). La DMENO la plus faible pour ce qui est de la toxicité systémique était de 720 mg/kg p.c./jour d'après l'augmentation du poids des reins et du foie, des altérations cytoplasmiques hépatocellulaires et l'augmentation du nombre de peroxysomes chez les rats mâles (Marsman *et al.*, 1995). Les quelques études sur le DIBP administré par voie orale chez le chat et le chien ne fournissent pas plus d'information, et aucune étude chez d'autres espèces par toute voie d'exposition à ce stade de vie n'a été recensée. Par conséquent, la DSENO de 250 mg/kg p.c./jour sera utilisée comme dose à effet critique en ce qui concerne la toxicité du DIBP pour la reproduction à ce stade de vie.

9.2.2.2 Exposition par voie orale chez les femelles

Huit études publiées concernant les effets du DIBP sur la reproduction et le développement chez les femelles ont été recensées. La plupart de ces études ont été réalisées chez le rat, et le DIBP a été administré aux animaux par voie orale à différentes périodes de gestation.

La plus faible DMENO par voie orale entraînant une toxicité pour le développement chez les femelles (500 mg/kg p.c./jour) est basée sur l'étude chez le rat décrite dans la section précédente (Saillenfait *et al.*, 2006). La toxicité pour le développement s'est produite à des doses non toxiques pour les mères et se manifestait par une croissance anormale (réduction statistiquement significative du poids corporel des fœtus à des doses égales ou supérieures à 500 mg/kg p.c./jour avec une DSENO de 250 mg/kg p.c./jour).

La plus faible DMENO recensée en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction chez les femelles adultes (750 mg/kg p.c./jour) est également basée sur l'étude de Saillenfait *et al.* (2006) sur la toxicité pour le développement ainsi que sur une étude préliminaire similaire dans laquelle l'exposition par gavage a eu lieu les JG6 à 20 à des doses de 0, 250, 500, 750 et 1 000 mg/kg p.c./jour (Saillenfait *et al.*, 2005, tel que cité dans Saillenfait *et al.*, 2006 et ECHA, 2009). Les effets critiques comprenaient une altération de la fertilité et de l'issue de la gestation (augmentation statistiquement significative des pertes post-implantatoires par portée, des résorptions par portée et du nombre de fœtus vivants par portée) (Saillenfait *et al.*, 2006) et une augmentation du nombre de résorptions (Saillenfait *et al.*, 2005), survenant à des doses égales ou supérieures à 750 mg/kg p.c./jour (DSENO de 500 mg/kg p.c./jour).

De manière générale, les effets sur le développement chez les femelles ont été détectés à des doses égales ou supérieures à 500 mg/kg p.c./jour après exposition par voie orale avec des critères d'effet critiques associés à des anomalies de la croissance, des anomalies du développement de l'appareil reproducteur, des déficits fonctionnels, une létalité et une faible tératogénicité. Lorsque les effets ont été examinés séparément selon le sexe, les effets induits par le DIBP sur le développement des mâles et des femelles ont été observés aux mêmes doses, bien que quelques études aient déclaré une sensibilité plus grande des jeunes mâles que des jeunes femelles. Les effets du DIBP sur la reproduction chez les femelles et les altérations de la fertilité et de l'issue de la gestation (embryolétalité) ont été observés à des doses égales ou supérieures à 750 mg/kg p.c./jour, soit des doses supérieures à celles auxquelles des effets sur la reproduction ont été observés chez les mâles.

9.2.2.3 Toxicité pour la reproduction et le développement : données chez l'humain

Les études épidémiologiques existantes portant sur la relation possible entre les effets observés et l'exposition au DIBP chez l'humain ont été analysées (annexe J; Santé Canada, 2015b). Globalement, aucune association n'a été établie entre le DIBP et le phtalate de mono-isobutyle (MiBP), son métabolite, et les effets sur les hormones

jouant un rôle dans la reproduction chez l'homme (Joensen *et al*., 2012), la naissance avant terme et l'âge gestationnel (Wolff *et al*., 2008; Meeker *et al*., 2009; Ferguson *et al*., 2014c), les mesures à la naissance (Wolff *et al*., 2008; Philippat *et al*., 2012) ou tout autre paramètre lié à la reproduction (endométriose, gynécomastie, délai avant la gestation) qui a été examiné (Mieritz *et al*., 2012; Upson *et al*., 2013; Buck Louis *et al*., 2014). Des preuves jugées insuffisantes d'une association entre le MIBP et l'expression de gènes dans le placenta ont été relevées (Adibi *et al*., 2010). Les preuves d'une association entre l'exposition au MIBP et le neurodéveloppement mental et psychomoteur ou la fonction comportementale et cognitive étaient insuffisantes (Engel *et al.*, 2010; Yolton *et al*., 2011; Whyatt *et al.*, 2012; Téllez-Rojo *et al*., 2013).

Des études plus récentes ont mis en évidence des associations entre le DIBP et divers paramètres, mais ces études n'ont pas encore été évaluées à l'aide des critères de Downs et Black. Des résultats contradictoires ont été obtenus en ce qui a trait à l'association entre le MIBP et les taux d'hormones (p. ex. œstradiol, testostérone, sulfate de DHEA) chez les deux sexes (Ferguson *et al.*, 2014a; Meeker et Ferguson, 2014; Sathyanarayana *et al.*, 2014; Watkins *et al.*, 2014). Il n'y avait pas d'association entre le MIBP et la puberté chez les femelles (Wolff *et al.*, 2014; Watkins *et al.*, 2014), la puberté chez les mâles (Ferguson *et al.*, 2014), l'expression génique dans le placenta (LaRocca *et al*., 2014) et la naissance avant terme (Ferguson *et al.*, 2014). Des associations contradictoires ont été observées entre le MIBP et la fonction neurocomportementale et cognitive et le développement psychomoteur (Kobrosly *et al.*, 2014; Polanska *et al.*, 2014; Braun *et al.*, 2014).

9.2.2.4 Autres effets systémiques[25]

9.2.2.4.1 Études à doses répétées

La base de données sur la toxicité du DIBP après l'administration de doses répétées se limite à quelques études de courte durée et études sur la toxicité subchronique par voie orale chez le rat et la souris. D'après les données disponibles, le DIBP présente une très faible toxicité systémique. Les études sont décrites sommairement plus loin.

Dans une étude de courte durée chez le rat dans laquelle les femelles ont reçu dans leurs aliments 0, 50, 100, 200 ou 2 000 mg de DIBP/kg p.c./jour pendant 14 jours, une hausse de l'activité de la 12-hydroxylase de l'acide dodécanoïque hépatique et une baisse des taux de triglycérides sériques ont été observées à des doses égales ou supérieures à 100 mg/kg p.c./jour. Une augmentation du poids absolu et relatif du foie, une hausse des taux d'albumine sérique et une diminution des taux de cholestérol ont également été constatées à la plus forte dose évaluée. Aucun changement histopathologique dans le foie n'a été relevé (BUA, 1998).

[25] Cette section présente les études évaluant les effets autres que les effets sur la reproduction.

Lorsque des rats mâles ont été exposés pendant 1 mois à des doses de 0, 0,01, 0,1, 1, 2 ou 5 % de DIBP dans leurs aliments (équivalent de 0, 15, 142, 1 417, 2 975 et 8 911 mg/kg p.c./jour, selon la US CPSC, 2010a), une réduction de la croissance a été observée chez les animaux exposés à la dose la plus élevée (les poids corporels finaux équivalaient à environ 62 % de ceux du groupe témoin et 75 % de ceux des autres groupes d'essai). Une hausse significative du poids absolu et relatif du foie et une hausse significative du poids relatif des reins ont également été observées chez les animaux ayant reçu 1 417 et 2 975 mg/kg p.c./jour, respectivement. L'examen histologique n'a révélé aucune lésion hépatique ou rénale importante liée au traitement (Hodge, 1953).

Dans une autre étude, deux chiens ont été nourris d'aliments contenant du DIBP pendant 2 mois (un mâle ayant reçu 0,1 mL/kg d'aliments et une femelle ayant reçu 2,0 mL/kg d'aliments; l'équivalent de 1 et 16 mg/kg p.c./jour, respectivement, selon la US CPSC, 2010a). Chez la femelle, le poids relatif du foie était augmenté (en comparaison avec le poids relatif du foie du mâle), mais aucune lésion histopathologique n'a été décelée. Toutefois, vu les limites de l'étude (petit nombre d'animaux soumis aux essais et absence de témoins simultanés ou d'informations sur les témoins historiques), il n'a pas été possible de déduire une concentration entraînant un effet (Hodge, 1954).

Dans une étude d'alimentation subchronique dans laquelle des rats albinos mâles et femelles ont été exposés pendant 16 semaines (voir la section 9.2.2.1.2 et Hodge, 1954 pour de plus amples renseignements sur le protocole d'étude), une diminution du gain de poids corporel (plus de 10 %) a été observée chez les mâles et les femelles ayant reçu la plus forte dose (mâles : 5 960 mg/kg p.c./jour; femelles : 4 861 mg/kg p.c./jour). Les poids corporels finaux étaient significativement plus bas que ceux des témoins parmi les rats ayant reçu la dose la plus élevée (réduction de 43 % chez les mâles et de 13 % chez les femelles). Une augmentation du poids absolu et relatif du foie a également été observée chez les deux sexes à la dose la plus élevée, et le poids absolu et relatif des testicules était significativement réduit à cette dose chez les mâles. Aucun changement histopathologique n'a été noté dans le foie ni dans les reins (l'examen histopathologique des autres organes n'a pas été réalisé).

Dans une autre étude de toxicité subchronique dans laquelle quatre chats ont reçu 1 486 mg de DIBP/kg p.c./jour par gavage pendant 3 mois, une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire, de la diarrhée et des vomissements ont été observés. La survie n'a pas été modifiée, et les paramètres sanguins et la fonction hépatique sont demeurés inchangés (BASF, 1961). Cependant, le manque de détails dans cette étude limite l'interprétation des résultats.

9.2.2.4.2 Cancérogénicité

Le DIBP n'a pas été classé dans une catégorie de cancérogénicité par d'autres organismes internationaux, et aucune étude de toxicité chronique ou de cancérogénicité n'a été répertoriée concernant ce phtalate. La recherche documentaire n'a pas non plus permis de trouver une étude sur son plus proche analogue, le DBP. Cependant, aucune

lésion précancéreuse n'a été notée chez les animaux exposés à une dose élevée de DIBP dans les études de courte durée et les études de toxicité subchronique. En outre, dans une étude multigénérationnelle au cours de laquelle des rats Sprague-Dawley (20/sexe/groupe; 40/sexe pour les témoins) ont reçu du DBP à des doses de 0, 0,1, 0,5 et 1,0 % dans leurs aliments (0, 52, 256 et 509 mg/kg p.c./jour chez les mâles et 0, 80, 385 et 794 mg/kg p.c./jour chez les femelles), le seul effet systémique signalé chez les adultes de la génération F1 (exposés pendant une période importante de leur vie) était une diminution du poids corporel (NTP, 1995*; WIne *et al.*, 1997).

9.2.2.4.3 Génotoxicité

Le DIBP n'a pas été considéré comme mutagène dans plusieurs essais bactériens de mutation réverse utilisant les souches TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 et TA 1538 de *S. typhimurium*, avec ou sans activation métabolique (Simmon, 1977; Zeiger, 1982; Zeiger, 1985; Huels AG, 1988; Sato, 1994). Dans un essai de résistance à la 8-azaguanine, le DIBP n'était pas non plus mutagène en présence ou en absence d'activation métabolique (Seed, 1982). Cependant, le DIBP provoquait des lésions de l'ADN (des cassures simple brin) in vitro dans un test des comètes au cours duquel des cellules humaines étaient utilisées (cellules oropharyngées, cellules de la muqueuse qui tapisse le cornet nasal inférieur et lymphocytes) (Kleinsasser, 2000; Kleinsasser, 2001a,b).

9.2.2.4.4 Données concernant la toxicité systémique chez l'humain

Les études épidémiologiques existantes portant sur la relation possible entre les effets observés et l'exposition au DIBP chez l'humain ont été examinées (annexe J; Santé Canada, 2015b). Globalement, il existait des preuves limitées d'une association entre l'exposition au DIBP et au MIBP et le diabète (Lind *et al.*, 2012b; James-Todd *et al.*, 2012; Trasande *et al.*, 2013a). Les preuves d'une association entre le MIBP et le stress oxydatif (Ferguson *et al.*, 2011; Ferguson *et al.*, 2012), la fonction cardiovasculaire (Lind et Lind, 2011; Shiue, 2013; Trasande *et al.*, 2013b; Trasande *et al.*, 2014) ou l'obésité (Lind *et al.*, 2012a; Teitelbaum *et al.*, 2012; Trasande *et al*., 2013c; Wang *et al.*, 2013) étaient insuffisantes. Des preuves insuffisantes d'une association inverse entre le MIBP et le risque de cancer du sein ont été relevées (Lopez-Carrillo *et al.*, 2010; Martinez-Nava *et al.*, 2013). Aucune association n'a été observée entre le DIBP ou le MIBP et les symptômes d'asthme ou d'allergie (Hoppin *et al.*, 2013; Callesen *et al.*, 2014a) ou les taux sériques d'hormones thyroïdiennes (Meeker et Ferguson, 2011).

Des études plus récentes ont mis en évidence des associations entre le DIBP et divers paramètres, mais ces études n'ont pas encore été évaluées à l'aide des critères de Downs et Black. Des associations significatives ont été constatées entre le MIBP et des biomarqueurs du diabète (Huang *et al.*, 2014) et de l'obésité (Christensen *et al.*, 2014b; Buser *et al.*, 2014). Callesen *et al.* (2014b) n'ont signalé aucune association entre le MIBP et l'asthme, la dermatite atopique ou la rhinoconjonctivite. Cependant, Bamai *et al.* (2014) ont conclu à une association entre la dermatite atopique et le DIBP présent dans la poussière de plancher, mais pas dans la poussière sur de multiples surfaces.

Une association significative a été signalée entre le MIBP et la pression sanguine chez la femme (Shiue et Hristova, 2014), mais aucune association n'a été établie lorsque les deux sexes étaient regroupés (Shiue, 2014a,b; Shiue et Hristova, 2014) et chez l'homme seul (Shiue et Hristova, 2014). Le MIBP était associé au stress oxydatif, mais pas à l'inflammation (Ferguson *et al.*, 2014d). Aucune association n'a été observée entre le MIBP et l'ostéoporose (Min et Min, 2014).

9.2.3 DCHP

9.2.3.1 Effets sur le développement et la reproduction chez les mâles

9.2.3.1.1 Début du développement : exposition in utero

Une recherche documentaire a permis de répertorier quatre études portant sur la toxicité potentielle du DCHP pendant la gestation chez le rat, toutes centrées sur les effets sur la reproduction chez les mâles pendant la fenêtre de programmation de la masculinisation (JG15–17), période où les éventuels effets anti-androgènes seraient observés. Le tableau 9-23, ci-dessous, présente ces études. Aucune autre étude chez d'autres espèces concernant les effets sur le développement de l'exposition au DCHP pendant la gestation n'a été recensée.

Dans une étude de toxicité sur deux générations, le DCHP a été associé de façon proportionnelle à la dose à des effets sur la génération parentale (F0) et sur les descendants de deux générations (F1 et F2). Dans cette étude, des rats mâles et des rats femelles des générations F0 et F1 ont reçu des doses de 0, 240, 1 200 et 6 000 ppm de DHCP dans leurs aliments durant ≥ 10 semaines au cours des périodes de préaccouplement et d'accouplement (voir le tableau 9-23). Les doses estimées étaient de 0, 16, 80 et 402 mg/kg p.c./jour chez les mâles de la génération F0 et de 0, 18, 90 et 457 mg/kg p.c./jour chez les mâles de la génération F1. Des effets sur le développement ont été constatés chez les jeunes mâles F1 et F2. Les chercheurs ont constaté une réduction statistiquement significative de la distance ano-génitale mesurée en longueur, ainsi qu'après ajustement en fonction du poids corporel, et une rétention des mamelons et des aréoles (RM) chez les mâles de la génération F2 ayant reçu des doses égales ou supérieures à 1 200 ppm (107 mg/kg p.c./jour d'après la quantité ingérée par les mères de la génération F1). Chez les mâles de la génération F1, ces effets ont été uniquement observés à la dose la plus élevée. Le poids fœtal était réduit chez les petits des générations F1 et F2 à la dose la plus élevée (Hoshino *et al.*, 2005). Une légère maternotoxicité a été observée aux doses de 1 200 et 6 000 ppm d'après une réduction du gain de poids corporel, une baisse de la consommation alimentaire et l'hypertrophie diffuse des hépatocytes (considérée comme statistiquement significative à $P < 0,05$, mais moindre que la réduction de 10 % de la consommation alimentaire et du poids corporel pendant la gestation) chez les femelles F0 (la DMENO pour la maternotoxicité a été estimée à 104 mg/kg p.c./jour). Vu l'absence d'effets sur d'autres paramètres du développement physique général tels que l'ouverture des yeux, le déploiement du pavillon de l'oreille et la percée des incisives, les effets sur la reproduction ou le développement que sont la DAG et la rétention des mamelons chez

les petits mâles de la génération F1 à la dose élevée n'ont pas été considérés comme secondaires à la maternotoxicité.

Chez la génération F1, les effets sur la reproduction observés lorsque les animaux F1 ont atteint l'âge de se reproduire comprenaient une réduction de 15 et de 24 % du nombre de spermatides dans les testicules et une atrophie testiculaire chez les mâles F1 ayant reçu les deux doses les plus fortes, soit 90 (2 sur 20) et 457 (9 sur 14) mg/kg p.c./jour, respectivement. À la dose la plus élevée, trois mâles présentaient des testicules petits ou mous, et l'un des mâles examinés n'avait pas de spermatozoïdes. Le poids relatif de la prostate était également réduit chez les mâles F1 ayant reçu une dose élevée. Le ratio des sexes, le nombre d'implantations et les indices d'accouplement, de fertilité et de natalité ne différaient pas de ceux des témoins, et il n'y a eu aucun changement dans les taux de testostérone sérique chez cette génération lors de l'examen au stade adulte (Hoshino *et al.*, 2005). Une réduction du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire a été observée chez les mâles F1 à la dose de 90 mg/kg p.c./jour (Hoshino *et al.*, 2005).

Une étude de toxicité pour le développement réalisée par Saillenfait *et al.* (2009) a permis d'observer une diminution liée à la dose de la DAG chez les nouveau-nés mâles des mères exposées au DCHP pendant la gestation (JG6–20) à partir de la plus faible dose évaluée (250, 500 et 750 mg/kg p.c./jour; gavage). Aucun effet sur la descente des testicules (cryptorchidie) n'a été détecté. Le poids corporel des mâles était réduit à la dose la plus forte (750 mg/kg p.c./jour), mais cette dose était également associée à une maternotoxicité et une réduction de la consommation alimentaire. Aucun signe de tératogénicité ou d'embryolétalité n'a été relevé à aucune des doses administrées aux mères. Dans cette étude, la DMENO pour la maternotoxicité était de 750 mg/kg p.c./jour, d'après une réduction significative du gain de poids corporel chez les mères. Une DMEO pour la toxicité maternelle de 500 mg/kg p.c./jour a été retenue d'après l'augmentation du poids absolu et relatif du foie des mères, non accompagnée d'anomalie histologique, aux deux plus fortes doses évaluées.

Dans une étude au cours de laquelle des rates gravides ont été exposées par gavage à des doses de 0, 20, 100 et 500 mg de DCHP/kg p.c./jour du JG6 au JPN20, des effets sur l'appareil reproducteur, comme la séparation retardée du prépuce, une réduction de la DAG, une hausse de la rétention des aréoles et des mamelons, l'hypospadias, une diminution du poids relatif du lobe ventral de la prostate ainsi que du muscle élévateur de l'anus et du muscle bulbocaverneux, et des changements histologiques dans les testicules et les reins (diminution des cellules germinales testiculaires et dégénérescence des tubes proximaux) ont été observés chez les animaux ayant reçu la dose la plus forte. Les auteurs ont attribué ces résultats aux effets anti-androgènes du DHCP. Une réduction du poids corporel et une réduction légère, mais significative, de l'indice de viabilité ont également été observées chez les petits mâles à cette dose. Une DSENO de 100 mg/kg p.c./jour et une DMENO de 500 mg/kg p.c./jour pour la toxicité pour le développement ont été établies d'après cette étude. Une DMEO de 100 mg/kg p.c./jour a été déterminée dans cette étude d'après une faible maternotoxicité fondée sur une augmentation du poids absolu et relatif du foie chez les mères aux doses de

100 et 500 mg/kg p.c./jour (respectivement 6 % et 19 % par rapport aux témoins) (Yamasaki *et al.*, 2009). Aucune observation histopathologique concernant le foie chez les mères ni aucun paramètre de développement physique général, comme l'ouverture des yeux, le déploiement du pavillon de l'oreille et la percée des incisives chez les petits, n'ont été signalés, ce qui limite l'interprétation de la santé maternelle aux résultats sur le plan du développement.

Dans une autre étude de toxicité pour le développement, Ahbab et Barlas (2013) ont administré des doses de DCHP de 0, 20, 100 ou 500 mg/kg p.c./jour à des rates Wistar albinos gravides par gavage les JG6 à 19 (tableau 9-23). Les résultats de cette étude ont une valeur limitée en raison de la méthode d'administration, mais des signes histologiques de malformations de l'appareil reproducteur (testicules, épididyme et prostate) et une hausse significative du nombre de spermatozoïdes anormaux ont été observés chez les petits mâles exposés à chaque dose de DCHP; cependant, les effets sur les spermatozoïdes n'étaient pas proportionnels à la dose. Aucune relation dose-réponse typique n'a été observée pour de nombreux paramètres, et il n'a pas été fait mention de la santé maternelle (Ahbab et Barlas, 2013).

Une étude plus récente montrant que le DCHP et d'autres phtalates peuvent modifier la production de testostérone fœtale (*ex vivo*) chez des rates SD gravides a révélé que ce phtalate modifiait la production de testostérone testiculaire pendant la gestation à des doses égales ou supérieures à 100 mg/kg p.c./jour, avec une DE_{50} calculée de 61,6 mg/kg p.c./jour (Furr *et al.*, 2014).

Tableau 9-23. Effets d'une exposition au DCHP pendant la gestation chez les petits mâles (mg/kg p.c./jour)

Souche et espèce; dose (mg/kg p.c./jour); voie; durée (référence)	**Taux de testostérone[a] (T, S)**	**Paramètres de féminisation[b]**	**Malformations de l'appareil reproducteur et/ou fertilité[c]**	**Autres paramètres de développe-ment[d]**	**Effets chez les mères**
Rats SD; 0, 240, 1 200, 6 000 ppm; **dose estimée femelles F1** : 0, 21, 107, 534; alimentaire; 2 générations, âge 3 sem. - JPN21 de F2 (16–18 sem.) (exposition in utero JG1–21) (Hoshino *et al.*, 2005)	SE (évalué uniquement chez les adultes)	**107** (DAG) **107** (RM) NM (SP)	NM (CRY) NM (HYP) NM (PT) NM (FER)	534 (p.c. au JPN21) NM (POR à la naissance) SE (EMB) SE (VF) SE (ESV) 534 (↑ poids rel. cerveau, ↓ poids rel. rate)	DMENO = 534 (p.c.) 534 (hypertrophie foie et cellules folliculaires thyroïdiennes, ↑ poids rel. foie)

Souche et espèce; dose (mg/kg p.c./jour); voie; durée (référence)	**Taux de testostérone[a] (T, S)**	**Paramètres de féminisation[b]**	**Malformations de l'appareil reproducteur et/ou fertilité[c]**	**Autres paramètres de développe-ment[d]**	**Effets chez les mères**
Rats SD; 0, 240, 1 200, 6 000; **dose estimée femelles F0 :** 0, 21, 104, 511; alimentaire, 2 générations; âge 5 sem. JPN21 de F1 (16–18 sem.) (Hoshino *et al.*, 2005)	SE (évalué uniquement chez les adultes)	511 (DAG) 511 (RM) 511[NS] (SP)	NM (CRY) NM (HYP) 104 (PT- F1 âge adulte ~90 mg/kg) 104 (FER, spermatozoïdes âge adulte, ~90 mg/kg)	511 (p.c. JPN0–21) NM (POR à la naissance) SE (EMB) SE (VF) SE (ESV) 511 (↑ poids rel. cerveau, ↓ poids abs. thymus et rate)	DMENO= 104 (↓ gain p.c., hypertrophie foie) 511 (p.c., ↓ consommation alimentaire, hypertrophie foie et cellules folliculaires thyroïdiennes, ↑ poids rel. et abs. foie et poids rel. thyroïde)
Rats Wistar; 0, 20, 100, 500; gavage; JG6–19 (Ahbab et Barlas, 2013)	NM (T) 100[PRDR] (↑ S auJPN20) 500 (↓ S au JPN32)	NM	NM (CRY) NM (HYP) 20[e] (PT) 20[e] (FER)	20[e, PRDR] (p.c.) 500 (POR) NM (EMB) NM (VF) NM (ESV)	NM
Rats SD de Harlan; 0, 33, 100, 300, 600, 900; JG14–18; (Furr *et al.*, 2014)	**100** (T) DE_{50} = 61,6 [*ex vivo*] NM (S)	NM	NM	NM (p.c.) NM (POR) SE (VF) NM (EMB) NM (ESV)	SE
Rats SD; 0, 250, 500, 750; gavage; JG6–20 (Saillenfait *et al.*, 2009 b)	NM	250[e] (DAG) NM (RM) NM (SP)	SE (CRY) NM (HYP) NM (PT) NM (FER)	750 (p.c.) NM (POR) SE (EMB) SE (VF) SE (ESV)	DMENO = 750 (p.c.)
Rats SD; 0, 20, 100, 500; gavage; JG6–JPN20 (Yamasaki *et al.*, 2009)	NM	500 (DAG) 500 (RM) 500 (SP)	NM (CRY) 500 (HYP) 500 (PT) NM (FER)	500 (p.c.-embryon) 500 (POR) 500 (VF- JPN4) SE (EMB) NM (ESV)	DMEO = 100 (↑ poids foie)

[a] Taux de testostérone mesurés (peuvent comprendre la quantité/production) à divers jours suivant la naissance. T = testostérone testiculaire; S = testostérone sérique.
[b] Les paramètres de féminisation peuvent comprendre la distance ano-génitale (DAG), la rétention des mamelons et des aréoles (RM) et la séparation du prépuce (SP).
[c] Les malformations comprennent la cryptorchidie (CRY), l'hypospadias (HYP), une pathologie testiculaire (PT) et/ou des effets sur la reproduction, comme la fertilité (FER) chez les petits (numération et mobilité des spermatozoïdes) ou le succès de la reproduction au stade adulte après une exposition in utero. MTT = migration testiculaire transabdominale.
[d] Les autres effets sur le développement comprennent la diminution du poids corporel fœtal global au JPN1 (p.c.), la diminution du poids des organes reproducteurs (POR), la viabilité fœtale (VF) et l'embryotoxicité (EMB), et les effets sur la fréquence des malformations externes, squelettiques ou viscérales (ESV).
[e] Dose la plus faible mesurée dans l'étude.
NM = non mesuré

NS = non statistiquement significatif
SE = sans effet observé dans l'intervalle de doses à l'essai. Lorsque seul SE est indiqué dans les quatre premières colonnes des effets, tous les paramètres dans la description au bas du tableau ont été mesurés, et aucun effet statistiquement significatif n'a été observé sur les critères dans l'intervalle des doses administrées.
PRDR = pas de relation dose-réponse

Globalement, la plus faible DSENO du DCHP pour ce qui est de la toxicité pour le développement était de 21 mg/kg p.c./jour, d'après la réduction de la DAG et une rétention accrue des mamelons et aréoles (RM) à la dose suivante de 107 mg/kg p.c./jour (1 200 ppm) et aux doses supérieures dans une étude sur deux générations (Hoshino *et al.*, 2005) conforme aux lignes directrices de l'OCDE. La dose de 16 à 21 mg/kg p.c./jour dans cette étude correspondait aussi à la DSENO pour ce qui est des effets sur le développement selon le NICNAS australien (2008) et le US CPSC CHAP (2014). La production fœtale de testostérone testiculaire était également altérée à des doses similaires (DSENO de 33 mg/kg p.c./jour; Furr *et al.*, 2014). La DMENO la plus faible pour la toxicité maternelle était de 104 mg/kg p.c./jour de DCHP, d'après la réduction du gain de poids corporel chez les mères F0 exposées dans la même étude. Les effets sur le développement que sont la DAG et la RM chez les petits mâles n'ont pas été considérés comme secondaires à la maternotoxicité.

9.2.3.1.2 Exposition aux stades prépubère et pubère

Il n'existait qu'une seule étude sur l'exposition au DCHP à dose répétée par voie orale chez des animaux sexuellement immatures (JPN1–55), étude dans laquelle la plupart des paramètres liés au SPR n'ont pas été examinés et où les seules observations réalisées chez les mâles concernaient les malformations de l'appareil reproducteur à des doses élevées (Lake *et al.*, 1982).

Après une exposition de 7 jours par gavage au DCHP chez de jeunes rats SD mâles au JPN30, des coupes de testicule des témoins et des animaux ayant reçu une dose de 1 500 mg/kg/jour de DCHP ne présentaient aucune anomalie. Cependant, l'examen de l'un des cinq animaux ayant reçu 2 500 mg/kg/jour de DCHP a révélé une atrophie tubaire bilatérale de 30 % à 40 % des cellules germinales testiculaires. Aucun effet n'a été constaté sur le poids des testicules dans l'un des groupes ayant reçu une forte dose (1 500 et 2 500 mg/kg p.c./jour). Contrairement au DCHP, l'administration de 1 130 mg/kg p.c./jour d'un de ses métabolites, le MCHP, a entraîné une réduction significative (44 %) du poids relatif des testicules par rapport à celui des témoins. L'examen morphologique a révélé une atrophie bilatérale presque complète de l'épithélium germinal des tubes séminifères (Lake *et al.*, 1982).

Globalement, la DSEO la plus basse de DCHP pour ce qui est de la toxicité pour la reproduction aux stades prépubère et pubère reposait sur une étude limitée dans laquelle des effets sur l'appareil reproducteur mâle (atrophie tubaire bilatérale chez un animal sur cinq) ont été observés à une dose de 2 500 mg/kg p.c./jour. Vu les limites qu'elle comporte, cette étude ne servira donc pas à caractériser le risque à ce stade de vie (Lake *et al.*, 1982). Aucune étude sur une autre espèce qui aurait reçu du DCHP par quelque voie d'administration que ce soit à ce stade de vie n'a été recensée.

9.2.3.1.3 Exposition par voie orale chez les mâles adultes matures

De l'information extraite de l'étude de toxicité sur deux générations décrite dans la section précédente (Hoshino *et al.*, 2005) a été utilisée pour déterminer les effets du DCHP sur les mâles adultes (JPN55+). Le tableau 9-24, ci-dessous, présente un résumé des études.

Le DCHP était principalement associé à une légère toxicité systémique chez les animaux de la génération parentale (F0). Chez ceux ayant reçu la dose la plus élevée, une baisse du gain de poids corporel, une hausse du poids du foie et de la thyroïde et une augmentation des gouttelettes hyalines dans les tubes proximaux des mâles ont été observées (tableau 9-24). Une DMENO pour la toxicité systémique a été établie d'après l'hypertrophie diffuse des hépatocytes (considérée comme un effet « léger ») chez les mâles F0 (et les femelles), et la fréquence accrue de l'hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes (également considérée comme un effet « léger ») chez les mâles F0 aux doses de 1 200 et 6 000 ppm (80 et 402 mg/kg p.c./jour). Le ratio des sexes, le nombre d'implantations et les indices d'accouplement, de fertilité et de natalité ne différaient pas de ceux des témoins, et aucun effet sur les testicules ou les spermatozoïdes n'a été constaté chez les mâles F0.

Tableau 9-24. Effets de l'exposition au DCHP chez les mâles adultes (mg/kg p.c./jour)

Souche et espèce; dose (mg/kg/p.c./jour); voie; durée (référence)	Stade de vie au début de l'étude (âge)	Taux d'hormones[a] (T, S, LH)	Fertilité[b]	Pathologie de l'appareil reproducteur[c]	Autres effets[d]
Rats SD; 0, 240, 1 200, 6 000 ppm; **doses estimées mâles adultes F0** : 0, 16, 80, 402; alimentaire, 2 générations; 10–12 sem. (Hoshino *et al.*, 2005)	5 sem.	NM (T) 80^{PRDR}(↑ S) SE (LH) SE (FSH)	SE	402^{NS} (atrophie focale chez 1 mâle)	402 (p.c.) NM (POR) **80** (TS- hypertrophie foie et cellules folliculaires thyroïdiennes) **402 (**↑ poids rel. et abs. foie et lobe gauche thyroïde, gouttelettes hyalines dans les reins)
Rats SPF albinos; 0, 0,05, 0,15, 0,4, 1 %, est. 0, 25, 75, 200, 500; alimentaire; 90 jours (De Ryke et Willems, 1977)	RND « non précisé »	RND	RND	RND	NM (p.c.) RND (POR) 200 (TS - ↑ poids rel. foie)
Rats SPF albinos; 0, 0,075, 0,1, 0,15, 1 %; est. 0, 37,5, 50, 75, 500; alimentaire; 90 jours (De Ryke et Bosland,	RND « non précisé »	RND	RND	RND	NM (p.c.) RND (POR) 75e (TS - ↑ poids rel. foie)

Souche et espèce; dose (mg/kg/p.c./jour); voie; durée (référence)	Stade de vie au début de l'étude (âge)	Taux d'hormones[a] (T, S, LH)	Fertilité[b]	Pathologie de l'appareil reproducteur[c]	Autres effets[d]
1978)					

[a] Les taux d'hormones peuvent comprendre la quantité/production de testostérone testiculaire (T), de testostérone sérique (S) ou d'hormone lutéinisante (LH).
[b] Les paramètres de fertilité comprennent la numération, la mobilité, la morphologie et la viabilité des spermatozoïdes, les stades de la spermatogenèse ou le succès de la reproduction au stade adulte après une exposition in utero.
[c] Les pathologies de l'appareil reproducteur comprennent toute observation fondée sur l'examen histopathologique des testicules, notamment : gonocytes multinucléés (GMN), nécrose, hyperplasie, grappes de petites cellules de Leydig, vacuolisation des cellules de Sertoli, diminution du nombre de cellules de Leydig, augmentation de la taille des cellules de Leydig, dysgénésie focale ou atrophie des tubes séminifères.
[d] Les autres effets comprennent une diminution du poids corporel (p.c.) total, une diminution du poids des organes reproducteurs (POR) et une toxicité systémique (TS).
[e] Le NICNAS 2008 a mentionné qu'il est difficile de déterminer si seulement 500 mg/kg ont entraîné une augmentation significative du poids relatif du foie.
NM = non mesuré
SE = sans effet observé dans l'intervalle de doses à l'essai. Lorsque seul SE est indiqué, tous les paramètres dans la description au bas du tableau ont été mesurés, et aucun effet statistiquement significatif n'a été observé sur les critères dans l'intervalle des doses administrées.
NS = non stastistiquement significatif
RND = résultats non déclarés
PRDR = pas de relation dose-réponse

La DSENO la plus élevée de DCHP pour ce qui est de la toxicité pour la reproduction était de 402 mg/kg p.c./jour, d'après une légère atrophie focale des tubes séminifères observée chez un mâle F0 dans une étude sur deux générations conforme aux lignes directrices de l'OCDE (Hoshino *et al.*, 2005). Un effet systémique à cette dose (diminution du gain de poids corporel) a été noté. La DMEO la plus faible pour la toxicité systémique chez les mâles était de 80 mg/kg p.c./jour, d'après une légère hypertrophie du foie et de la thyroïde chez les mâles F0 (Hoshino *et al.*, 2005). La DMENO la plus faible pour ce qui est de la toxicité systémique chez les femelles F0 était de 104 mg/kg p.c./jour d'après une diminution du gain de poids corporel et une augmentation du poids relatif du foie associée à une légère hypertrophie (Hoshino *et al.*, 2005).

9.2.3.2 Exposition par voie orale chez les femelles

Cinq études publiées portant sur les effets du DCHP sur la reproduction et le développement chez les femelles ont été répertoriées. Ces études ont été réalisées chez des rates exposées au DCHP uniquement avant l'accouplement, pendant la gestation (JG6–20, JG6-JPN20) ou conformément à un protocole d'élevage continu par l'alimentation ou gavage. Une étude sur deux générations a été recensée.

La DMENO la plus faible pour ce qui est de la toxicité pour le développement chez les femelles était de 402 à 534 mg/kg p.c./jour (6 000 ppm [0,6 %] dans l'alimentation), valeur tirée de l'étude sur deux générations décrite à la section 9.2.3.1.1 ci-dessus (Hoshino *et al.*, 2005). Une toxicité pour le développement s'est manifestée à des doses

induisant une maternotoxicité pour la génération F1. Les critères d'effet critiques comprenaient une altération de la croissance (réduction statistiquement significative du poids corporel et altération du poids des organes à des doses de 402-534 mg/kg p.c./jour chez les petits F1 et F2 avec une DSENO de 80 à 107 mg/kg p.c./jour, 1 200 ppm). Les effets sur les mères (F0) comprenaient une baisse statistiquement significative du poids corporel et de la consommation alimentaire. Une hausse statistiquement significative de l'hypertrophie diffuse des hépatocytes et du poids relatif du foie a été constatée à des doses égales ou supérieures à 104 mg/kg p.c./jour (1 200 ppm; DSENO de 21 mg/kg p.c./jour, 240 ppm).

La plus faible DMENO pour ce qui est de la toxicité pour la reproduction chez les femelles adultes était de 511 mg/kg p.c./jour (6 000 ppm [0,6 %] dans l'alimentation) chez la génération parentale F0 dans la même étude (Hoshino *et al.*, 2005). Le critère d'effet critique était fondé sur une altération de la fertilité et de la gestation (diminution statistiquement significative du poids corporel chez les petits de la génération F1 à une dose de 511 mg/kg p.c./jour, 6 000 ppm avec une DSENO de 104 mg/kg p.c./jour, 1 200 ppm). Un allongement du cycle œstral a également été signalé à cette dose. Cependant, cet allongement n'a pas été considéré comme un effet direct du DCHP sur le système endocrinien, mais plutôt sur la suppression du gain de poids corporel (observée à des doses égales ou supérieures à 104 mg/kg p.c./jour). Chez la génération parentale F1, aucun effet nocif n'a été observé sur la reproduction.

Dans l'ensemble, les quelques études concernant les effets du DCHP sur la reproduction et le développement chez les femelles n'ont révélé aucune preuve de tératogénicité ou d'embryolétalité. Une toxicité pour le développement (altération de la croissance [poids du corps et des organes] et létalité) et une toxicité pour la reproduction (altération de l'issue de la gestation) ont été signalées à hautes doses (500 mg/kg p.c./jour et plus). Lorsque les effets du DCHP étaient examinés séparément selon le sexe, les effets sur le développement s'observaient aux mêmes doses chez les deux sexes, bien que quelques études aient fait état d'une plus grande sensibilité chez les mâles que chez les femelles.

9.2.3.3 Études sur le système endocrinien

Des études in vitro ont été réalisées pour évaluer les effets possibles du DCHP sur le système endocrinien, en particulier sur la stéroïdogenèse chez les mammifères, et elles sont liées aux mesures des effets des hormones de la reproduction et des glucocorticoïdes.

En ce qui concerne les mécanismes possibles de toxicité pour la reproduction, des études sur la liaison du DCHP aux récepteurs des œstrogènes (RE) et au récepteur des androgènes (RA) ont été répertoriées. Le DCHP semblait être un inducteur de la prolifération des cellules MCF-7 dans un essai visant à évaluer l'activation des RE dans une lignée de cellules du cancer du sein (Okubo *et al.*, 2003), mais ce résultat n'était pas reproductible in vitro (Hong *et al.*, 2005). Dans un test d'activité β-galactosidase (qui permet de mesurer l'activité œstrogénique, anti-œstrogénique, androgénique et

anti-androgénique dans des cellules d'ovaires de hamsters chinois [CHO]), le DCHP s'est révélé avoir une activité œstrogénique avec une forme de RE (REα) et n'avoir aucun effet œstrogénique, mais possiblement avoir un effet anti-œstrogénique, avec le récepteur bêta (REβ) (Takeuchi *et al.*, 2005). Le DCHP avait une activité œstrogénique dans le système de levure double hybride (Nishihara *et al.*, 2000). Par ailleurs, le DCHP semblait avoir des effets anti-androgènes sur le RA. Lors d'un essai de liaison compétitive aux RE et au RA, le DCHP avait une faible affinité de liaison au RA et au REα, mais avait des effets inhibiteurs partiels sur la liaison avec le RA (45 % d'inhibition à 10^{-4} M DCHP) et le REα (CI_{50} à 5,8 x 10^{-8} M) (Satoh *et al.*, 2001). Le DCHP avait aussi des effets inhibiteurs sur deux enzymes impliquées dans la production de la testostérone : la 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase (HSD) et la 17β-HSD3 (Yuan *et al.*, 2012).

D'autres études ont évalué l'effet potentiel du DCHP sur la production de corticostéroïdes. Lors d'un essai sur les microsomes, le DCHP inhibait la 11β-HSD2 (Oshima *et al.*, 2005; Zhao *et al.*, 2010), enzyme impliquée dans l'inactivation du cortisol. Cette inactivation peut se solder par un excès de minéralocorticoïdes, lequel est associé à des symptômes systémiques similaires à ceux du pseudo-aldostéronisme. Zhao *et al.* (2010) ont émis l'hypothèse que l'inhibition de la 11β-HSD2 pouvait également avoir des répercussions sur les taux de cortisol des cellules de Leydig, aboutissant à de plus fortes concentrations tissulaires de cortisol, ce qui pourrait ensuite entraîner une réduction de la production de testostérone. À l'inverse, il a été démontré que le DCHP inhibait la sécrétion de cortisol induite par le dibutyryl cAMP dans les cellules H295R, lignée de carcinome surrénalien qui sert de modèle in vitro pour les cellules stéroïdogènes humaines (Nakajin *et al.*, 2001). Dans une autre étude (Sargis *et al.*, 2010), le DCHP se liait au récepteur des glucocorticoïdes (RG), mais les résultats étaient équivoques à savoir si la liaison était associée à des changements dans la différenciation des adipocytes. Liu *et al.* (2002) et Lu *et al.* (2004) ont évalué les effets du DCHP sur les processus neuroendocriniens. Le DCHP inhibait la libération de Ca^{+2} à travers le récepteur nicotinique de l'acétylcholine (RnACh) de cellules chromaffines surrénales bovines (Liu *et al.*, 2002). Ce résultat a été confirmé dans une lignée cellulaire humaine (SH-SH5Y), et l'effet du DHCP sur ce processus dans la lignée SH-SH5Y était dix fois plus élevé que dans le cas de l'œstradiol (Lu *et al.*, 2004).

Des études in vitro ont été menées sur les effets immunologiques potentiels du DCHP. Ainsi, Ohnishi *et al.* (2008) ont cherché à déterminer si l'exposition aux phtalates pouvait augmenter la susceptibilité aux infections, mais ils n'ont observé aucun effet nocif sur des microphages incubés en présence de 100 µM de DCHP. Les effets sur l'immunité acquise médiés par les récepteurs des œstrogènes ont fait l'objet d'une étude par Yano *et al.* (2003). Le DCHP inhibait la production de lymphocytes T auxiliaires des types 1 et 2 (Th1 et Th2) dans la rate des souris. Cependant, cet effet ne semble pas être médié par un récepteur d'œstrogènes.

9.2.3.4 Toxicité pour la reproduction et le développement : données chez l'humain

Les données existantes concernant les effets possibles du DCHP chez l'humain ont été analysées, cotées et évaluées relativement au risque pour la santé humain (annexe J; Santé Canada, 2015b). Aucune association n'a été établie avec les paramètres de la reproduction tels que le délai avant la gestation (Buck Louis *et al*., 2014).

9.2.3.5 Autres effets systémiques[26]

9.2.3.5.1 Études à doses répétées

La base de données sur la toxicité après une administration répétée de DCHP se limite à quelques études de courte durée ou subchroniques par voie orale chez le rat recensées dans la littérature. Un résumé des données relatives aux effets du DCHP sur la santé est présenté ci-dessous. Dans une étude par gavage chez le rat, aucun effet n'a été signalé après l'administration d'une dose de 200 mg/kg p.c./jour de DCHP deux fois par semaine pendant 6 semaines (Bornmann, 1956). Dans une autre étude par gavage chez des rats mâles, la DMENO a été établie à 500 mg/kg p.c./jour (la dose la plus faible). Dans cette étude, les animaux ont reçu 0, 500, 1 000, 1 500, 2 000 ou 2 500 mg de DCHP/kg p.c./jour sur une période plus courte (7 jours). La DMENO reposait sur une augmentation du poids du foie et une induction des enzymes hépatiques proportionnelles à la dose chez les animaux traités. L'examen histopathologique (limité au foie, aux reins et aux testicules chez les animaux ayant reçu 1 500 ou 2 500 mg/kg p.c./jour) a révélé une légère hypertrophie dans la région centrolobulaire du foie à ces doses de même qu'une prolifération marquée du réticulum endoplasmique lisse. Aucun signe de prolifération des peroxysomes n'a été relevé. Les auteurs ont jugé que l'induction du métabolisme des xénobiotiques observée dans l'étude était faible, à type d'induction médicamenteuse et différente de la prolifération des peroxysomes observée avec le DEHP (Lake *et al.*, 1982). Lors d'une étude d'alimentation de 21 jours à dose unique, une DMENO de 4 170 mg/kg p.c./jour a été établie d'après un certain nombre d'effets toxiques chez les animaux traités, dont l'atrophie testiculaire, l'hypertrophie du foie, l'alopécie et l'hyperplasie des cellules squameuses de l'estomac. Toutefois, il s'agit d'une étude de valeur limitée, car on y trouve peu d'information sur le nombre d'animaux traités, l'espèce et le plan d'étude (Grasso *et al.*, 1978).

Dans une étude de toxicité subchronique dans laquelle des rats ont été exposés à des doses de 0, 0,05, 0,15, 0,4 ou 1 % de DCHP pendant 90 jours (correspondant à des doses de 0, 25, 75, 200 et 500 mg/kg p.c./jour), une DMENO de 75 mg/kg p.c./jour a été établie d'après l'augmentation du poids relatif du foie chez les rates. Une augmentation du poids relatif du foie a été observée chez les mâles uniquement à partir

[26] Cette section présente les études évaluant les effets autres que les effets sur la reproduction.

de 200 mg/kg p.c./jour. Ces augmentations du poids du foie s'accompagnaient de changements histologiques dans le foie et les reins chez les deux sexes aux deux doses les plus fortes utilisées. Une augmentation du taux de phosphatase alcaline sérique a été observée chez les rats mâles exposés à des doses de 25 mg/kg et plus et chez les femelles exposées à la dose la plus élevée. Une diminution du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire a été observée chez les mâles à la dose la plus élevée. Aucune mortalité ni aucun signe clinique de toxicité n'ont été observés (de Ryke et Willems, 1977).

Dans ces études, la plus faible DMENO après une administration par voie orale de doses répétées était de 75 mg/kg p.c./jour d'après l'augmentation du poids relatif du foie chez les rates, accompagnée de changements histologiques dans le foie à une dose égale ou supérieure à 200 mg de DCHP/kg p.c./jour.

9.2.3.5.2 Cancérogénicité

Le DCHP n'a pas été classé dans une catégorie de cancérogénicité par d'autres organismes internationaux.

Aucun effet n'a été signalé chez des rats ayant reçu dans leurs aliments 27 mg/kg p.c./jour de DCHP pendant 2 ans et des chiens ayant reçu dans leurs aliments 14 mg/kg p.c./jour pendant 1 an. Aucun autre détail n'était fourni (Shibko et Blumenthal, 1973). Aucun effet n'a été observé chez des rats exposés par gavage à 0,5 ou 1 mL/kg d'une préparation contenant 25 % de DCHP dans l'huile d'olive (environ 100 ou 200 mg/kg p.c./jour) deux fois par semaine jusqu'à 52 semaines (Bornmann, 1956). Dans une étude de 18 mois chez le rat Wistar, aucun indice de cancérogénicité ni aucun changement dans le poids corporel n'ont été observés à une dose faible, moyenne ou élevée par rapport aux témoins. La plus forte dose mise à l'essai a été estimée à 5 mg/kg p.c./jour (Lefaux, 1968).

Selon les informations disponibles, rien n'indique que le DCHP soit un agent cancérigène possible. Lake *et al.* (1982) ont conclu que le DCHP ne semble pas être un agent de prolifération des peroxysomes, puisqu'ils n'ont détecté aucune augmentation du nombre de peroxysomes ni un quelconque changement dans la structure ou la fonction des mitochondries.

9.2.3.5.3 Génotoxicité

Dans le cadre de l'Environmental Mutagenesis Test Development Program du National Toxicology Program, la mutagénicité du DCHP a été évaluée au moyen du test d'Ames avec et sans activation métabolique (NTP, 1983; Zeigler, 1985). Les souches TA1535, TA1537, TA98 et TA100 de *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*) ont été testées telles quelles ou après inclusion de la fraction S9 d'un homogénat de foie de rats Sprague-Dawley exposés à l'Aroclor 1254. Les résultats du test d'Ames étaient tous négatifs pour le DCHP. Le test d'Ames (avec les souches TA1535, TA1537, TA98 et TA100 de *S. typhimurium*), le test de réparation de l'ADN sur *E.coli* et l'essai de transformation de cellules mésenchymateuses en fibroblastes pour le plastifiant

Nuoplax 6938, qui est composé de 61,2 % de BCHP, 21,9 % de DBP, 15,2 % de DCHP et 1,7 % de DMP, étaient également tous négatifs (avec ou sans activation métabolique [Nuodex, 1982a,b]). La recherche documentaire n'a permis de recenser aucune étude in vivo.

9.2.3.5.4 Données concernant la toxicité systémique chez l'humain

Les données existantes concernant les effets possibles du DCHP chez l'humain ont été analysées, cotées et évaluées relativement au risque pour la santé humaine (annexe J; Santé Canada, 2015b). Les preuves d'une association entre le MCHP (métabolite du DCHP) et l'obésité chez les enfants et les adolescents (Wang *et al*., 2013) étaient insuffisantes. Aucune association n'a été établie avec la fonction cardiovasculaire (Shiue, 2013; Trasande *et al*., 2014).

9.2.4 DMCHP

9.2.4.1 Effets du DMCHP sur le développement et la reproduction chez les mâles

Aucune étude concernant les effets possibles du DMCHP sur la santé n'a été recensée pour quelque espèce que ce soit ou pour un sexe en particulier. Le DCHP (ester dicyclohexylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique : numéro CAS 84-61-7) est considéré comme l'analogue le plus proche du DMCHP en raison de la similitude de leurs chaînes ester (section 2.3.2; Santé Canada, 2015a). Les groupes ester du DMCHP et du DCHP consistent tous deux en chaînes cyclohexyle, mais un groupe méthyle supplémentaire est présent sur le noyau cycloxyle du DMCHP. Ces similarités structurales donnent lieu à une similarité des propriétés physico-chimiques du DMCHP et du DCHP. Les études menées sur le DCHP à tous les stades de vie sont résumées à la section 9.2.3.

9.2.5 CHIBP

Aucune étude concernant les effets possibles du CHIBP sur la reproduction ou le développement n'a été recensée pour quelque espèce que ce soit ou pour un sexe en particulier. Le DIBP (ester bis(2-méthylpropylique) de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique : numéro CAS 84-69-5) et le DCHP (ester dicyclohexylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique : numéro CAS 84-61-7) sont considérés comme les phtalates analogues les plus proches du CHIBP dans la sous-catégorie en raison des similitudes du métabolisme du monoester ainsi que de la longueur et de la nature de leurs chaînes ester (section 2.3.2; Santé Canada, 2015a). Le CHIBP devrait produire des métabolites monoester identiques aux métabolites monoester du DIBP et du DCHP.

À la lumière des données concernant les effets sur la santé des analogues DIBP et DCHP, un effet sur la santé préoccupant pourrait être associé au CHIBP. Un examen de la toxicité potentielle du ou des analogues pour le développement et la reproduction

a révélé que le CHIBP pourrait avoir des effets nocifs sur l'appareil reproducteur des mâles en développement, en plus d'effets systémiques sur le foie et les reins.

Compte tenu de l'absence de déclaration lors de l'enquête auprès de l'industrie menée en vertu de l'article 71, de la non-détection dans la poussière, des concentrations modélisées négligeables dans l'air intérieur et de l'absence d'information quant à la présence de CHIBP dans les bases de données de produits, l'exposition de la population générale au CHIBP par l'environnement et les produits de consommation devrait être négligeable. Par conséquent, cette substance ne devrait présenter aucun risque pour la santé humaine.

9.2.6 BCHP

Aucune étude concernant les effets possibles du BCHP sur la reproduction ou le développement n'a été recensée pour quelque espèce que ce soit ou pour un sexe en particulier. Le DBP (ester dibutylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique : numéro CAS RN 84-74-2) et le DCHP (ester dicyclohexylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique : numéro CAS 84-61-7) sont considérés comme les phtalates analogues les plus proches du BCHP dans la sous-catégorie en raison des similitudes du métabolisme du monoester ainsi que de la longueur et de la nature de leurs chaînes ester (section 2.3.2; Santé Canada, 2015a).

À la lumière des données concernant les effets sur la santé des analogues DBP et DCHP, un effet sur la santé préoccupant pourrait être associé au BCHP. Un examen de la toxicité potentielle du ou des analogues pour le développement et la reproduction a révélé que le BCHP pourrait avoir des effets nocifs sur l'appareil reproducteur des mâles en développement, en plus d'effets systémiques sur le foie et les reins.

Compte tenu de l'absence de déclaration lors de l'enquête auprès de l'industrie menée en vertu de l'article 71, de la non-détection dans la poussière et les produits (études en chambre d'émission) et de l'absence d'information quant à la présence de BCHP dans les bases de données de produits, l'exposition de la population générale au BCHP par l'environnement et les produits de consommation devrait être négligeable. Par conséquent, cette substance ne devrait présenter aucun risque pour la santé humaine.

9.2.7 DBzP

9.2.7.1 Effets sur le développement et la reproduction chez les mâles

9.2.7.1.1 Début du développement : exposition in utero

Aucune étude concernant les effets possibles du DBzP sur la reproduction ou le développement n'a été recensée pour quelque espèce que ce soit ou pour un sexe en particulier. Le MBzP (ester mono(phénylméthylique) de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique : numéro CAS 2528-16-7) est le monoester produit par hydrolyse du DBzP. Il est généralement admis que les orthophtalates sont absorbés rapidement après une exposition par voie orale, et que le diester est clivé en un ou

plusieurs monoesters dans le tube digestif. Les monoesters sont généralement considérés comme responsables des effets sur la santé du composé d'origine (Santé Canada, 2015a). Le MBzP est le monoester produit par hydrolyse du DBzP et peut donc servir à déduire la toxicité du DBzP dans les études de toxicité pour le développement par voie orale. Les études toxicologiques réalisées avec le MBzP ont été examinées afin de caractériser les effets du DBzP sur la santé. Le tableau 9-25, ci-dessous, présente un résumé des études.

Plusieurs études ont été menées pour déterminer si le MBzP pouvait avoir des effets sur le développement des rongeurs. Cependant, une seule étude réalisée pendant la gestation chez le rat était axée sur la fenêtre de programmation de la masculinisation (JG15–17) pendant laquelle les éventuels effets anti-androgènes seraient observés (voir le tableau 9-25 plus loin). Des rates Wistar gravides ont reçu du MBzP par gavage à des doses de 167, 250 ou 375 mg/kg p.c./jour les JG15 à 17, et les foetus ont été examinés le JG21 (Ema *et al.*, 2003). Parmi les effets sur le développement figuraient une fréquence significativement accrue de la cryptorchidie, une diminution de la DAG et du rapport de la DAG sur la racine cubique du poids corporel chez les fœtus mâles à des doses égales ou supérieures à 250 mg/kg p.c./jour, ainsi qu'une baisse significative du poids des foetus à la dose de 375 mg/kg p.c./jour (également décrite au tableau 9-25). Cependant, une réduction significative et proportionnelle à la dose du gain de poids corporel (22 %) et de la consommation alimentaire (8 % à 15 %) chez les mères a également été signalée à la dose la plus faible (167 mg/kg p.c./jour) et à des doses supérieures.

Saillenfait *et al.* (2003) ont évalué les effets embryotoxiques du MBzP sur des souris OF1 et des rats Sprague-Dawley aux JG8 et JG10, respectivement. Chez les souris, des décès maternels sont survenus, et une réduction du gain de poids corporel chez les mères (statistiquement significative à la dose la plus forte, 1 380 mg/kg p.c./jour) était associée à des effets sur le développement des petits (embryolétalité et tératogénicité). Chez les rats, le MBzP n'a pas eu d'effet significatif sur le développement jusqu'à des doses entraînant une mortalité ou une perte de poids chez les mères (1 380 mg/kg p.c./jour). Dans une étude antérieure au cours de laquelle ils ont administré à des rats du MBzP par gavage à des doses de 250, 313, 375, 438 et 500 mg/kg du JG7 au JG15, Ema *et al.* (1996a) ont fait état de malformations squelettiques aux doses égales ou supérieures à 313 mg/kg et d'une fréquence accrue des pertes post-implantatoires aux deux doses les plus fortes. Dans des études de sensibilité à divers stades réalisées par les mêmes auteurs, des effets tératogènes ont été observés chez des rats ayant reçu du MBzP (250 à 625 mg/kg) du JG7 au JG9 et du JG13 au JG15. Le MBzP a également provoqué une hausse proportionnelle à la dose de la fréquence de résorptions, indépendamment des périodes d'administration (Ema *et al.*, 1996 b). Des effets sur les mères (réduction du poids corporel et diminution correspondante de la consommation alimentaire) ont été constatés à des doses inférieures ou égales à celles auxquelles des effets se sont manifestés chez les fœtus dans les deux études (voir le résumé au tableau 9-25)

Tableau 9-25. Effets d'une exposition au MBzP pendant la gestation chez les petits mâles (mg/kg p.c./jour)

Souche et espèce; dose (mg/kg p.c./jour); voie; durée (référence)	Taux de testostérone[a] (T, S)	Paramètres de féminisation[b]	Malformations de l'appareil reproducteur et/ou fertilité[c]	Autres paramètres de développe-ment[d]	Effets chez les mères
Rats Wistar; 0, 167, 250, 375; gavage; JG15–17 (Ema *et al.*, 2003)	NM	**250 (DAG)** NM (RM) NM (SP)	**250 (CRY)** NM (HYP) NM (PT) NM (FER)	NM (POR) 375 (p.c.) SE (VF) SE (EMB) NM (ESV)	167 (↓ consom. alimentaire, ↓ p.c., aucune embryolétalité)
Rats SD; 0, 0,9, 1,8, 3,6, 5,4 mmol/kg (est. 0, 230, 460, 920, 1 380); gavage; une fois le JG10 (Saillenfait *et al.*, 2003)	NM	NM	NM	NM (POR) SE (p.c.) SE (VF) SE (EMB) SE (ESV)	1 380 (↓ p.c. aux JG10–11)
Rats; 0, 250, 313, 375, 438, 500; gavage; JG7–15 (Ema *et al.*, 1996a)	NM	NM	SE (CRY) NM (HYP) NM (PT) NM (FER)	NM (POR) 438 (p.c.) 500 (VF) 438 (EMB) 313 (ESV)	250 (↓ consom. alimentaire, 313 ↓ p.c.)
Rats Wistar; 0, 250, 375, 500, 625; gavage; 1) JG7–9 2) JG10–12 3) JG13–15 (Ema *et al.*, 1996 b)	NM	NM	NM	NM (POR) 625 (p.c.) 500 (VF) 500 (EMB) 500 (ESV)	375 (↓ consom. alimentaire, ↓ p.c.)
Souris OF1; 0, 0,9, 1,8, 3,6, 5,4 mmol/kg; (est. 0, 230, 460, 920, 1 380); orale; une fois le JG8 (Saillenfait *et al.*, 2003)	NM	NM	NM	NM (POR) SE (p.c.) 1 380 (VF) 1 380 (EMB) 920 (ESV)	1 380 (↓ p.c. les JG8–9; mortalité)

[a] Taux de testostérone mesurés (peuvent comprendre la quantité/production) à divers jours suivant la naissance. T = testostérone testiculaire; S = testostérone sérique.
[b] Les paramètres de féminisation peuvent comprendre la distance ano-génitale (DAG), la rétention des mamelons (RM) et la séparation du prépuce (SP).
[c] Les malformations peuvent comprendre la cryptorchidie (CRY), l'hypospadias (HYP), une pathologie testiculaire (PT) et/ou des effets sur la reproduction, comme la fertilité (FER) chez les petits (numération et mobilité des spermatozoïdes) ou le succès de la reproduction au stade adulte après une exposition in utero. MTT = migration testiculaire transabdominale.
[d] Les autres effets sur le développement comprennent la diminution du poids corporel fœtal global au JPN1 (p.c.), la diminution du poids des organes reproducteurs (POR), la viabilité fœtale (VF) et l'embryotoxicité (EMB), et les effets sur la fréquence des malformations externes, squelettiques ou viscérales (ESV).
NM = non mesuré
SE = sans effet observé dans l'intervalle de doses à l'essai.

Globalement, la DSENO la plus élevée par voie orale en ce qui concerne la toxicité du MBzP pour le développement aux stades in utero était de 167 mg/ kg p.c./jour d'après la fréquence accrue de la cryptorchidie et la diminution de la DAG chez les fœtus mâles à des doses égales ou supérieures à 250 mg/kg p.c./jour, ainsi que la réduction significative du poids fœtal à la dose de 375 mg/kg p.c./jour (Ema *et al.*, 2003). Dans cette étude, la dose la plus faible et les doses supérieures ont provoqué une légère maternotoxicité, objectivée par la baisse de la consommation alimentaire et du gain de poids corporel, sans signe d'embryolétalité comme le nombre de corps jaunes, d'implantations, de résorptions ou de fœtus morts, la fréquence de pertes post-implantatoires par portée, ou le ratio des sexes des fœtus morts (DMENO de 167 mg/kg p.c./jour). Par conséquent, la DSENO de 167 mg/kg p.c./jour est considérée comme le critère d'effet critique pour ce qui est de la toxicité du DBzP pour le développement à ce stade de vie.

9.2.7.1.2 Exposition aux stades prépubère et pubère

Aucune étude sur l'exposition à des doses répétées de DBzP par voie orale chez des animaux sexuellement immatures (JPN1–55) n'a été répertoriée dans la littérature. Comme dans la section précédente, les études sur le MBzP ont été examinées pour caractériser les effets sur la santé du DBzP (Santé Canada, 2015a).

Afin de déterminer si les diesters et les monoesters de phtalate pouvaient être toxiques pour la reproduction des jeunes rats mâles, Kwack *et al*. (2009) ont exposé par voie orale six rats Sprague-Dawley âgés de 5 semaines à 250 mg de MBzP/kg p.c./jour pendant 4 semaines et ont ensuite évalué les paramètres liés aux spermatozoïdes. Aucun effet nocif n'a été détecté sur le poids des organes reproducteurs. Les auteurs ont mentionné que le MBzP diminuait de manière significative le nombre de spermatozoïdes (diminution de 20 % par rapport aux témoins) et qu'il augmentait la mobilité des spermatozoïdes (vitesse curvilinéaire) à la dose de 250 mg/kg p.c./jour (Kwack *et al.*, 2009).

Globalement, la DMEO du MBzP pour ce qui est de la toxicité pour la reproduction au stade prépubère ou pubère était de 250 mg/kg p.c./jour d'après la diminution du nombre de spermatozoïdes après 4 semaines d'exposition (Kwack *et al.*, 2009). Aucune étude sur une autre espèce par toute voie d'exposition à ce stade de vie n'a été recensée. Par conséquent, la DMEO de 250 mg/kg p.c./jour sera utilisée comme critère d'effet critique de la toxicité du DBzP pour la reproduction à ce stade de vie.

9.2.7.1.3 Exposition par voie orale chez les mâles adultes matures

Aucune étude concernant les effets toxiques possibles du DBzP sur la reproduction chez les mâles adultes n'a été répertoriée. Aucune étude dans laquelle on aurait administré du MBzP à des mâles adultes après le JPN55 n'a pu être recensée. Par conséquent, les effets observés dans l'étude sur le MBzP chez les animaux pubères seront utilisés pour caractériser la toxicité du DBzP pour la reproduction au stade adulte, car l'administration de MBzP s'est poursuivie à l'âge adulte (JPN63) chez ces animaux (Kwack *et al.*, 2009).

9.2.7.2 Exposition par voie orale chez les femelles

Cinq études publiées concernant les effets sur la reproduction et le développement du MBzP chez les femelles ont été recensées. Quatre études ont été réalisées chez le rat et une, chez la souris. Au cours de ces études, les animaux ont été exposés au MBzP par gavage pendant la gestation.

Un groupe de chercheurs (Ema *et al.*) a réalisé des études à différentes périodes de gestation (JG7–15, JG7–9, JG13–15) afin d'établir la période la plus sensible. Une étude a aussi été menée chez des rats et des souris femelles qui ont été exposés pendant leur période de neurulation (JG8 et JG10, respectivement) afin de déterminer l'espèce la plus sensible.

La plus faible DMENO pour ce qui est de la toxicité pour le développement chez les femelles (313 mg/kg p.c./jour) a été relevée dans une étude sur des rates Wistar gravides qui ont été exposées par gavage au MBzP (0, 250, 313, 375, 438 et 500 mg/kg p.c./jour) durant toute la période d'organogenèse (JG7–15) (Ema *et al.*, 1996a). Les effets sont survenus à une dose à laquelle des effets sur les mères ont aussi été observés, et figuraient parmi eux une augmentation statistiquement significative des malformations du squelette (principalement la fente palatine, la dilatation du bassinet du rein et la fusion des côtes et des arcs vertébraux de la colonne cervicale et/ou thoracique) à une dose égale ou supérieure à 313 mg/kg p.c./jour. Une DSENO de 250 mg/kg p.c./jour a été établie. Des effets sur les mères ont été signalés, soit une diminution statistiquement significative et proportionnelle à la dose de la consommation alimentaire à une dose égale ou supérieure à 250 mg/kg p.c./jour, soit la plus faible dose mise à l'essai.

La plus faible DMENO en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction chez les femelles adultes (438 mg/kg p.c./jour) est tirée de l'étude chez des rates dans laquelle une augmentation des pertes post-implantatoires et une réduction de la consommation alimentaire ont été constatées après l'administration par gavage de MBzP du JG7 au JG15 (DSENO de 375 mg/kg p.c./jour) (Ema *et al.*, 1996a). Dans leur étude, Zhang *et al.* (2011) ont examiné les effets œstrogéniques possibles du DBzP au moyen d'un test d'œstrogénicité sur levure in vitro (YES) et d'un bioessai utérotrophique chez la souris immature (gavage par voie orale). Lors de l'essai utérotrophique, le DBzP inhibait de façon significative les effets de l'E2 à dose élevée (400 µg/kg p.c./jour) et à faible dose (40 µg/kg p.c./jour; $P < 0,05$), ce qui démontre qu'il est un puissant antagoniste des œstrogènes. Les auteurs ont comparé ces résultats à ceux obtenus avec le BBP. Lors d'un bioessai utérotrophique in vivo avec le BBP (2 240 mg/kg p.c./jour et plus), la croissance de l'utérus chez les femelles immatures n'était pas stimulée (ECJRC, 2007), alors que les résultats obtenus par Zhang *et al.* (2011) indiquaient que le DBzP avait un effet sur la croissance de l'utérus et laissaient croire que le DBzP avait une activité œstrogénique in vivo supérieure à celle du BBP. Dans le test YES, le DBzP inhibait l'action antagoniste de l'E2 10^{-9}M à une dose de $1,95\times10^{-6}$M et plus. Dans cette étude, des résultats similaires ont été obtenus avec le BBP (la CE_{50} du DBzP était de

$8{,}06\times10^{-6}$ M, soit légèrement inférieure à celle du BBP, qui était de $1{,}17\times10^{-5}$ M) (Zhang *et al.*, 2011).

Dans l'ensemble, les études concernant les effets du MBzP sur le développement et la reproduction chez les femelles indiquent que le MBzP est tératogène et embryolétal (à 313 mg/kg p.c./jour, uniquement à des doses qui provoquent également une maternotoxicité). Les effets tératogènes du MBzP dépendent directement de l'âge gestationnel au moment de l'exposition. Certaines différences liées au sexe ont été signalées (petits mâles plus sensibles que les petites femelles).

9.2.7.3 Toxicité pour la reproduction et le développement : données chez l'humain

À ce jour, aucune donnée n'est disponible à propos des effets possibles du DBzP sur la reproduction et le développement chez l'humain.

9.2.7.4 Autres effets systémiques[27]

9.2.7.4.1 Études à doses répétées

Aucune étude à doses répétées portant sur le DBzP n'a été répertoriée dans la littérature. Une telle étude a cependant été menée sur le MBzP, analogue le plus proche du DBzP.

Dans une étude de courte durée dans laquelle six rats Sprague-Dawley âgés de 5 semaines ont été exposés par voie orale au MBzP à raison de 250 mg/kg p.c./jour pendant 4 semaines, aucun effet nocif n'a été détecté en ce qui concerne le gain de poids corporel, la consommation alimentaire, le poids relatif des organes ou les paramètres d'hématologie. Une hausse significative de certains paramètres sériques (glucose ~ 25 %, transaminase glutamique oxalo-acétique [SGOT] ~ 40 %) a toutefois été observée par rapport aux témoins. Les numérations leucocytaires étaient aussi modifiées (données non présentées) (Kwack *et al.*, 2009).

Dans des études de toxicité pour le développement au cours desquelles des rongeurs ont été exposés par voie orale à du MBzP, une toxicité systémique a été signalée (Ema *et al.*, 1996ab, 2003; Saillenfait *et al.*, 2003). L'effet systémique commun était une réduction du gain de poids corporel chez les mères, et, dans une étude, une mortalité maternelle a été constatée à la plus forte dose évaluée (1 380 mg/kg p.c./jour) (Saillenfait *et al.*, 2003). La DMENO la plus faible pour ce qui est de l'exposition de courte durée était de 167 mg/kg p.c./jour, d'après une diminution proportionnelle à la

[27] Cette section présente les études évaluant les effets autres que les effets sur la reproduction.

dose du gain de poids corporel (diminution de 22 % après ajustement du gain de poids) associée à une réduction de la consommation alimentaire (8 % à 15 %) chez les mères lors d'une étude de toxicité pour le développement chez le rat (Ema *et al.*, 2003, telle que décrite à la section 9.2.7.1).

9.2.7.4.2 Cancérogénicité

Le DBzP n'a pas été classé dans une catégorie de cancérogénicité par d'autres organismes internationaux, et aucune étude de toxicité chronique ou de cancérogénicité n'a été répertoriée concernant ce phtalate. La recherche documentaire n'a pas permis non plus de trouver des études sur le MBzP, plus proche analogue du DBzP.

9.2.7.4.3 Génotoxicité

Aucune étude de génotoxicité portant sur le DBzP ou son analogue le plus proche, le MBzP, n'a été répertoriée.

9.2.7.4.4 Données concernant la toxicité systémique chez l'humain

Aucune donnée concernant les effets possibles du DBzP chez l'humain n'a été recensée.

9.2.8 B84P

9.2.8.1 Effets sur le développement et la reproduction chez les mâles

9.2.8.1.1 Début du développement : exposition in utero

Aucune étude concernant les effets possibles du B84P sur la reproduction ou le développement n'a été recensée pour quelque espèce que ce soit ou pour un sexe en particulier. Le DIBP (ester bis(2-méthylpropylique) de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique : numéro CAS 84-69-5), le BBP (ester butylique et phénylméthylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique : numéro CAS 85-68-7) et le MBzP (ester mono(phénylméthylique) de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique : numéro CAS 2528-16-7) sont considérés comme comme les phtalates analogues les plus proches du B84P dans la sous-catégorie en raison des similitudes du métabolisme du monoester (section 2.3.2; Santé Canada, 2015a). Les effets sur la santé du DIBP et du MBzP ont été caractérisés aux sections 9.2.2.1 et 9.2.7.1 ci-dessus.

La Commission européenne a classé le BBP comme une substance de catégorie 2 (entraînant une toxicité pour le développement chez les humains) avec mention de risque R61 (risque d'effets néfastes pour l'enfant à naître) en matière de toxicité pour le développement et comme une substance de catégorie 3 (substance préoccupante pour la fertilité humaine) avec mention de risque R62 (risque possible pour la fertilité) en matière de toxicité pour la reproduction (ECHA, 2009). Les modifications ultérieures des systèmes de classification des catégories de danger apportées en application du règlement de l'Union européenne relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage (règlement CLP, n° 1272/2008 de la CE) ont eu pour effet de faire passer le

BBP dans la catégorie 1B – toxique pour la reproduction (substance présumée toxique pour la reproduction).

Une recherche documentaire a permis de répertorier plusieurs études portant sur les effets du BBP pendant la gestation chez les rongeurs. Aux fins de la caractérisation des effets durant le développement des jeunes mâles, seules les études chez le rat dans lesquelles les effets du BBP ont été observés à des doses inférieures ou égales à 500 mg/kg p.c./jour à la suite d'une exposition in utero pendant la fenêtre de programmation de la masculinisation sont mentionnées. Le tableau 9-26, ci-dessous, présente un résumé des études.

Généralement, les effets nocifs sur les paramètres servant à mesurer le syndrome des phtalates (SPR) chez les petits rats après une exposition in utero au BBP comprennent une baisse du taux de testostérone testiculaire, un retard dans la séparation du prépuce (SP), la distance ano-génitale (DAG), la rétention des mamelons (RM), la cryptorchidie (CRY), les malformations macroscopiques et testiculaires et les effets sur la fertilité.

La dose à laquelle les effets sur le développement ont tout d'abord été observés après une exposition au BBP pendant la gestation semblait relativement constante d'une étude à l'autre. Une diminution du poids corporel des petits mâles, mais sans modification significative du gain de poids corporel, a été observée à la naissance à des doses égales ou supérieures à 100 mg/kg p.c./jour chez les petits des générations F1 et/ou F2 dans deux études distinctes sur deux générations (Aso *et al.*, 2005; Nagao *et al.*, 2000). Une réduction du poids des petits a été également constatée à des doses supérieures dans d'autres études (voir le tableau 9-26) (Ema *et al.*, 1990; Piersma *et al.*, 1999; Tyl *et al.*, 2004).

Des effets liés aux paramètres de féminisation associés au SPR ont été signalés, et ils sont survenus à des doses d'aussi peu que 100 mg/kg p.c./jour; il s'agissait d'effets induits par le BBP sur la DAG à la naissance (JPN1–4) chez les petits rats de la génération F2 après une exposition par voie orale lors d'une étude sur deux générations (Aso *et al.*, 2005). D'autres études ont également indiqué une réduction de la DAG chez les mâles nouveau-nés à des doses égales ou supérieures à 250 mg/kg p.c./jour (Nagao *et al.*, 2000; Hotchkiss *et al.*, 2004; Tyl *et al.*, 2004; Liu *et al.*, 2005). Une rétention des mamelons chez les jeunes mâles, mesurée entre 1 et 2 semaines après la naissance, a été observée à des doses d'aussi peu que 500 mg/kg après une courte exposition pendant la gestation (JG14–18); cet effet n'était toutefois pas statistiquement significatif (Hotchkiss *et al.*, 2004). La rétention des mamelons s'est toutefois révélée statistiquement significative dans une étude sur deux générations à des doses plus élevées lorsqu'elle a été mesurée aux JPN11 à 13 (750 mg/kg p.c./jour) (Tyl *et al.*, 2004).

Des retards de séparation du prépuce ont été signalés à des doses d'aussi peu que 400 mg/kg p.c./jour et à des doses supérieures chez les mâles F1 dans trois études distinctes sur deux générations portant sur le BBP. Il est intéressant de remarquer qu'une courte exposition pendant la gestation (JG14–18) n'a pas provoqué de retard dans ce paramètre à des doses similaires (500 mg/kg p.c./jour) (Hotchkiss *et al.*, 2004).

Des malformations de l'appareil reproducteur telles que la cryptorchidie et l'hypospadias ont été signalées après une exposition à de fortes doses de BBP pendant la gestation. La dose la plus faible de BBP à laquelle une hausse significative des cas de cryptorchidie a été signalée était de 580 mg/kg p.c./jour (cet effet a aussi été déclaré à des doses supérieures) après une courte exposition (JG5–20) (Piersma *et al.*, 1999 dans NICNAS, 2008). Il est intéressant de noter que, dans un certain nombre d'études portant sur la cryptorchidie après une exposition de courte ou de longue durée (sur deux générations) à des doses de 500 mg/kg p.c./jour de BBP pendant la gestation, aucune hausse significative des cas de cryptorchidie n'a été observée (Nagao *et al.*, 2000; Hotchkiss *et al.*, 2004). Lors d'une autre étude sur deux générations, Tyl *et al.* (2004) ont remarqué que les testicules des petits ne descendaient pas à une dose de 750 mg/kg p.c./jour chez les générations F1 et F2 en présence de maternotoxicité. Gray *et al.* (2000) ont également observé une cryptorchidie à cette dose après une exposition pendant la gestation (JG14–JPN3). Voir le tableau 9-26.

Les malformations macroscopiques du pénis (hypospadias) semblaient suivre une tendance similaire à la cryptorchidie, aucune hausse significative des cas d'hypospadias n'ayant été observée à des doses égales ou inférieures à 500 mg/kg. Ces malformations étaient évidentes à des doses de 750 mg/kg p.c./jour, mais uniquement chez les petits mâles F1 (pas chez les mâles F2) en présence de maternotoxicité (voir le tableau 9-26) (Nagao *et al.*, 2000; Tyl *et al.*, 2004). Gray *et al.* (2000) ont également observé des cas d'hypospadias à cette dose après une exposition pendant la gestation (JG14–JPN3).

Une diminution du poids relatif des testicules après la naissance a été signalée à des doses de BBP d'aussi peu que 270 mg/kg p.c./jour, soit la plus faible dose évaluée, et à des doses supérieures après une exposition pendant la gestation du JG5 au JG20 (Piersma *et al.*, 1999 dans NICNAS, 2008). Aucun effet histopathologique n'a été signalé ni mesuré. Dans une autre étude, aucune modification du poids des testicules n'a été constatée après une exposition de courte durée (JG14–18) au BBP à une dose de 500 mg/kg p.c./jour, mais une baisse du poids relatif du muscle élévateur de l'anus et du muscle bulbocarverneux (10 %) a été signalée (Hotchkiss *et al.*, 2004). Dans les études multigénérationnelles, le poids absolu et le poids relatif des testicules étaient abaissés chez les jeunes mâles F1 au JPN22 à la plus dose évaluée (Nagao *et al.*, 2000). Cet effet concordait avec celui observé à des doses supérieures (750 mg/kg p.c./jour) administrées aux petits des générations F1 et F2 dans une autre étude (Tyl *et al.*, 2004).

Parmi les effets histopathologiques sur les testicules après une exposition au BBP figuraient une atrophie des tubes séminifères, une hyperplasie des cellules de Leydig, l'absence du gubernaculum et des testicules flasques remplis de liquide; ces effets ont été observés quelle que soit la longueur de l'exposition. Au nombre des multiples effets sur les testicules, on compte une aplasie ou dysplasie des épididymes, une atrophie diffuse des tubes séminifères et une hyperplasie des cellules de Leydig à une dose de 400 mg/kg p.c./jour chez les mâles F1 examinés à l'âge adulte (Aso *et al.*, 2005). Une dégénérescence et une atrophie graves des tubes séminifères ont aussi été observées chez les mâles F1 adultes de pair avec une hyperplasie des cellules de Leydig à des

doses égales ou supérieures à 500 mg/kg p.c./jour dans d'autres études (Nagao *et al.*, 2000; Tyl *et al.*, 2004).

L'effet sur la fertilité d'une exposition au BBP pendant la gestation, qu'il soit mesuré au moyen des paramètres liés aux spermatozoïdes dans le jeune âge ou d'après le succès de la reproduction des mâles adultes, était évident à des doses supérieures à celles ayant causé une histopathologie testiculaire. Aso *et al.* (2005) n'ont noté aucun effet nocif du BBP sur les paramètres liés aux spermatozoïdes (numération, mobilité et morphologie) chez les mâles F1 adultes, ni sur la fertilité des mâles ou les indices d'accouplement à des doses allant jusqu'à 400 mg/kg p.c./jour. Nagao *et al.* (2000) n'ont eux non plus signalé aucun effet sur les paramètres liés aux spermatozoïdes ou le rendement de la reproduction des mâles F1 adultes à des doses de BBP allant jusqu'à 500 mg/kg p.c./jour administrées par gavage[28]. À des doses supérieures, Tyl *et al.* (2004) ont fait état d'une diminution de la concentration et de la mobilité des spermatozoïdes ainsi que d'une diminution des indices d'accouplement et de fertilité à des doses de 750 mg/kg p.c./jour chez les adultes. Les indices de gestation étaient également réduits de 15 % à cette dose. Il faut noter que ces mâles présentaient également une baisse du poids corporel et une baisse relative du poids des surrénales, du cerveau et du pancréas à cette dose.

Des altérations de la stéroïdogenèse se manifestant par une baisse des taux de testostérone sérique et de testostérone testiculaire après la naissance ont été signalées après une exposition au BBP. Seules deux études ont évalué les taux de testostérone sérique : la première a fait état d'une baisse statistiquement significative (44 %) des taux chez les mâles F1 adultes à une dose de 500 mg/kg p.c./jour (la plus forte dose évaluée) (Nagao *et al.*, 2000), et la deuxième a fait état d'une baisse similaire, mais non statistiquement significative, à une dose de 400 mg/kg p.c./jour chez les mâles F0 adultes (Aso *et al.*, 2005). Les taux de testostérone testiculaire ont été mesurés au cours de trois études d'exposition de courte durée pendant la gestation (JG18), immédiatement après l'arrêt de l'exposition in utero. Howdeshell *et al.* (2008) ont déclaré une diminution proportionnelle à la dose des taux de testostérone (de 27 à 91 % à une dose de 900 mg/kg p.c./jour) dans les testicules des fœtus à une dose égale ou supérieure à 300 mg/kg p.c./jour. Il convient de souligner que, à des doses égales ou supérieures, une maternotoxicité se manifestant par une baisse du gain de poids corporel était également évidente pendant la gestation. La production de testostérone testiculaire de même que les concentrations de testostérone étaient significativement réduites au JG18 chez les fœtus mâles à une dose de 500 mg/kg p.c./jour sans maternotoxicité apparente (Hotchkiss *et al.*, 2004). Une étude plus récente portant sur la capacité du BBP et d'autres phtalates d'altérer la production de testostérone fœtale (*ex vivo*) chez des rates Sprague-Dawley gravides a révélé que le BBP perturbait la production de testostérone testiculaire pendant la gestation à des

[28] Il faut souligner que neuf mâles affichaient une diminution des spermatocytes à une dose de 500 mg/kg p.c./jour.

doses d'aussi peu que 100 mg/kg p.c./jour et à des doses supérieures, avec une DE_{50} calculée de 172,4 mg/kg p.c./jour (Furr *et al.*, 2014).

La maternotoxicité a été évaluée en relation avec les effets chez les petits à des doses similaires ou inférieures. Globalement, la maternotoxicité après une exposition au BBP se manifestait par une baisse du gain de poids corporel, une hausse du poids du foie et des reins et une modification du poids des organes reproducteurs (ovaires et utérus), mais pas de manière constante. Dans les études multigénérationnelles, une diminution du gain de poids corporel a été observée à une dose de 500 mg/kg p.c./jour chez la génération F1 (données non présentées) (Nagao *et al.*, 2000), et à une dose de 750 mg/kg p.c./jour (Tyl *et al.*, 2004) chez les femelles F0 et F1. Aucune modification du gain de poids corporel n'a été constatée à des doses inférieures (Aso *et al.*, 2005; Nagao *et al.*, 2000). Dans les études d'exposition de plus courte durée (JG5–20), le gain de poids corporel maternel était significativement abaissé à des doses égales ou supérieures à 300 mg/kg p.c./jour (18 %) (Ema *et al.*, 1990; Piersma *et al.*, 1999; Howdeshell *et al.*, 2008).

Des modifications du poids relatif et du poids absolu du foie sont survenues à des doses de BBP d'aussi peu que 200 mg/kg p.c./jour, sans augmentation en amplitude ni lésions histopathologiques chez les femelles F0, mais pas chez les femelles F1 (Aso *et al.*, 2005). Tyl *et al.* (2004) ont observé des hausses significatives (16 %) du poids absolu et du poids relatif du foie à la nécropsie chez les femelles F0, mais pas chez les femelles F1, à la plus forte dose évaluée (750 mg/kg p.c./jour), et des lésions histopathologiques étaient présentes chez les deux générations à cette dose.

Des modifications du poids relatif et du poids absolu des reins sont survenues à des doses de BBP d'aussi peu que 400 mg/kg p.c./jour, sans augmentation en amplitude ni lésions histopathologiques chez les femelles F0, mais pas chez les femelles F1 (Aso *et al.*, 2005). Des résultats similaires ont été signalés par Tyl *et al.* (2004), lesquels ont constaté une faible augmentation (moins de 10 %) du poids des reins chez les femelles F0 et F1, sans lésions histopathologiques, à des doses allant jusqu'à 750 mg/kg p.c./jour.

Nagao *et al.* (2000) ont observé à la nécropsie une hausse significative (12 %) du poids des ovaires des mères P0 à une dose de 500 mg/kg p.c./jour. Cet effet n'a pas été observé chez les femelles F1 à la même dose de BBP. Dans une autre étude multigénérationnelle, le poids relatif de l'utérus était abaissé à la dose de 200 mg/kg p.c./jour. Toutefois, d'après les auteurs, cette baisse n'est fort probablement pas attribuable au BBP, car elle n'est pas liée à la dose et n'a pas été observée chez les femelles F1 (Aso *et al.*, 2005). Cet effet semblait plus constant d'une génération à l'autre et était plus marqué aux doses plus fortes (Tyl *et al.*, 2004). Voir le tableau 9-26.

Une revue de la littérature n'a permis de recenser que deux études portant sur les effets de l'exposition au BBP chez la souris pendant la gestation, effets évalués avant la fenêtre de programmation de la masculinisation. Les paramètres liés au SPR n'ont été évalués dans aucune de ces deux études (voir le tableau 9-26).

Tableau 9-26. Effets d'une exposition au BBP pendant la gestation chez les petits mâles (mg/kg p.c./jour)

Souche et espèce; dose (mg/kg p.c./jour); voie; durée (référence)	Taux de testostérone[a] (T, S)	Paramètres de féminisation[a]	Malformations de l'appareil reproducteur et/ou fertilité[c]	Autres paramètres de développement[d]	Effets chez les mères
Rats Crj:CD (SD) IGS; F1 : 0, 100, 200, 400; gavage; âge 3 semaines (10 sem. avant l'accouplement – lactation [Aso *et al.*, 2005) [F2 jusqu'au JPN21]	NM	**100**[e] (DAG-JPN4) NM (RM) NM (SP)	NM	**100**[e] [p.c.-JPN0, données pas claires] NM [POR] SE [VF] SE [EMB] SE [ESV]	DMEO = 400 (↑ poids rel. + abs. foie et reins)
Rats Crj:CD (SD) IGS; F0 : 0, 100, 200, 400; gavage; âge 5 semaines (10 sem. avant l'accouplement)-lactation (Aso *et al.*, 2005)	1) NM (T) 2) SE[t] (S-mesuré à 400 seulement)	SE (DAG-JPN4) NM (RM) 400[t] (SP-JPN43)	NM (CRY) NM (HYP) 400[t] (PT- petits testicules, aplasie/ dysplasie des épididymes, atrophie diffuse des tubes séminifères, hyperplasie des cellules de Leydig) NE[t] (FER-numération des spermatozoïdes dans les testicules et la queue des épididymes, mobilité et anomalies des spermatozoïdes dans les épididymes)	100e (p.c.-JPN0, données pas claires) SE (POR) SE (VF) 4) SE (EMB) SE (ESV)	DMEO = 400 (↓ poids relatif utérus[PRDR])
Rats SD de Harlan; 0, 11, 33, 100, 300, 600, 900; JG14–18; (Furr *et al.*, 2014)	**100** (T) DE_{50} = 172,4 [*ex vivo*] NM (S)	NM	NM	NM (p.c.) NM (POR) SE (VF) NM (EMB) NM (ESV)	SE
Rats CD; F_0: 0, 750, 3 750, 11 250 ppm (est. 0, 50, 250, 750); alimentaire; 10 sem. avant l'accouplement (Tyl *et al.*, 2004)	NM	**250** (DAG-JPN0) 750 (RM-JPN11–13) 750 (SP)	750 (CRY) 750[g,s] (HYP) 750[g,s] (PT, dégénérescence et atrophie des tubes séminifères, dilatation du rete	750 (p.c.- JPN0) 750 (POR) SE (VF) SE (EMB) NM (ESV)	DMENO = 750 (↓ p.c., ↑ poids rel. + abs foie avec histopatho-logie[g] ↓ poids rel. et abs.

Souche et espèce; dose (mg/kg p.c./jour); voie; durée (référence)	**Taux de testostérone[a] (T, S)**	**Paramètres de féminisation[a]**	**Malformations de l'appareil reproducteur et/ou fertilité[c]**	**Autres paramètres de développement[d]**	**Effets chez les mères**
			testis) 750[s] (FER-aspermie dans les épididymes, concentration des spermato. dans les épididymes, mobilité des spermato.)		ovaires et utérus)
Rats CD; F1 : 0, 750, 3 750, 11 250 (est. 0, 50, 250, 750); alimentaire; 10 sem. avant l'accouplement (Tyl *et al.*, 2004)	NM	**250** (DAG-JPN0) 750 (RM-JPN11–13) 3) NM (SP)	750 (CRY, données non présentées) 750[g] (HYP- un petit) NM (PT) NM (FER)	SE (p.c.- JPN0); 750 (p.c.- au sevrage) 750 (POR) 750 (VF) 750 (EMB) NM (ESV)	DMENO = 750 (poids rel. utérus et ovaires, histopathologie foie[g], ↓ p.c.)
Rats Crj:CD (SD) IGS; F0 : 0, 20, 100, 500; gavage; 2 semaines avant la cohabitation – nécropsie (Nagao *et al.*, 2000)	NM (T) SE (S); 500[o] (↓ S)	500 (DAG-JPN0) NM (RM) 500[o] (SP)	SE (CRY) SE (HYP) 500 (PT-atrophie bilatérale sévère des tubes séminifères chez un mâle[NS], hyperplasie bilatérale des cellules de Leydig chez un mâle[NS]) NE[o] (FER-concentration et mobilité des spermatozoïdes, ↓ spermatocytes chez 9 mâles, ↓ chez 3 mâles[NS])	100 (p.c., ↓ 6 %) 500 (POR) 500 (VF) SE (EMB) 20e (ESV-données non présentées)	DMENO = 500 ↓ poids rel. ovaires, 12 %)
Rats Crj:CD (SD) IGS; F1 : 0, 20, 100, 500; gavage; JPN22 – nécropsie (Nagao *et al.*, 2000)	NM (T) RND (S)	NM	NM (CRY) NM (HYP) SE (PT) RND (FER)	500[NS] (p.c.) NM (POR) SE (VF) SE (EMB) 500[g] (ESV)	DMEO = 500 (↓ p.c., données non présentées)
Rats Cpb:WU; 0, 270, 350, 450, 580, 750, 970, 1 250, 1 600, 2 100; gavage; JG5–15	NM	NM	580 (CRY-fréquence plus élevée après une longue exposition)	350 (p.c.-longue exposition); 450 (p.c.-courte exposition) 270[e] (POR-	DMENO = 750 (↑ poids rel. foie avec prolifération

Souche et espèce; dose (mg/kg p.c./jour); voie; durée (référence)	**Taux de testostérone[a] (T, S)**	**Paramètres de féminisation[a]**	**Malformations de l'appareil reproducteur et/ou fertilité[c]**	**Autres paramètres de développement[d]**	**Effets chez les mères**
(courte exposition) ou JG5–20 (longue exposition) (Piersma *et al.*, 1999 dans NICNAS, 2008)			NM (HYP) NM (PT) NM (FER)	longue exposition) NM (VF) 750 (EMB-longue et courte exposition) 750 (ESV)	peroxysomes , ↓ gain p.c.)
Rats SD; 0, 100, 300, 600, 900; gavage; JG8–18 Howdeshell *et al.*, 2008)	300[k] (↓ T-JG18) NM (S)	NM	NM	NM (p.c.) NM (POR) 600 (VF) 600 (EMB) NM (ESV)	DMENO = 300 (↓ gain p.c.)[l]
Rats Wistar; 0, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0 % (est. 0, 185, 375, 654, 974); alimentaire; JG0–20 (Ema *et al.*, 1990)	NM	NM	NM	375 (↑ p.c.); 654 (↓ p.c.) NM (POR) 375 (VF) 974 (EMB-aucun fœtus vivant pour aucune mère) 375[PRDR] (ESV)	DMENO = 654 (↓ gain p.c., consomma-tion alimentaire)
Rats SD; 0, 500; gavage; JG14–18 (Hotchkiss *et al.*, 2004)	500e (T) NM (S)	500e (DAG) 500[NS,e](RM) SE (SP)	SE (CRY) SE (HYP) SE (PT) NM (FER)	SE (p.c.-données non présentées) 500e (POR - ↓ poids EABC) SE (VF) SE (EMB) NM (ESV)	SE
Rats SD; 0, 500; gavage; JG12–19 (Liu *et al.*, 2005)	NM	500e (DAG) NM (RM) NM (SP)	NM	NM	RM
Rats SD; 0, 750; gavage; JG14–JPN3 (Gray *et al.*, 2000)	NM (T) SE (S)	750e (DAG-JPN2) 750e (RM-JPN13) 750e (SP-JPN28 et suivants)	750e (CRY) 750e (HYP) 750e (PT- petits testicules atrophiques, testicules flasques remplis de liquide, absence de gubernaculum) 750e (FER-production sperme, nombre de spermato. dans la queue [données non présentées])	750e (p.c.-JPN2); SE (p.c.-JPN28) 750e (POR) 750[NS,e] (VF- une portée n'a pas survécu deux jours, autre portée sans mâle lors du sevrage) NM (EMB) NM (ESV)	SE

Souche et espèce; dose (mg/kg p.c./jour); voie; durée (référence)	**Taux de testostérone[a] (T, S)**	**Paramètres de féminisation[a]**	**Malformations de l'appareil reproducteur et/ou fertilité[c]**	**Autres paramètres de développement[d]**	**Effets chez les mères**
Souris OF1; 0, 0,9, 1,8, 3,6, 5,4 mmol/kg (0, 280, 560, 1 120, 1 690); gavage; dose unique le JG8 (Saillenfait *et al.*, 2003)	NM	NM	NM	1 690 (p.c.-JG8) NM (POR) 31 120 (VF) 560 (EMB) 560[g] (ESV)	DMEO = 1120 (↓ gain p.c. les JG9–18[h], 1 à 3 morts[NS])
Souris suisses DC-1; 0, 0,1, 0,5, 1,25, 2,0[f] % (est. 0, 182, 910, 2 330, 4 121); alimentaire; JG6–15 (NTP, 1990, tel que cité dans NICNAS, 2008)	NM	NM	NM	NM (p.c.) NM (POR) NM (VF) 910 (EMB) 910 (ESV)	DMENO = 910 (↓ gain p.c.)

[a] Taux de testostérone mesurés (peuvent comprendre la quantité/production) à divers jours suivant la naissance. T = testostérone testiculaire; S = testostérone sérique.
[b] Les paramètres de féminisation peuvent comprendre la distance ano-génitale (DAG), la rétention des mamelons (RM) et la séparation du prépuce (SP).
[c] Les malformations comprennent la cryptorchidie (CRY), l'hypospadias (HYP), une pathologie testiculaire (PT) et/ou des effets sur la reproduction, comme la fertilité (FER) chez les petits (numération et mobilité des spermatozoïdes) ou le succès de la reproduction au stade adulte après une exposition in utero. MTT = migration testiculaire transabdominale.
[d] Les autres effets sur le développement comprennent la diminution du poids corporel (p.c.) fœtal, la diminution du poids des organes reproducteurs (POR), la viabilité fœtale (VF) et l'embryotoxicité (EMB), et les effets sur la fréquence des malformations externes, squelettiques ou viscérales (ESV).
[e] Dose d'essai la plus faible utilisée dans l'étude
SE = sans effet observé dans l'intervalle de doses à l'essai.
PRDR = pas de relation dose-réponse
NS = non statistiquement significatif
RND = résultats non déclarés (mais les mesures étaient indiquées dans la section Matériel et méthodes)
NM = non mesuré
EABC = muscle élévateur de l'anus et muscle bulbocaverneux
SE = sans effet observé dans l'intervalle de doses à l'essai. Lorsque seul SE est indiqué dans les quatre premières colonnes des effets, tous les paramètres dans la description au bas du tableau ont été mesurés, et aucun effet statistiquement significatif n'a été observé sur les critères dans l'intervalle des doses administrées.
[f] Cette dose a été retirée de l'étude en raison de la résorption de tous les produits de conception.
[g] Aucune signification statistique n'a été fournie pour ce paramètre. La DMENO présentée pour ce paramètre est la plus faible dose dont ont parlé les auteurs dans la section du texte sur les résultats (si les auteurs n'ont présenté aucun détail dans le texte concernant le paramètre, la DMENO présentée ici correspond à la plus faible dose à laquelle n'importe quel nombre de petits ont été touchés d'après les tableaux ou les chiffres).
[h] Aucune modification significative du gain de poids chez les mères n'a été observée à quelque dose que ce soit après correction des valeurs pour tenir compte du poids de l'utérus gravide (autrement dit poids corporel — poids de l'utérus gravide). Les auteurs ont attribué les diminutions significatives du gain de poids corporel enregistrées aux deux doses les plus fortes du JG9 au JG18 à la réduction du nombre de fœtus vivants.
[I] La DAG a augmenté de manière significative dans le groupe de traitement au JPN2, mais les auteurs indiquent que cet effet était lié à l'augmentation du poids des petits.
[j] Les auteurs attribuent l'augmentation du poids des petits au petit nombre moyen de petits par portée chez les mères exposées au BBP (comparativement au nombre moyen de petits par portée chez les mères témoins). Qui plus est, aux JPN7, 14, 20, 56 et 90, le poids corporel moyen des petits dans le groupe de traitement était significativement différent de celui des petits dans le groupe témoin.

[k] La production d'hormone testiculaire fœtale a été évaluée *ex vivo* conformément à la méthode décrite par Wilson *et al.* (2004). Dans la majorité des études de la relation dose-réponse sur les phtalates individuels, la période d'incubation des testicules était de 3 heures, à l'exception de l'étude sur le BBP et le DEP. Dans les études sur le BBP et le DEP, les testicules étaient incubés pendant 2 heures, ce qui se soldait par une production inférieure de testostérone totale. La testostérone était extraite directement des testicules le JG18 chez les rats exposés au DBP (Howdeshell *et al.*, 2008).
[l] Deux mères dans le groupe de 600 mg/kg/jour et deux mères dans le groupe de 900 mg/kg/jour sont mortes ou ont été exclues de l'étude en raison d'erreurs d'administration
[m] La faible dose en mg/kg/jour chez les mères de la génération parentale n'était pas indiquée dans le sommaire figurant dans le rapport d'analyse des risques (RAR) de l'Union européenne (UE).
[n] Il ne semble y avoir aucun effet significatif sur ce paramètre selon les données présentées. Cependant, le texte n'indiquait pas explicitement si les données étaient significatives ou non.
[o] Ces doses concernaient les animaux F1 après sevrage. Les animaux F1 ont reçu du BBP par gavage oral après le sevrage (JPN22), en plus d'avoir été exposés au BBP in utero.
[p] Ema *et al.* ont inclus un groupe témoin nourri en parallèle dans leur étude afin de déterminer si les effets observés étaient dus à une réduction de la consommation d'aliments pendant la gestation ou au BBP. Les effets observés pour ce paramètre étaient significativement différents à cette dose comparativement à ceux constatés dans le groupe témoin et dans le groupe témoin nourri en parallèle.
[q] Le gain de poids corporel a été ajusté en soustrayant le poids de l'utérus gravide.
[r] Ema *et al.* ont inclus un groupe témoin nourri en parallèle dans leur étude afin de déterminer si les effets observés étaient dus à une réduction de la consommation d'aliments pendant la gestation ou au BBP. Les effets observés pour ce paramètre n'étaient significativement différents à cette dose que comparativement au groupe témoin nourri en parallèle (ils n'étaient pas significativement différents par rapport au groupe témoin).
[s] Ce paramètre a été signalé pour les mâles de la génération parentale F1. Chez ces animaux, outre l'exposition au BBP in utero, du BBP a été administré directement dans les aliments pendant 10 semaines avant l'accouplement.
[t] Ces doses ont été signalées pour les mâles de la génération parentale F1. Chez ces animaux, outre l'exposition au BBP in utero, du BBP a été administré par gavage à partir de la troisième semaine suivant la naissance.

Globalement, la DSENO la plus élevée pour ce qui est de la toxicité du BBP pour le développement était de 50 mg/kg p.c./jour, d'après le poids corporel des petits (mâles et femelles) à une dose de 100 mg/kg p.c./jour et la diminution de la DAG à la naissance chez les mâles à une dose de 100 à 250 mg/kg p.c./jour et plus (Aso *et al.*, 2005; Nagao *et al.*, 2000; Tyl *et al.*, 2004). La testostérone testiculaire fœtale était aussi réduite à cette dose (Furr *et al.*, 2014). La DMENO la plus faible en ce qui concerne la maternotoxicité du BBP était de 300 mg/kg p.c./jour, d'après la réduction significative du gain de poids corporel maternel (Howdeshell *et al.*, 2008). Les données disponibles indiquent que le BBP a des effets sur le développement des petits mâles à des doses plus faibles que celles des deux autres analogues, le DIBP et le MBzP. Consulter les sections 9.2.2.1 et 9.2.7.1, ci-dessus, pour voir un résumé des études réalisées avec le DIBP et le DBzP (MBzP), respectivement.

Par conséquent, d'après les effets observés après une exposition au DBP et au DIBP, la dose à effet critique pour ce qui est de la toxicité du B84P pour le développement à ce stade de vie est de 100 à 250 mg/kg p.c./jour.

9.2.8.1.2 Exposition au B84P aux stades prépubère et pubère

Aucune étude à doses répétées par voie orale sur le B84P n'a été menée chez des animaux sexuellement immatures (JPN1-55) par quelque voie d'exposition que ce soit. Comme à la section précédente, le DIBP et le MBzP ont été considérés comme les candidats les plus appropriés pour évaluer les effets du B84P. Consulter les sections 9.2.2.1 et 9.2.7.1 ci-dessus pour voir le résumé des études réalisées avec le DIBP et le DBzP (MBzP), respectivement. Le tableau 9-27, ci-dessous, présente un résumé des études.

Pour évaluer la toxicité pour la reproduction des diesters phtaliques à l'aide des paramètres liés aux spermatozoïdes chez les jeunes rats mâles, Kwack *et al*. (2009) ont exposé par voie orale six rats Sprague-Dawley âgés de 5 semaines à 500 mg/kg p.c./jour de BBP pendant 4 semaines. Parmi les effets nocifs figuraient une diminution du gain de poids corporel et une augmentation du poids relatif du foie. Les auteurs ont indiqué que le BBP avait significativement abaissé le nombre de spermatozoïdes (baisse de 31 % par rapport aux témoins) et diminué la mobilité des spermatozoïdes à une dose de 500 mg/kg p.c./jour (Kwack *et al.*, 2009). Les effets sur les paramètres liés aux spermatozoïdes pourraient être attribuables à une toxicité systémique.

Aucune modification du poids des organes reproducteurs n'avait été observée après une exposition de 10 jours au BBP par voie orale à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg p.c./jour chez de jeunes rats mâles castrés lors d'un bioessai Hershberger (Lee et Koo, 2007). Les auteurs ont toutefois constaté une diminution faible mais statistiquement significative des taux de testostérone sérique et une légère augmentation des taux d'hormone lutéinisante sérique à des doses égales ou supérieures à 100 mg/kg p.c./jour.

Tableau 9-27. Effets de l'exposition au BBP chez les mâles prépubères ou pubères (mg/kg p.c./jour)

Souche et espèce; dose (mg/kg p.c./jour); voie; durée (référence)	Stade de vie au début de l'administration (âge)	Taux d'hormones[a] (T, S, LH)	Fertilité[b]	Pathologie de l'appareil reproducteur[c]	Autres effets[d]
Rats SD; 0, 500 BBP; gavage; 4 sem. (Kwack *et al.*, 2009).	Prépubère (JPN35)	NM	500[e] (↓ nombre. [31 %] et mobilité [40 %] des spermato.)	NM	500[e] (p.c.) SE (POR) 500[e] (TS– ↑ poids foie)
Rats SD; 0, 20, 100, 500 BBP; gavage; 10 jours (Lee et Koo, 2007), (n° CAS non défini)	Pubère (JPN49)	NM (T) 100 (S) 100 (↑ LH)	NM	NM	SE (p.c.) SE (POR) SE (TS)
Souris B6C3F1; 0, 1 600, 3 100, 6 300, 12 500, 25 000; est. 0, 240, 464, 946, 1 875, 3 750; alimentaire; 14 jours (NTP, 1982)	JPN35	NM	NM	RND	SE (p.c.) RND (POR) SE (TS)

[a] Les taux d'hormones peuvent comprendre la quantité/production de testostérone testiculaire (T), de testostérone sérique (S) ou d'hormone lutéinisante (LH).
[b] Les paramètres de fertilité comprennent la numération, la mobilité, la morphologie et la viabilité des spermatozoïdes, les stades de la spermatogenèse ou le succès de la reproduction au stade adulte après une exposition in utero.
[c] Les pathologies de l'appareil reproducteur comprennent toute observation fondée sur l'examen histopathologique des testicules, notamment : gonocytes multinucléés (GMN), nécrose, hyperplasie, grappes de petites cellules de Leydig, vacuolisation des cellules de Sertoli, diminution du nombre de cellules de Leydig, augmentation de la taille des cellules de Leydig, dysgénésie focale ou atrophie des tubes séminifères.

[d] Les autres effets comprennent une diminution du poids corporel (p.c.) total, une diminution du poids des organes reproducteurs (POR) et une toxicité systémique (TS).
[e] Dose d'essai la plus faible utilisée dans l'étude.
NM = non mesuré
SE = sans effet observé dans l'intervalle de doses à l'essai. Lorsque seul SE est indiqué, tous les paramètres dans la description au bas du tableau ont été mesurés, et aucun effet statistiquement significatif n'a été observé sur les critères dans l'intervalle des doses administrées.
NS = non statistiquement significatif
RND = résultats non déclarés

Globalement, la DMEO la plus faible pour ce qui est de la toxicité du BBP pour la reproduction au stade prépubère ou pubère était de 500 mg/kg p.c./jour, d'après la diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes chez les jeunes rats mâles, effets qui pourraient être attribuables à des effets systémiques (Kwack *et al.*, 2009). Comme l'indique la section 9.2.7.1, la DMEO de MBzP la plus faible pour ce qui est de la toxicité pour la reproduction au stade prépubère ou pubère était de 250 mg/kg p.c./jour, d'après la réduction du nombre de spermatozoïdes après 4 semaines d'exposition (Kwack *et al.*, 2009). Par conséquent, la plus faible DMEO de 250 à 500 mg/kg p.c./jour, sera utilisée comme intervalle à effet critique pour ce qui est de la toxicité du B84P pour la reproduction à ce stade de vie, d'après les effets observés après une exposition au MBzP et au BBP, respectivement.

9.2.8.1.3 Exposition par voie orale chez les mâles adultes matures

Comme pour les stades de vie précédents, aucune étude visant à évaluer la toxicité du B84P pour la reproduction au stade adulte chez les mâles (JPN55+) n'a été recensée. Les études menées sur le BBP ont été examinées afin de caractériser les effets du B84P sur la santé à ce stade de vie (Santé Canada, 2015a). Le tableau 9-28, ci-dessous, présente un résumé des études. Comme il est mentionné aux sections précédentes, aucune étude visant à évaluer la toxicité du DIBP et du MBzP pour la reproduction chez les mâles adultes n'a été recensée.

Globalement, les effets du BBP sur la reproduction des rats mâles adultes comprenaient une réduction des accouplements et de la fertilité, une diminution du poids des testicules, des effets histopathologiques sur les testicules ainsi qu'une réduction des taux de testostérone sérique. Le tableau 9-28, ci-dessous, présente un résumé des effets de l'exposition par voie orale au BBP chez des rongeurs mâles adultes. Dans une étude d'accouplement modifiée de 10 semaines menée par le National Toxicology Program (NTP), des rats F344 mâles ont été exposés au BBP dans leurs aliments à des doses de 0, 300, 2 800 ou 25 000 ppm (0, 20, 200 ou 2 200 mg/kg p.c./jour) pendant 10 semaines, et la période de rétablissement correspondante était de 2 jours (NTP, 1997c). Les rats se sont ensuite accouplés avec des femelles non traitées et ont ensuite été sacrifiés. Seuls le groupe témoin et le groupe ayant reçu la dose élevée ont fait l'objet d'un examen histologique complet. Cependant, les testicules, les épididymes, les vésicules séminales et la prostate ont été examinés chez tous les groupes. Les mâles du groupe à dose élevée (2 200 mg/kg p.c./jour) présentaient une diminution du poids absolu et du poids relatif des testicules et de la prostate, ainsi qu'une dégénérescence marquée des testicules et des épididymes. La concentration des spermatozoïdes épididymaires se situait à 87, 70 et 0,1 % par rapport au groupe

témoin dans les groupes ayant reçu une dose de 20, 200 ou 2 200 mg/kg p.c./jour, respectivement. Le succès de la reproduction (gestations) de même que la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes étaient comparables chez les groupes témoins et chez les groupes à faible dose et à dose moyenne, mais ces paramètres n'ont pas été mesurés dans le groupe à dose élevée en raison de l'absence de spermatozoïdes; aucune gestation n'a été observée chez les femelles après leur accouplement avec les mâles. La baisse significative du nombre de spermatozoïdes observée dans le groupe ayant reçu la dose de 200 mg/kg p.c./jour n'a pas été jugée nocive par le comité d'experts du NTP (2002), car il est possible que le nombre de spermatozoïdes ait diminué en raison de la période de rétablissement, entre l'accouplement et la nécropsie, qui était plus courte pour ce groupe que pour les autres groupes. Par ailleurs, une évaluation des risques associés au BBP réalisée par l'Union européenne (2007), comportant une analyse de la variance des covariables qui tenait compte des jours de rétablissement, a mené à la conclusion que la diminution de la concentration des spermatozoïdes n'était pas statistiquement significative à la dose de 200 mg/kg p.c./jour (à 5 %; p = 0,07) (ECJRC, 2007), même si la réponse était proportionnelle à la dose.

Une étude plus récente sur deux générations a été menée chez des rats Sprague-Dawley Crj:CD IGS qui ont reçu par gavage une dose de BBP de 0, 100, 200 ou 400 mg/kg p.c./jour à partir de leur cinquième (F0) ou de leur troisième (F1) semaine de vie pendant 10 semaines avant l'accouplement et jusqu'au sevrage (Aso *et al.*, 2005). Parmi les effets sur les mâles du groupe F0 figuraient une diminution du poids absolu des épididymes, une hyperplasie des cellules de Leydig dans les testicules et une diminution des spermatozoïdes dans la lumière des épididymes à une dose de 400 mg/kg p.c./jour.

Tableau 9-28. Effets de l'exposition au BBP sur la reproduction chez les mâles adultes (mg/kg p.c./jour)

Souche et espèce; dose (mg/kg p.c./jour); voie; durée (référence)	Âge au début de l'étude	Taux d'hormones[a] (T, S, LH)	Fertilité[b]	Pathologie de l'appareil reproducteur[c]	Autres effets[d]
Rats F344; 0, 300, 2 800, 25 000 ppm, est. 0, 20, 200, 2 200; alimentaire; 10 sem. (NTP, 1997c)	Non précisé	NM	200 (concentration des spermato. dans les épididymes)	2 200 (dégénéres-cence de l'épithélium germinal des tubes séminifères)	2 200 (p.c.) 2 200 (POR) 2 200 (TS – prostate)
Rats SD; 0, 100, 200, 400; gavage; F0 : 4 sem. avant l'accouplement – JPN21 chez les petits (Aso *et al.*, 2005).	JPN35	NM (T) SE (S) SE (LH)	SE	400 (hyperplasie des cellules de Leydig et diminution des spermatozoïdes dans les épididymes)	SE (p.c.) 400 (↓ poids absolu des épididymes) 400 (TS – ↑ poids foie et reins)
Rats SD; 0, 160, 480, 1 600; gavage; 14 jours	Non précisé	RND	RND	480 (atrophie testiculaire)	1 600 (p.c.) 1 600 (POR) 1 600 (TS –

Souche et espèce; dose (mg/kg p.c./jour); voie; durée (référence)	**Âge au début de l'étude**	**Taux d'hormones[a] (T, S, LH)**	**Fertilité[b]**	**Pathologie de l'appareil reproducteur[c]**	**Autres effets[d]**
(Lake *et al.*, 1978).					↑ poids foie et reins, histopathologie foie, prolifération peroxysomes)
Rats SD; F0 : 0, 20, 100, 500; alimentaire; 10 sem. avant l'accouplement – JPN21 (Nagao *et al.*, 2000).	JPN42	NM (T) 500 (↓ S) SE (LH)	SE	SE	500 (p.c.) SE (POR) 500 (TS – ↑ poids foie et autres organes)
Rats SD; F1 : 0, 750, 3 750, 11 250 ppm, est. 0, 38, 188, 563 (SC, 1994); alimentaire; 10 sem. avant l'accouplement – JPN21 (Tyl *et al.*, 2004).	Non précisé	NM	38[PRDR] (↑ production de spermato., NS à 563)	SE	SE (p.c.) SE (POR) 563 (TS)
Rats Cpb:WU; 0, 270, 350, 450, 580, 750, 970, 1 250, 1 600, 2 100; gavage; 28 jours (Piersma, 2000)	JPN28	NM (T) 450 (↓ S) 1 250 (↑ LH)		**970** (atrophie testiculaire grave)	1 250[NS] (p.c.) 1 250 (POR) 750 (TS – ↑ poids rel. foie)
Rats Wistar; 0, 250, 500, 1 000; gavage; 8 sem. (Piersma *et al.*,1995)	JPN84	RND	RND	1 000 (dégénérescence testiculaire, hyperplasie des cellules de Leydig)	1 000 (p.c.) RND (POR) RND (TS)
Rats F344; 0, 300, 900, 2 800, 8 300, 25 000 ppm, est. 0, 30, 60, 180, 550, [1 650] (SC, 1994); alimentaire; 26 sem. (NTP, 1997b)	JPN42	NM	1 650 (concentration des spermato.)	1 650 (hypospermie, atrophie tubes séminifères)	1 650 (p.c.) 1 650 (POR) SE (TS)
Rats F344; 0, 0,625, 1,25, 2,5, 5,0 %, est. 0, 313, 625, 1 250, 2 500 (SC, 1994); alimentaire; 14 jours (Agarwal *et al.*, 1985)	JPN105	NM (T) 2 500 (↓ S) 1 250 (LH – volume d'échantillon insuff. à 2 500)	1 250 (cellules spermatogènes immatures)	1 250 (atrophie testiculaire)	1 250 (p.c.) 1 250 (POR – épididymes, vésicules séminales) 313e (TS – ↑ poids reins)
Rats F344; 0, 3 000, 6 000, 12 000 ppm, est. 0, 120, 240, 500; alimentaire; 2 ans (NTP, 1982, dans	Non précisé	NM (T) RND (S) NM (LH)	NM	NM	500 (p.c.) NM (POR) 120[e] (TS – ↑ poids reins)

Souche et espèce; dose (mg/kg p.c./jour); voie; durée (référence)	**Âge au début de l'étude**	**Taux d'hormones[a] (T, S, LH)**	**Fertilité[b]**	**Pathologie de l'appareil reproducteur[c]**	**Autres effets[d]**
NTP, 1997)					
Souris B6C3F1; 0, 1 600, 3 100, 6 300, 12 500, 25 000, est. 0, 240, 464, 946, 1 875, 3 750; alimentaire; 14 jours (NTP, 1982)	JPN35	NM	NM	RND	SE (p.c.) RND (POR) SE (TS)
Souris B6C3F1; 0, 1 600, 3 100, 6 300, 12 500, 25 000, est. 0, 240, 464, 946, 1 875, 3 750; alimentaire; 90 jours (NTP, 1982)	JPN35	NM	NM	RND	240e (p.c.) RND (POR) SE (TS)
Souris B6C3F1; 0, 6 000, 12 000 ppm, est. 0, 1 000, 2 000 (NICNAS); alimentaire; 2 ans (NTP, 1982)	JPN35	NM	NM	SE	1 000[e] (p.c.) RND (POR) RND (TS)

[a] Les taux d'hormones peuvent comprendre la quantité/production de testostérone testiculaire (T), de testostérone sérique (S) ou d'hormone lutéinisante (LH).
[b] Les paramètres de fertilité comprennent la numération, la mobilité, la morphologie et la viabilité des spermatozoïdes, les stades de la spermatogenèse ou le succès de la reproduction après l'accouplement.
[c] Les pathologies de l'appareil reproducteur comprennent toute observation fondée sur l'examen histopathologique des testicules, notamment : gonocytes multinucléés (GMN), nécrose, hyperplasie, grappes de petites cellules de Leydig, vacuolisation des cellules de Sertoli, diminution du nombre de cellules de Leydig, augmentation de la taille des cellules de Leydig, dysgénésie focale ou atrophie des tubes séminifères.
[d] Les autres effets comprennent une diminution du poids corporel (p.c.) total, une diminution du poids des organes reproducteurs (POR) et une toxicité systémique (TS).
[e] Dose d'essai la plus faible utilisée dans l'étude.
SE = sans effet observé dans l'intervalle de doses à l'essai. Lorsque seul SE est indiqué, tous les paramètres dans la description au bas du tableau ont été mesurés, et aucun effet statistiquement significatif n'a été observé sur les critères dans l'intervalle des doses administrées.
NS = non statistiquement significatif
RND = résultats non déclarés, mais l'effet indiqué a été analysé dans la section sur la méthodologie de l'étude.
NM = non mesuré
PRDR = pas de relation dose-réponse

Globalement, la DSENO la plus élevée pour ce qui est de la toxicité du BBP pour la reproduction était de 200 mg/kg p.c./jour, d'après les effets histopathologiques sur les testicules des mâles adultes de la génération F0, dont une diminution du poids absolu des épididymes, une hyperplasie des cellules de Leydig dans les testicules et une diminution des spermatozoïdes dans la lumière des épididymes à une dose de 400 mg/kg p.c./jour (Aso *et al.*, 2005). Une DSENO de 200 mg/kg p.c./jour a également été établie d'après une étude antérieure sur des rats F344 dans laquelle un taux élevé d'infertilité (baisse du nombre de gestations), une histopathologie marquée dans les testicules et les épididymes et une diminution du nombre de spermatozoïdes ont été observés à une dose de 2 200 mg/kg p.c./jour (NTP, 1997b). Ces critères ont été

retenus parce qu'ils traduisent les effets sur la reproduction des animaux mâles adultes exposés précisément à ce stade de vie. Les effets systémiques se limitaient essentiellement à une augmentation du poids des reins et du foie à la plus faible DMENO, soit 313 mg/kg p.c./jour, d'après une augmentation significative du poids relatif du foie et des reins, accompagnée de changements histologiques dans le foie à des doses plus élevées chez des rats F344 mâles qui avaient reçu du BBP pendant 14 jours (Agarwal *et al.*, 1985). Aucune étude sur le B84P menée chez une autre espèce par une autre voie d'exposition (voie cutanée, inhalation) à ce stade de vie n'a été recensée. Par conséquent, la DSENO de 200 mg/kg p.c./jour sera utilisée comme dose à effet critique en ce qui concerne la toxicité du B84P pour la reproduction à ce stade de vie.

9.2.8.2 Exposition par voie orale chez les femelles

Les effets possibles du DIBP et du DBzP (MBzP) sur la reproduction et le développement chez les femelles ont été résumés respectivement aux sections 9.2.2.2 et 9.2.7.2, ci-dessus.

Comme il a déjà été mentionné, de nombreuses études concernant les effets du BBP sur la reproduction et le développement ont été recensées. Plus de vingt études ont été réalisées chez le rat et trois l'ont été chez la souris. L'exposition par voie orale a été utilisée dans tous les cas, par gavage ou par consommation d'aliments. La plus faible DMENO du BBP concernant la toxicité pour le développement des femelles était de 100 mg/kg p.c./jour, et a été déterminée grâce aux études sur deux générations décrites à la section 9.2.8.1 (Aso *et al.*, 2005; Nagao *et al.*, 2000). Dans la première étude (Aso *et al.*, 2005), les effets comprenaient une altération du développement des organes reproducteurs (hausse statistiquement significative de la DAG chez la génération F1 et diminution du poids des petits au JPN0 chez les petites femelles de la génération F2 à des doses égales ou supérieures à 100 mg/kg p.c./jour, cette dose étant la plus basse évaluée). Les effets déclarés chez les mères étaient une augmentation statistiquement significative du poids absolu et du poids relatif du foie et des reins chez les femelles F0 à une dose de 400 mg/kg p.c./jour (DSENO de 200 mg/kg p.c./jour).

Dans la deuxième étude (Nagao *et al.*, 2000), les altérations de la croissance et les déficits fonctionnels (thyroïde) consistaient en une baisse statistiquement significative du poids corporel moyen (au JPN0) et des concentrations sériques de T3 (au moment du sevrage) à des doses de BBP égales ou supérieures à 100 mg/kg p.c./jour chez les petits de la génération F1 uniquement (DSENO de 20 mg/kg p.c./jour). Parmi les effets chez les mères figurait une diminution statistiquement significative du poids relatif des ovaires chez les femelles F0 et du poids corporel chez la génération F1 à une dose de 500 mg/kg p.c./jour (DSENO de 100 mg/kg p.c./jour).

Les plus faibles DMENO relevées pour ce qui est de la toxicité du BBP pour la reproduction chez les femelles variaient de 500 à un intervalle de 590 à 2 330 mg/kg p.c./jour, et la DSENO allait de 100 à 1 100 mg/kg p.c./jour. Les effets critiques concernaient principalement l'issue de la gestation, mais comprenaient aussi des

modifications du poids des organes reproducteurs et des taux d'hormones (prolactine sérique).

En résumé, les études concernant les effets du BBP sur la reproduction et le développement chez les femelles ont été essentiellement réalisées à de fortes doses d'exposition. Les résultats de ces études laissent croire que le BBP est toxique pour la reproduction et le développement à des doses de 100 mg/kg p.c./jour et plus, soit la même dose que celle à laquelle des effets ont été observés chez les petits mâles. Les critères d'effets critiques concernaient l'altération de la croissance, la mortalité, une variation du poids des organes reproducteurs, le retard de la puberté et la tératogénicité (malformations squelettiques ou viscérales et variations). Les critères d'effets critiques sur la reproduction étaient liés à l'issue de la gestation, à la variation du poids des organes reproducteurs, aux taux d'hormones (progestérone et prolactine) ainsi qu'à des anomalies des organes reproducteurs à l'examen visuel et lors des analyses histologiques (glandes mammaires). Des différences liées au sexe ont été signalées (les mâles seraient plus sensibles que les femelles).

9.2.8.3 Études sur le système endocrinien

Lors d'une étude ciblée, Clewell *et al.* (2010) ont évalué les effets du MBzP sur la synthèse de la progestérone et de la testostérone dans la lignée de cellules de Leydig tumorales immortalisées de souris (lignée MA-10). Le MBzP était un faible inhibiteur de la synthèse de la testostérone, car, selon les auteurs, l'inhibition était statistiquement significative à des concentrations de 3, 30 et 100 µM, et aucune des concentrations évaluées n'a entraîné une diminution du taux de testostérone supérieure à 35 %. Une étude plus récente menée par le même groupe à l'aide d'une lignée de cellules de Leydig de rat (R2C) a également montré que ce monoester abaissait légèrement la production de testostérone à des concentrations égales ou supérieures à 30 µM (Balbuena *et al.*, 2013).

Au cours de l'étude de Saillenfait *et al.* (2003) qui est décrite à la section 9.2.8.1, des embryons complets de souris et de rats ont été mis en culture à des stades de développement comparables et ont été exposés à des doses de 0 à 5 mM de MBzP pendant 48 heures. Les embryons de souris n'ont pas semblé intrinsèquement plus sensibles au MBzP que les embryons de rats. À l'instar des observations in vivo, le système nerveux central était ciblé par le MBzP, comme en témoignent des cas d'ouverture du tube neural (Saillenfait *et al.*, 2003).

9.2.8.4 Toxicité pour la reproduction et le développement : données chez l'humain

Aucune donnée n'est disponible à propos des effets possibles du B84P sur la reproduction et le développement chez l'humain.

9.2.8.5 Autres effets systémiques[29]

9.2.8.5.1 Études à doses répétées

Aucune étude sur l'exposition de courte durée ou subchronique au B84P n'a été recensée dans la littérature. Les études menées sur les analogues les plus proches, soit le DIBP, le MBzP et le BBP (tel que décrit aux sections 9.2.2.4 et 9.2.7.4., respectivement) ont été utilisées pour caractériser les effets du B84P sur la santé.

Les effets systémiques courants des analogues sont des modifications des organes (variation du poids, modifications histopathologiques) et une diminution du gain de poids corporel chez les mères exposées.

La plus faible DMENO après une exposition de courte durée était de 167 mg/kg p.c./jour, d'après une réduction proportionnelle à la dose du gain de poids corporel (baisse de 22 % du gain de poids ajusté) associée à une baisse de la consommation alimentaire (8 à 15 %) chez les mères lors d'une étude de toxicité pour le développement chez le rat après exposition au MBzP (Ema *et al.*, 2003, décrit à la section 9.2.8.1).

Des études sur l'exposition de courte durée ou subchronique au DIBP par voie orale chez les rongeurs ont aussi été répertoriées dans la littérature. Les études menées sur cet analogue sont résumées à la section 9.2.2.4.

Des études sur l'exposition de courte durée ou subchronique au BBP ont aussi été recensées. La plupart des études à doses répétées de ce phtalate ont été menées chez le rat. Seules une étude chez la souris et une étude chez le chien ont été répertoriées. Par ailleurs, la plupart des études sur les effets possibles du BBP ont été menées par voie orale. Toutefois, quelques études par inhalation et une étude par voie cutanée ont été recensées. Les principaux effets observés sont une diminution du poids corporel et une augmentation du poids des organes. Les études recensées sont résumées ci-après. Les doses à effet critique tirées de ces études figurent au tableau 9-29.

Lors d'une étude de courte durée où des rats F344 mâles ont été exposés par les aliments à 0, 0,625, 1,25, 2,5 ou 5 % de BBP (0, 313, 625, 1 250 ou 2 500 mg/kg p.c./jour) pendant 14 jours, une DMENO de 313 mg/kg p.c./jour a été établie d'après une augmentation des taux de LH et du poids relatif du foie et des reins, accompagnée de modifications histologiques du foie (légère hépatite multifocale) à la dose maximale évaluée. Aux deux doses supérieures, une diminution du poids relatif des testicules, des vésicules séminales et du thymus a été constatée, de même que des modifications histopathologiques proportionnelles à la dose des vésicules séminales, des testicules et de la prostate, une réduction de la cellularité de la moelle osseuse et une augmentation

[29] Cette section présente les études évaluant les effets autres que les effets sur la reproduction.

de la FSH. Une baisse relative du poids des épididymes et une lymphocytolyse corticale dans le thymus ont aussi été observées à la plus forte dose utilisée, de même qu'une augmentation des taux de testostérone (Agarwal *et al.*, 1985). Dans une étude de 14 jours par gavage sur des rats Sprague-Dawley mâles, des modifications historiques des testicules ont été constatées chez les animaux auxquels avait été administrée une dose de BBP de 480 mg/kg p.c./jour. Une atrophie testiculaire, une diminution du poids corporel, une hépatomégalie et des modifications ultrastructurales accompagnées d'une augmentation des peroxysomes dans le foie étaient présentes à une dose de 1 600 mg/kg p.c./jour, soit la plus forte dose évaluée (Lake *et al.*, 1978). Dans une autre étude de 2 semaines par gavage chez des rats Wistar qui ont reçu des doses similaires de BBP (0, 480 ou 1 600 mg/kg p.c./jour), aucun effet n'est survenu à une dose de 480 mg/kg p.c./jour, mais une diminution du poids corporel et une atrophie testiculaire ont été observées à la la plus forte dose évaluée. La présence de modifications microscopiques dans le foie n'a pas été évaluée (Hammond *et al.*, 1987).

Dans une étude de détermination des doses de 4 semaines, des rats Sprague-Dawley des deux sexes ont été exposés par les aliments à une dose de BBP de 0, 500, 1 000, 1 500, 2 000, 3 000 ou 4 000 mg/kg p.c./jour. Une DSENO de 1 000 mg/kg p.c./jour et une DMENO de 1 500 mg/kg p.c./jour ont été établies d'après une réduction liée à la dose du gain de poids corporel chez les deux sexes (plus marquée chez les mâles), une mortalité accrue chez les mâles et une augmentation liée à la dose des modifications histopathologiques des testicules. Les animaux exposés à une dose de 2 000 mg/kg p.c./jour ou plus présentaient une raideur à la marche, et ceux exposés à la plus forte dose présentaient des saignements autour des narines. Les rats exposés à la dose la plus élevée qui sont morts pendant l'étude présentaient une atrophie testiculaire, une déshydratation, une cyanose et/ou une inflammation des extrémités et des signes macroscopiques et microscopiques d'hémorragie généralisée dans les tissus corporels (Hammond *et al.*, 1987). Quand de jeunes rats Cpb:WU mâles ont été exposés par gavage pendant la même durée (28 jours) à des doses allant jusqu'à 2 100 mg/kg p.c./jour, la DSEO et la DMEO pour ce qui est de la toxicité systémique étaient de 580 et de 750 mg/kg p.c./jour, respectivement, d'après une augmentation statistiquement significative du poids relatif du foie et de la palmitoyl CoA (PCoA) hépatique, indice de la prolifération des peroxysomes, à des doses de 750 mg/kg p.c./jour et plus. Une tendance à la hausse, proportionnelle à la dose, du poids relatif des reins et une tendance à la baisse du poids du thymus et de la thyroïde ont été signalées à des doses égales ou supérieures à 750 mg/kg p.c./jour, mais aucun de ces changements n'était statistiquement significatif. Une baisse statistiquement significative des taux de testostérone à des doses égales ou supérieures à 450 mg/kg p.c./jour, une atrophie testiculaire sévère à des doses égales ou supérieures à 970 mg/kg p.c./jour, et une diminution significative du poids relatif des testicules et une augmentation significative des taux de FSH à des doses égales ou supérieures à 1 250 mg/kg p.c./jour ont été constatées (Piersma *et al.*, 1999).

Dans une étude de détermination des doses de 6 semaines visant à évaluer la neurotoxicité du BBP après administration orale dans les aliments, aucun effet histopathologique nocif sur le système nerveux n'a été noté chez des rats exposés à

une dose inférieure ou égale à 3 000 mg/kg p.c./jour, bien que des signes cliniques réversibles aient été observés (Robinson, 1991).

Dans une étude d'exposition subchronique par les aliments, des rats Wistar des deux sexes ont reçu une dose de BBP de 0, 151, 381 ou 960 mg/kg p.c./jour pendant 3 mois. Une réduction du gain de poids corporel a été enregistrée chez les groupes à doses faible, moyenne et élevée. Cependant, seule la réduction du gain de poids corporel à la dose la plus élevée a été considérée comme liée au composé, car la consommation d'aliments avait diminué chez les groupes à doses faible et moyenne, mais pas chez le groupe à dose élevée. Une légère anémie à la dose la plus élevée et une diminution du pH urinaire aux doses moyenne et élevée ont été signalées chez les mâles. Une hausse significative du poids relatif du foie a été observée à toutes les doses chez les femelles (légère augmentation aux doses faible et moyenne) et à la dose la plus élevée chez les mâles. Une augmentation significative du poids relatif des reins a été notée chez les deux sexes à dose moyenne et à dose élevée. Bien que le poids relatif du cæcum soit resté inchangé chez les mâles, une augmentation proportionnelle à la dose a été observée à toutes les doses chez les femelles. Les lésions pathologiques macroscopiques se limitaient à une fréquence accrue de taches rouges sur le foie à des doses égales ou supérieures à 381 mg/kg p.c./jour chez les mâles. Des changements histopathologiques ont été signalés dans le pancréas des mâles exposés à la dose moyenne ou élevée, une hypertrophie des îlots pancréatiques avec vacuolisation cellulaire et une congestion péri-insulaire. De petites zones de nécrose cellulaire ont également été observées dans le foie des mâles exposés à la dose la plus élevée. Aucune modification histopathologique n'a été constatée chez les femelles. Dans cette étude, une DSENO de 151 mg/kg p.c./jour et une DMENO de 381 mg/kg p.c./jour ont été établies chez les mâles d'après les changements histopathologiques dans le pancréas, les modifications pathologiques macroscopiques du foie et l'augmentation significative du poids relatif des reins. En ce qui concerne les femelles, une DMEO de 151 mg/kg d p.c./jour a été établie d'après une faible augmentation du poids relatif du foie et du cæcum en l'absence de modifications macroscopiques et histopathologiques (Hammond *et al.*, 1987). Dans une autre étude de 3 mois décrite dans Hammond *et al.*, 1987, des rats Sprague-Dawley des deux sexes ont reçu une dose de BBP de 0, 188, 375, 750, 1 125 et 1 500 mg/kg p.c./jour pendant 3 mois. Une DSEO de 375 mg/kg p.c./jour et une DMEO de 750 mg/kg p.c./jour ont été établies d'après une hausse significative du poids relatif du foie et des reins chez les femelles. Chez les mâles, aucune augmentation du poids des reins n'a été observée, mais une augmentation significative du poids du foie à une dose de 1 125 mg/kg p.c./jour a été relevée. Aucune lésion liée au composé n'a été observée dans cette souche de rats à l'examen histopathologique des tissus des organes (foie, testicules et pancréas) (Hammond *et al.*, 1987).

Dans une étude subchronique menée sur des chiens (trois animaux de chaque sexe par groupe) exposés à du BBP dans leurs aliments pendant 3 mois, aucun effet nocif n'a été signalé à des doses allant jusqu'à 50 000 ppm (l'équivalent de 1 850 mg/kg p.c./jour chez les mâles et de 1 973 mg/kg p.c./jour chez les femelles). Le seul effet constaté était une baisse du gain de poids corporel chez les mâles exposés à la dose la

plus forte et chez les femelles exposées à la dose la plus forte ou à la dose immédiatement inférieure, mais cette baisse a été attribuée à une baisse de la consommation d'aliments (Hammond *et al.*, 1987).

Quand des souris ont été exposées par l'alimentation pendant 90 jours à des doses de BBP de 0, 240, 464, 946, 1 875 ou 3 750 mg/kg p.c./jour, aucun effet nocif n'a été observé non plus. Bien qu'une diminution du gain de poids corporel ait été constatée à toutes les doses d'essai chez les souris mâles et à des doses égales ou supérieures à 1 875 mg/kg p.c./jour chez les souris femelles, la consommation alimentaire n'a pas été enregistrée. Par conséquent, l'auteur a établi une DMEO de 240 mg/kg p.c./jour chez les souris mâles et une DMEO de 1 875 mg/kg p.c./jour chez les souris femelles (DSEO de 946 mg/kg p.c./jour) d'après la diminution du gain de poids (NTP, 1982b).

Dans une étude du NTP durant laquelle des rats F344 mâles ont été exposés pendant 26 semaines à 0, 300, 900, 2 800, 8 300 ou 25 000 ppm de DIDP (environ 0, 30, 60, 180, 550 ou 1 650 mg/kg p.c./jour) dans leurs aliments, une DSENO de 180 mg/kg p.c./jour et une DMENO de 550 mg/kg p.c./jour ont été établies d'après une augmentation de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMG) observée aux jours 60 à 180, laquelle pourrait être associée à l'anémie macrocytaire décelée à la dose immédiatement supérieure (1 650 mg/kg p.c./jour) aux jours 30 à 180, et à une augmentation du poids relatif du foie et des reins. À la dose la plus forte, une baisse du poids corporel total a été observée, vraisemblablement due à la réduction de la consommation alimentaire. Cette diminution de la quantité de nourriture ingérée a compliqué le calcul de la dose; la dose de 1 650 mg/kg p.c./jour est estimée d'après la quantité absorbée aux doses plus faibles. Étant donné que la dose est basée sur la quantité d'aliments ingérés, les résultats constatés peuvent être attribuables à une dose plus faible que celle qui a été calculée. Des effets sur les testicules (hypospermie, atrophie) ont également été notés à cette dose (NTP, 1997b).

Dans une étude par inhalation de courte durée où des rats Sprague-Dawley ont été exposés à 0, 360, 1 000 ou 2 100 mg/m^3 de BBP sous forme d'aérosol ou de vapeur 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 4 semaines, des effets toxicologiques tels qu'une diminution statistiquement significative du gain de poids corporel (33 % chez les mâles et 13 % chez les femelles), une mortalité (3 mâles sur 20 et 4 femelles sur 20) et une atrophie de la rate et des organes reproducteurs (chez les mâles seulement) sont survenus chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée. La CSENO était de 1 000 mg/m^3 et la CMENO, de 2 100 mg/m^3, d'après la diminution du gain de poids corporel et l'atrophie de la rate et des testicules (Monsanto, 1981). Lors d'une autre étude similaire, des rats Sprague-Dawley ont été exposés à du BBP sous forme d'aérosol ou de vapeur (0, 49, 144 ou 526 mg/m^3) 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 4 semaines. Une réduction du gain de poids corporel a été observée chez les animaux des deux sexes exposés à la dose la plus forte. Aucune modification des paramètres cliniques, du poids des organes ou des anomalies microscopiques n'a été relevée. Dans cette étude, la CSENO était de 144 mg/m^3 et la CMENO, de 526 mg/m^3, d'après la baisse du gain de poids corporel (Hammond *et al.*, 1987).

Lors d'une étude de toxicité subchronique par inhalation, un groupe de 25 rats Sprague-Dawley mâles et femelles a été exposé à des concentrations de BBP de 0, 51, 218 ou 789 mg/m^3 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 13 semaines. Une augmentation significative du poids absolu et/ou du poids relatif du foie et des reins a été observée chez les deux sexes. Chez les mâles, une diminution marquée du glucose sérique a été notée à la dose de 789 mg/m^3. Aucune augmentation de cette ampleur n'a été observée chez les femelles. Aucune lésion macroscopique ou microscopique liée au composé n'a été détectée dans les tissus. La CSEO était de 218 mg/m^3 et la CMEO, de 789 mg/m^3, d'après l'augmentation du poids du foie et des reins (chez les deux sexes) et l'augmentation du glucose sérique chez les mâles (Monsanto, 1982; Hammond *et al.*, 1987).

Enfin, lors d'une étude d'exposition cutanée, seule une irritation localisée a été enregistrée après des applications répétées de BBP sur la peau à des doses de 1, 5, 10 ou 100 mg/kg p.c. pendant 5 mois. Cependant, la description de cette étude laisse beaucoup à désirer et aucun renseignement n'est fourni quant à l'espèce utilisée (Statsek, 1974).

Tableau 9-29. Études d'exposition de courte durée ou subchronique au BBP chez les rongeurs

Souche et espèce; durée; voie; dose (mg/kg p.c./jour) référence	**DMENO (mg/kg p.c./jour)**	**DSENO (mg/kg p.c./jour)**	**Résultat**
Rats F344 mâles; courte durée, 14 jours; alimentaire; 0, 0,625, 1,25, 2,5 ou 5 %, est. 0, 313, 625, 1 250 ou 2 500 Agarwal *et al.*, 1985	313	-	Augmentation significative du poids relatif du foie et des reins, accompagnée de modifications histologiques du foie à la dose la plus élevée et d'une augmentation des taux de LH.
Rats Sprague-Dawley mâles; courte durée, 14 jours; gavage; 0, 160, 480 ou 1 600 Lake *et al.*, 1978	480 (reproduction) 1 600 (systémique)	160 (reproduction) 480 (systémique)	Modifications historiques des testicules à une dose de 480 mg/kg p.c./jour. Une atrophie testiculaire, une diminution significative du poids corporel, une hépatomégalie et des modifications ultrastructurales, accompagnées d'une augmentation des peroxysomes dans le foie, ont été observées à la dose maximale évaluée.
Rats Wistar; courte durée, 2 semaines;	1 600	480	Une diminution significative du poids corporel et une atrophie

alimentaire; 0, 480 ou 1 600 Hammond *et al.*, 1987			testiculaire ont été observées à la dose maximale évaluée.
Rats Sprague-Dawley; courte durée, 4 semaines; alimentaire; 0, 500, 1 000, 1 500, 2 000, 3 000, 4 000 Hammond *et al.*, 1987	1 500	1 000	Baisse liée à la dose du gain de poids corporel chez les deux sexes (plus marquée chez les mâles), mortalité accrue chez les mâles (2/5, 8/10, 7/10 et 9/10 à 1 500, 2 000, 3 000 et 4 000 mg/kg p.c./jour, respectivement) et augmentation liée à la dose des modifications histopathologiques des testicules.
Rats Cpb:WU; courte durée, 28 jours; gavage; 0, 270, 350, 450, 580, 750, 970, 1 250, 1 600, 2 100; Piersma, 2000	450 (reproduction) 750 (DMEO; systémique)	350 (reproduction) 580 (DSEO; systémique)	Diminution significative des taux de testostérone à des doses ≥ 450 mg/kg p.c./jour et atrophie testiculaire à des doses ≥ 970 mg/kg p.c./jour. Hausse statistiquement significative du poids relatif du foie à des doses ≥ 750 mg/kg p.c./jour. La palmitoyl CoA (PCoA) hépatique, indice de la prolifération des peroxysomes, était elle aussi augmentée de façon significative.
Rats CD; courte durée, 6 semaines; alimentaire; 0, 500, 1 500, 3 000 Robinson, 1991	-	3 000	Aucune mortalité ni aucune modification histopathologique du système nerveux central. Une raideur transitoire à la marche a été observée à une dose de 3 000 mg/kg p.c./jour.
Rats Sprague-Dawley; subchronique, 3 mois; alimentaire; 0, 188, 375, 750, 1 125, 1 500 Hammond *et al.*, 1987	M : 1125 (DMEO) F : 750 (DMEO)	M : 750 (DSEO) F : 375 (DSEO)	M : Augmentation significative du poids relatif du foie. F : Augmentation significative du poids relatif du foie et des reins.
Rats Wistar;	M : 381	M : 151	M : Hausse significative du

subchronique, 3 mois; alimentaire; 0, 151, 381, 960 Hammond *et al.*, 1987	F : 151 (DMEO)	F : -	poids relatif des reins, modifications histopathologiques du pancréas et modifications pathologiques macroscopiques du foie. F : Faible hausse du poids relatif du foie et du cæcum. Aucune modification histopathologique ni aucune modification pathologique macroscopique.
Rats F344 mâles; subchronique, 26 semaines; alimentaire; 0, 300, 900, 2 800, 8 300, 25 000 ppm, est. 0, 30, 60, 180, 550, 1 650 NTP, 1997b	550	180	Hausse significative de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine les jours 60 à 180 jours, probablement associée à l'anémie macrocytaire observée à une dose de 1 650 mg/kg p.c./jour des jours 30 à 180, et augmentation du poids relatif du foie et des reins.
Chiens Beagle; subchronique, 3 mois; alimentaire; 0, 10 000- 50 000 ppm, est. 0, 400, 1 000, 1 850 (mâles) et 0, 700, 1 270, 1 973 (femelles) Hammond *et al.*, 1987	M : - F : -	M : 1 850 F : 1 973	Aucun effet nocif.
Souris B6C3F1; subchronique, 90 jours; alimentaire; 0, 240, 464, 946, 1 875 et 3 750 NTP, 1982b	M : 240 (DMEO) F : 1875 (DMEO)	M : - F : 946 (DSEO)	Aucun effet nocif. Diminution du gain de poids corporel. La consommation alimentaire n'a pas été indiquée.
Subchronique, 5 mois; cutanée; 1, 5, 10 et 100 mg/kg p.c. Statsek, 1974	100 (DMEO)	10 (DSEO)	Irritation locale. Aucun cas de mortalité.

Rats Sprague-Dawley; courte durée, 4 semaines; inhalation; 0, 360, 1 000, 2 100 mg/m^3 Monsanto, 1981	2 100 (CMENO)	1 000 (CSENO)	Baisse significative du gain de poids corporel chez les deux sexes et atrophie de la rate et des organes reproducteurs chez les mâles.
Rats Sprague-Dawley; courte durée, 4 semaines; inhalation; 0, 349, 144, 526 mg/m^3 Hammond *et al.*, 1987	526 (CMENO)	144 (CSENO)	Baisse significative du gain de poids corporel chez les deux sexes.
Rats Sprague-Dawley; subchronique, 13 semaines; inhalation; 0, 51, 218, 789 mg/m^3 Monsanto 1982, Hammond *et al.*, 1987	789 (CMEO)	218 (CSEO)	Augmentation significative du poids absolu et du poids relatif du foie et des reins chez les deux sexes et diminution marquée du glucose sérique chez les mâles seulement.

Globalement, la plus faible DMENO après une exposition par voie orale de courte durée était de 167 mg/kg p.c./jour d'après une diminution proportionnelle à la dose du gain de poids corporel et une diminution de la consommation d'aliments chez les mères dans une étude de toxicité pour le développement chez des rats exposés au MBzP (Ema *et al.*, 2003). Dans le cas du DIBP, la plus faible DMENO après une exposition par voie orale de courte durée était de 900 mg/kg p.c./jour d'après une diminution du gain de poids corporel chez les mères dans une étude de toxicité pour le développement chez le rat (Howdeshell *et al.*, 2008). Pour ce qui est du BBP, la plus faible DMENO après une exposition par voie orale de courte durée était de 313 mg/kg p.c./jour d'après une augmentation du poids relatif du foie et des reins, accompagnée de changements histologiques dans le foie et d'une hausse des taux de LH chez les rats mâles (Agarwal *et al.*, 1985).

La plus faible DMENO après une exposition subchronique par voie orale au DIBP était de 4 861 à 5 960 mg/kg p.c./jour d'après une diminution du gain de poids corporel chez les rats mâles et femelles dans le cadre d'une étude de 16 semaines (Hodge, 1954). Dans le cas du BBP, la plus faible DMENO par voie orale était de 381 mg/kg p.c./jour (DSENO de 151 mg/kg p.c./jour), d'après des modifications histopathologiques du

pancréas, des anomalies pathologiques macroscopiques dans le foie et une augmentation significative du poids relatif des reins chez des rats Wistar mâles exposés pendant 3 mois (Hammond *et al.*, 1987). Il importe toutefois de noter que ces effets histopathologiques n'ont pas été observés chez d'autres souches de rats exposés par voie orale au BBP pendant une durée équivalente ou plus longue (les souches Sprague-Dawley et F344, respectivement). Par ailleurs, aucun effet nocif n'a été observé chez des souris et des chiens exposés à des doses élevées de BBP pendant 3 mois.

Trois études de toxicité du BBP par inhalation ont été répertoriées. Parmi ces études, la plus faible CMENO après une exposition de courte durée était de 526 mg/m^3 (la CSENO était de 144 mg/m^3), d'après une diminution du gain de poids corporel chez les rats (Hammond *et al.*, 1987). Lors d'une étude de toxicité subchronique par inhalation chez le rat, la CSEO était de 218 mg/m^3 et la CMEO, de 789 mg/m^3, d'après une augmentation du poids du foie et des reins (chez les deux sexes) et une augmentation du glucose sérique chez les mâles (Monsanto, 1982; Hammond *et al.*, 1987).

Enfin, dans une étude de toxicité du BBP par voie cutanée, une DMEO de 100 mg/kg p.c. a été établie d'après une irritation localisée. Cependant, la description de cette étude laisse beaucoup à désirer (Statsek, 1974).

9.2.8.5.2 Cancérogénicité

Le B84P n'a pas été classé dans une catégorie de cancérogénicité par d'autres organismes internationaux.

Aucune étude de toxicité chronique ou de cancérogénicité n'a été répertoriée concernant ce phtalate ou ses analogues les plus proches : le MBzP et le DIBP.

Des données sur la toxicité chronique et la cancérogénicité ont été répertoriées dans la littérature concernant un autre analogue du B84P : le BBP. Les données disponibles sur le BBP ont été analysées dans un rapport d'évaluation de la liste des substances d'intérêt prioritaire publié en 2000 par Environnement Canada et Santé Canada. Les renseignements complets de ce rapport figurent à l'annexe I : Renseignements complémentaires au sujet de la toxicité chronique et de la cancérogénicité du BBP.

Aucune nouvelle étude de cancérogénicité du BBP après une exposition chronique n'a été publiée depuis la parution du rapport d'évaluation de la liste des substances d'intérêt prioritaire. Dans ce rapport, aucune tumeur hépatique n'a été associée à l'exposition au BBP par voie orale. L'augmentation des leucémies à cellules mononucléées observée chez les rates dans une étude menée en 1982 n'a pas été confirmée lors d'une étude répétée en 1997 (NTP, 1982, 1997a). Le BBP provoquait une augmentation des tumeurs du pancréas (adénomes du pancréas à cellules acineuses, et adénome et carcinome combinés), principalement chez les rats mâles, tumeurs dont l'expression totale a été évitée dans un protocole de restriction alimentaire (NTP, 1997a). De plus, une faible augmentation des cancers de la vessie a été observée chez les rates, lesquels ont été retardés grâce à un régime alimentaire

restrictif (NTP, 1997a). Aucun signe de cancérogénicité n'a été noté chez la souris (NTP, 1982). D'après le rapport, étant donné que le poids de la preuve de la génotoxicité était négatif, on peut considérer, au plus, que le PBB est peut-être cancérogène pour les humains, provoquant vraisemblablement l'apparition de tumeurs, par un mécanisme non génotoxique (bien qu'inconnu) (Environnement Canada et Santé Canada, 2000). Des effets autres que le cancer ont été observés chez les rats exposés (des deux sexes), mais non chez les souris exposées. La DMENO non néoplasique la plus faible était de 300 mg/kg p.c./jour, d'après une hausse significative de la fréquence de la néphropathie observée dans tous les groupes de femelles exposées (NTP, 1997a; Environnement Canada et Santé Canada, 2000).

Depuis la publication du rapport d'évaluation de la liste des substances d'intérêt prioritaire (Environnement Canada et Santé Canada 2000), les données sur la cancérogénicité du BBP ont aussi été analysées par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC, 1999), le Bureau européen des substances chimiques (ECB, 2007) et l'Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) de l'Environmental Protection Agency (EPA) de la Californie. Le CIRC a classé le BBP dans le groupe 3, « inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme » en raison des preuves insuffisantes de sa cancérogénicité chez les humains et du peu de données probantes chez les animaux de laboratoire (CIRC, 1999). L'ECB a publié un rapport d'évaluation des risques sur le BBP (ECB, 2007) et a conclu que le BBP n'était pas mutagène. L'ECB a avancé que le BBP pourrait être un cas limite, soit inclassable quant à sa cancérogénicité ou une substance cancérogène du groupe 3. Au bout du compte, l'ECB n'a proposé aucune classification (ECB, 2007). Plus récemment, l'OEHHA de l'EPA de la Californie a produit un document concernant la cancérogénicité du BBP. Les membres du comité d'identification des substances cancérogènes (CIC) ont conclu qu'aucune donnée ne montrait clairement que le BBP pouvait causer le cancer et que cette substance ne devrait pas figurer dans la liste des substances cancérogènes établie conformément à la proposition 65 (OEHHA, 2013a).

Un document de Santé Canada (2015c) contient des renseignements sur le mode d'action du BBP et sur la pertinence pour l'humain des différents types de tumeurs observés chez les animaux auxquels on a administré cette substance.

9.2.8.5.3 Génotoxicité

Le B84P n'était pas mutagène lors d'une étude menée conformément à la ligne directrice 471 de l'OCDE à des doses inférieures à 10 µg/plaque (0,01, 0,04, 0,2, 1,0, 3,0 et 10,0 µl/plaque) avec les souches de *Salmonella* TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA1538, avec ou sans activation métabolique. Aucune toxicité microbienne n'a été observée chez les cinq souches à une dose de 10 µg/plaque (avec ou sans activation métabolique); toutefois, les doses de 3 µg/plaque et plus dépassaient la solubilité de la matière d'essai (Monsanto Research Corporation, 1982, cité dans US EPA, 2006, 2010).

9.2.8.5.4 Données concernant la toxicité systémique chez l'humain

Il n'existe à ce jour aucune donnée à propos des effets du B84P sur l'humain.

9.2.9 DIHepP

9.2.9.1 Effets sur le développement et la reproduction chez les mâles

9.2.9.1.1 Début du développement : exposition in utero

Une recherche documentaire a permis de recenser trois études par voie orale portant sur les effets du DIHepP chez des rates gravides et sur la toxicité du DIHepP chez le rat pendant la gestation; toutes ces études s'attardaient aux effets sur l'appareil reproducteur des mâles pendant la période fœtale de programmation de la masculinisation (JG15–17). Le tableau 9-30, ci-dessous, présente un résumé des études. Aucune autre étude de toxicité pour le développement n'a été recensée concernant l'exposition au DIHepP pendant la gestation par d'autres voies d'exposition ou chez d'autres espèces.

Dans une étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations, le DIHepP semblait causer chez les fœtus mâles une multitude d'effets liés au SPR (SPR). Dans une étude critique, McKee *et al.* (2006) ont administré à des rats Sprague-Dawley dans les aliments 0, 1 000, 4 500 ou 8 000 ppm de DIHepP pendant 70 jours avant l'accouplement, pendant la période l'accouplement et pendant la gestation et la lactation (ou jusqu'à la fin de l'étude chez les mâles) (environ 64 à 168, 304 à 750 ou 532 à 1 360 mg/kg p.c./jour chez les rats F0 et F1]). Parmi les effets sur le développement chez la génération F1, observés principalement à des doses de 532 à 1 289 mg/kg p.c./jour, figuraient une diminution significative de la distance ano-génitale, une augmentation significative de la fréquence de la rétention des mamelons et des anomalies testiculaires (hypospadias et cryptorchidie), une baisse significative du poids des testicules et des organes reproducteurs accessoires mâles, une diminution significative du nombre de spermatozoïdes testiculaires et de la production quotidienne de spermatozoïdes, un retard important de la séparation du prépuce et une baisse significative de la fertilité. La distance ano-génitale était aussi réduite chez la génération F2 après l'administration de 309 à 750 mg/kg p.c./jour. D'autres effets ont été observés au cours de l'étude : baisse du poids corporel, augmentation du poids du foie et des reins (dose moyenne et doses supérieures) chez les deux générations et augmentation du poids de l'hypophyse chez les mâles F1 à la dose la plus forte. La DSENO pour ce qui est de la toxicité systémique chez les parents des générations F0 et F1 était de 50 à 168 mg/kg p.c./jour (intervalles de doses chez les mâles et les femelles) d'après les effets sur le foie et sur les reins (voir la section 9.2.9.5). La DMENO pour ce qui est de la toxicité pour la reproduction et le développement était de 309 à 750 mg/kg p.c./jour d'après une diminution significative de la distance ano-génitale chez les petits mâles de la génération F2 exposés à la dose moyenne ou à une dose supérieure (Wil Research Laboratories Inc., 2003; McKee *et al.*, 2006).

Une étude de toxicité pour le développement par voie orale a également été menée par McKee *et al.* (2006). Au cours de cette étude, des rates gravides ont reçu du DIHepP par gavage à des doses de 0, 100, 300 ou 750 mg/kg p.c./jour du JG6 au JG20. Les petits ont été examinés le JG21. Une baisse significative du gain de poids corporel maternel, conséquence d'un plus bas poids corporel moyen, a été enregistrée à la dose la plus élevée (750 mg/kg p.c./jour) et était surtout attribuable au contenu de l'utérus. Aux doses de 300 et de 750 mg/kg p.c./jour, une augmentation statistiquement significative, liée à la dose, du poids moyen absolu et relatif du foie a été observée chez les mères par rapport aux témoins. Parmi les effets sur le développement figuraient une baisse significative du nombre de fœtus viables par mère et une hausse significative des pertes post-implantatoires et des résorptions par mère, une baisse du poids fœtal moyen, et une hausse significative des malformations et variations externes, viscérales et squelettiques chez les fœtus à la dose de 750 mg/kg p.c./jour. Les principales malformations externes dans le groupe à dose élevée comprenaient l'arrêt de croissance prématuré et l'anophtalmie; en ce qui concerne les viscères, la présence de testicules ou d'ovaires ectopiques ainsi qu'une élongation et des malformations de l'artère sous-clavière et du tronc artériel brachio-céphalique ont été constatées. Au nombre des variations et malformations squelettiques figuraient des anomalies des côtes et des vertèbres. La DSENO en ce qui concerne la toxicité maternelle dans cette étude était de 750 mg/kg p.c./jour. Bien qu'une hausse significative du poids relatif et du poids absolu du foie ait été notée chez les mères ayant reçu une dose moyenne ou élevée par rapport au groupe témoin, cette hausse, qui est compatible avec une prolifération des peroxysomes, n'est pas considérée comme un effet nocif (DMEO = 300 mg/kg p.c./jour) (McKee *et al.*, 2006). Dans cette étude, la DSENO sur le développement a été établie à 300 mg/kg p.c./jour et la DMENO, à 750 mg/kg p.c./jour, d'après l'augmentation des résorptions et des malformations et la viabilité réduite.

Dans une étude plus récente menée chez des rates SD gravides qui visait à évaluer la capacité du DIHepP et d'autres phtalates à perturber la production fœtale (*ex vivo*) de testostérone, le DIHepP perturbait la production de testostérone testiculaire pendant la gestation à une dose de 750 mg/kg p.c./jour (seule dose évaluée), et la DE_{50} calculée était de 361,6 mg/kg p.c./jour (Furr *et al.*, 2014). Aucun autre détail n'a été fourni.

Tableau 9-30. Effets de l'exposition au DIHepP pendant la gestation chez les petits mâles (mg/kg p.c./jour)

Souche et espèce; dose (mg/kg p.c./jour); voie; durée (référence)	Taux de testostérone[a] (T, S)	Paramètres de féminisation[b]	Malformations de l'appareil reproducteur et/ou fertilité[c]	Autres paramètres de développement[d]	Effets chez les mères
Rats Crl:CD (SD) IGS BR; 0, 1 000, 4 500, 8 000 ppm, doses est. chez les femelles F1 pendant la gestation : 0, 64–168, 309–750, 543–1 360; alimentaire; 70 jours avant	NM	**309–750** (DAG) NM (RM) NM (SP)	NM	**309-750** (p.c.) NM (POR) SE (VF) NM (EMB) NM (ESV)	DMEO = 309-750 (↑ poids reins et foie)

l'accouplement – JPN21 (McKee *et al.*, 2006).					
Rats Crl:CD (SD) IGS BR; 0, 1 000, 4 500, 8 000 ppm, doses est. chez les femelles F0 pendant la gestation : 0, 64–162, 304–716, 532–1 289; alimentaire; 70 jours avant l'accouplement – JPN21 (McKee *et al.*, 2006).	NM	532–1 289 (DAG) 532–1 289 (RM) 532–1 289 (SP)	532–1 289 (CRY) 532–1 289 (HYP) NM (PT) 532–1 289 (FER)	SE (p.c.) 532–1 289 (POR) SE (VF) NM (EMB) NM (ESV)	DMEO = 304–716 (↑ poids reins et foie)
Rats SD; 0, 100, 300, 600, 900; gavage; JG14–18 (Hannas *et al.*, 2011).	**300,** CE_{50} = 443 (T – *ex vivo*) NM (S)	NM	NM	NM	SE
Rats SD CR; 0,750; JG14–18 (Furr *et al.*, 2014).	750 (T) DE_{50} = 361,6 [*ex vivo*] NM (S)	NM	NM	NM (p.c.) NM (POR) SE (VF) NM (EMB) NM (ESV)	SE
Rats Crl:CD BR VAF/Plus; 0, 100, 300, 750; gavage; JG6–20 (McKee *et al.*, 2006).	NM	NM	750 (CRY - testicules ectopiques) NM (HYP) NM (PT) NM (FER)	750 (p.c.) NM (POR) 750 (VF) 750 (EMB) 750 (ESV)	DMEO = 300 (↑ poids du foie)

[a] Taux de testostérone mesurés (peuvent comprendre la quantité/production) à divers jours suivant la naissance. T = testostérone testiculaire; S = testostérone sérique.
[b] Les paramètres de féminisation peuvent comprendre la distance ano-génitale (DAG), la rétention des mamelons (RM) et la séparation du prépuce (SP).
[c] Les malformations peuvent comprendre la cryptorchidie (CRY), l'hypospadias (HYP), une pathologie testiculaire (PT) et/ou des effets sur la reproduction, comme la fertilité (FER) chez les petits (numération et mobilité des spermatozoïdes) ou le succès de la reproduction au stade adulte après une exposition in utero. MTT = migration testiculaire transabdominale.
[d] Les autres effets sur le développement comprennent la diminution du poids corporel fœtal global au JPN1 (p.c.), la diminution du poids des organes reproducteurs (POR), la viabilité fœtale (VF) et l'embryotoxicité (EMB), et les effets sur la fréquence des malformations externes, squelettiques ou viscérales (ESV).
NM = non mesuré
SE = sans effet observé dans l'intervalle de doses à l'essai. Lorsque seul SE est indiqué dans les quatre premières colonnes des effets, tous les paramètres dans la description au bas du tableau ont été mesurés, et aucun effet statistiquement significatif n'a été observé sur les critères dans l'intervalle des doses administrées.
[f] Dose la plus faible mesurée dans l'étude.

Globalement, la DSENO la plus élevée par voie orale pour ce qui est de la toxicité du DIHepP pour le développement au stade in utero était de 64 à 168 mg/kg p.c./jour d'après les effets sur l'appareil reproducteur des mâles en développement, soit une diminution de la distance ano-génitale à la dose immédiatement supérieure (309 à 750 mg/kg p.c./jour; McKee *et al.*, 2006). La dose d'effet tirée de cette étude a aussi été retenue par le NICNAS (2008). Aucune toxicité maternelle marquée susceptible de nuire au développement des organes reproducteurs des petits n'a été observée, car les

effets comprenaient une augmentation du poids du foie et des reins à des doses de 304 à 750 mg/kg p.c./jour (DMENO; McKee *et al.*, 2006).

9.2.9.1.2 Exposition aux stades prépubère et pubère

Aucune étude de toxicité du DIHepP pour la reproduction à ce stade de vie n'a été recensée dans la littérature. Par conséquent, les résultats de l'étude sur deux générations décrite à la section 9.2.9.1.1 ci-dessus ont été utilisés, en particulier les résultats concernant les mâles F1 exposés au DIHepP in utero, pendant la lactation et jusqu'au JPN54.

Dans l'étude sur deux générations, une diminution significative de la DAG (avec ou sans analyse par rapport à la racine cubique du poids corporel des petits; mesurée uniquement chez le groupe à dose élevée), une augmentation de la rétention des mamelons thoraciques, et des anomalies génitales externes comme l'hypospadias (7/30), l'absence de testicules (2/30) et la cryptorchidie (2/30) ont été observées chez les mâles F1 à la dose de 8 000 ppm (419-764 mg/kg p.c./jour). Une augmentation de la séparation balano-préputiale statistiquement retardée par rapport aux animaux témoins (46,1 contre 50,3 jours) a également été constatée dans le groupe à dose élevée. Chez la génération F1 au stade adulte, des effets sur les organes reproducteurs (dégénérescence aiguë des tubes séminifères) et une diminution de la fertilité étaient aussi observables à fortes doses (McKee *et al.*, 2006).

Globalement, la DSENO pour ce qui est de la toxicité du DIHepP pour la reproduction à ce stade de vie était de 227 à 416 mg/kg p.c./jour. Il est cependant difficile de déterminer si les effets observés étaient attribuables à une exposition in utero ou à une exposition après la naissance et pendant la lactation chez les mâles F1. La dose d'effet qu'a établie le NICNAS (2008) est aussi tirée de cette étude.

9.2.9.1.3 Exposition par voie orale chez les mâles adultes matures

Aucune étude sur la toxicité du DIHepP pour la reproduction à ce stade de vie n'a été recensée dans la littérature. Les effets de l'exposition de mâles adultes F0 au DIHepP sont décrits dans cette section.

Dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations décrite plus haut (McKee *et al.*, 2006), il n'existait pas de variation significative du poids corporel chez les mâles et les femelles. Le succès de l'accouplement et la durée de la gestation n'étaient pas non plus significativement différents. Le poids des organes reproducteurs n'était pas significativement différent de celui du groupe témoin concomitant dans la génération F0, et il n'y a eu aucune modification histologique de ces organes indiquant des effets liés au traitement. Les paramètres liés aux spermatozoïdes chez les mâles ne présentaient pas de différence. Aucun effet sur la reproduction n'a été observé chez les mâles F0. Une DSENO de 404 à 623 mg/kg p.c./jour a donc été établie pour ce stade de vie.

9.2.9.2 Exposition par voie orale chez les femelles

Trois études de toxicité du DIHepP pour la reproduction et le développement chez des femelles ont été répertoriées. Figure parmi celles-ci une étude de toxicité pour la reproduction et le développement chez le rat (sur deux générations) selon un protocole d'élevage continu ou pendant la gestation (JG6–20) (McKee *et al.*, 2006).

La plus faible DMENO pour ce qui est de la toxicité pour le développement chez les femelles, tirée de l'étude sur deux générations décrite aux sections précédentes, était de 404 à 1 289 mg/kg p.c./jour pour les petits de la génération F1 et de 404 à 1 360 mg/kg p.c./jour pour les petits de la génération F2 (8 000 ppm dans les aliments), d'après la diminution du poids corporel observée du JPN4 au JPN21 chez les petits F1 et du JPN14 au JPN21 chez les petits F2 (McKee *et al.*, 2006). Une réduction significative des indices d'accouplement et de fertilité chez les femelles et une diminution statistiquement significative du poids des ovaires à des doses de 404 à 1 360 mg/kg p.c./jour (8 000 ppm) ont aussi été constatées chez les parents F1 (DSENO de 222 à 750 mg/kg p.c./jour). Aucun effet nocif sur la reproduction n'a été observé chez les parents F0.

Globalement, les quelques études répertoriées indiquent que le DIHepP a eu des effets nocifs sur la reproduction (altération du rendement de la reproduction et de l'issue de la gestation) et sur le développement (altérations de la croissance, déficit fonctionnel, létalité et tératogénicité) à de fortes doses (404 à 1360 mg/kg p.c./jour et plus). Des altérations du rendement de la reproduction ont été observées uniquement chez les parents F1 (après une exposition in utero et des expositions subséquentes).

9.2.9.3 Études sur le système endocrinien

Le DIHepP était inactif lors de tests de triage in vitro visant à évaluer la liaison compétitive et l'expression génique au moyen de récepteurs d'œstrogènes. Les concentrations d'essai utilisées allaient jusqu'à 2 000 mg/kg. McKee *et al.* (2004) ont établi que le monoester correspondant au DIHepP (MHepP) était inactif lors d'essais in vitro visant à estimer l'activité des récepteurs des androgènes.

Le DIHepP ne présentait aucune activité œstrogénique lors de la plupart des essais in vitro et in vivo; un seul mélange d'isomères avait une faible activité œstrogénique lors d'un essai sur le récepteur α (mais non β) des œstrogènes humains faisant appel à un gène rapporteur (Zacharewski *et al.*, 1998; McKee *et al.*, 2004; Nishihara *et al.*, 2000; Takeuchi *et al.*, 2005; et Toda *et al.*, 2004).

9.2.9.4 Toxicité pour la reproduction et le développement : données chez l'humain

À ce jour, aucune donnée n'est disponible à propos des effets possibles du DIHepP sur la reproduction et le développement chez l'humain.

9.2.9.5 Autres effets systémiques[30]

9.2.9.5.1 Études à doses répétées

Bien qu'aucune étude de longue n'ait été recensée, la toxicité du DIHepP a fait l'objet d'une étude de courte durée au cours de laquelle des rats et des souris mâles ont été exposés au DIHepP dans leurs aliments (0, 50 ou 600 mg/kg p.c./jour chez les rats; 0, 65 ou 780 mg/kg p.c./jour chez les souris) pendant 2 ou 4 semaines (Smith *et al.*, 2000). Cependant, seuls les foies ont été examinés. Chez ces deux espèces, des effets indiquant une prolifération des peroxysomes ont été notés. Chez les rats, une augmentation du poids relatif du foie et de la synthèse périportale de l'ADN dans le foie a été constatée après 2 ou 4 semaines d'administration d'une dose de 50 mg/kg p.c./jour et plus. Chez les souris, l'augmentation de la synthèse périportale de l'ADN dans le foie a été observée après 2 semaines d'administration d'une dose de 65 mg/kg p.c./jour et plus. Chez les rats et les souris, une augmentation de la bêta-oxydation peroxysomiale dans le foie a également été observée après 2 et 4 semaines à la dose la plus forte. La DMEO après une exposition par voie orale à doses répétées était de 50 mg/kg p.c./jour, d'après l'augmentation du poids relatif du foie et de la synthèse périportale de l'ADN dans le foie chez les rats mâles.

Les résultats de l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations décrite ci-dessus peuvent aussi servir à l'évaluation de ce critère d'effet (McKee *et al.*, 2006; section 9.2.9.1.1). Aucun changement lié au traitement n'a été observé concernant le poids corporel, les observations cliniques ou la consommation d'aliments. Une augmentation du poids du foie et des reins proportionnelle à la dose a été observée chez les rats F0 des deux sexes ayant reçu une dose de 222 à 716 mg/kg p.c./jour. Les observations histopathologiques relatives au foie, aux reins et à l'hypophyse aux doses moyenne et élevée comprenaient une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire et une vacuolisation, une dilatation du bassinet du rein et une hydronéphrose, et une hypertrophie de la partie distale de l'hypophyse. La DSENO en ce qui concerne la toxicité systémique chez les animaux F0 était de 50 à 168 mg/kg p.c./jour et la DMENO, de 222 à 716 mg/kg p.c./jour, d'après les effets sur le foie et les reins (McKee *et al.*, 2006).

9.2.9.5.2 Cancérogénicité

Le DIHepP n'a pas été classé dans une catégorie de cancérogénicité par d'autres organismes internationaux, et aucune étude de toxicité chronique ou de cancérogénicité n'a été répertoriée concernant ce phtalate. Dans l'étude multigénérationnelle décrite précédemment, quand des rats SD (30 de chaque sexe par groupe) ont reçu une dose de DIHepP allant jusqu'à 8 000 ppm dans leurs aliments (419 à 764 mg/kg p.c./jour chez les mâles et 833 à 1 360 mg/kg p.c./jour chez les femelles), les effets systémiques

[30] Cette section présente les études évaluant les effets autres que les effets sur la reproduction.

signalés chez les adultes F1 (exposés pendant une période importante de leur vie) étaient une augmentation du poids du foie et des reins associée à une hypertrophie centrolobulaire chez les mâles et les femelles ayant reçu la dose intermédiaire (227 à 750 mg/kg p.c./jour; McKee *et al.*, 2006). Une vacuolisation hépatocellulaire a également été observée chez les mâles à forte dose. Compte tenu de ces données, le potentiel cancérogène du DIHepP est probablement limité. Cependant, dans une étude lors de laquelle des doses répétées de DIHepP ont été administrées à des rats et à des souris pendant 2 ou 4 semaines (Smith *et al.*, 2000; décrite précédemment), des effets indiquant une prolifération des peroxysomes ont été observés, effets qui pourraient accroître la fréquence des tumeurs hépatocellulaires. Toutefois, ces effets ont généralement été observés à fortes doses.

9.2.9.5.3 Génotoxicité

Le DIHepP ne s'est pas avéré mutagène in vitro dans un essai de mutation bactérienne chez *Salmonella typhimurium*, avec et sans activation (Exxon Biomedical Sciences, Inc., 1995), ni dans un essai d'aberration chromosomique sur des cellules d'ovaires de hamster chinois, avec ou sans activation métabolique (Hazleton Laboratories America, Inc., 1991). Aucune étude in vivo sur la génotoxicité du DIHepP n'a été recensée dans la littérature.

9.2.9.5.4 Données concernant la toxicité systémique chez l'humain

Aucune donnée n'a été recensée à propos des effets possibles du DIHepP chez l'humain.

9.2.10 BIOP

Aucune étude concernant les effets possibles du BIOP sur la reproduction ou le développement n'a été recensée pour quelque espèce que ce soit ou pour un sexe en particulier. Le DIOP (ester diisooctylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique : numéro CAS 27554-26-3) et le MBz (ester mono(phénylméthylique) de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique) : numéro CAS 2528-16-7) sont considérés comme les phtalates analogues les plus proches du BIOP dans la sous-catégorie en raison des similitudes du métabolisme du monoester ainsi que de la longueur et de la nature de leurs chaînes ester (section 2.3.2; Santé Canada, 2015a).

À la lumière des données concernant les effets sur la santé des analogues MBzP et DIOP, un effet sur la santé préoccupant pourrait être associé au BIOP. Un examen de la toxicité potentielle du ou des analogues pour le développement et la reproduction a révélé que BIOP pourrait avoir des effets nocifs sur l'appareil reproducteur des mâles en développement, en plus d'effets systémiques sur le foie et les reins.

Compte tenu de l'absence de déclaration lors de l'enquête auprès de l'industrie menée en vertu de l'article 71 et de l'absence d'information quant à la présence de BIOP dans les bases de données de produits, l'exposition de la population générale au BIOP par

l'environnement et les produits de consommation devrait être négligeable. Par conséquent, cette substance ne devrait présenter aucun risque pour la santé humaine.

9.2.11 B79P

9.2.11.1 Effets sur le développement et la reproduction chez les mâles

9.2.11.1.1 Début du développement : exposition in utero

Une seule étude par voie orale chez le rat concernant les effets du B79P sur le développement a été recensée. Cette étude visait à évaluer les effets du B79P administré pendant la gestation à des rates gravides pendant la période de programmation de la masculinisation fœtale (JG15–17). Le tableau 9-31, ci-dessous, présente un résumé des études.

Dans l'étude élargie sur une génération visant à évaluer la toxicité du B79P pour la reproduction et le développement, des rates SD de la génération parentale ont reçu 0, 750, 3 750 ou 7 500 ppm dans les aliments à partir du JG6, pendant la lactation et jusqu'au JPN21. La dose administrée aux rates a été estimée à 0, 50, 250 ou 500 mg/kg p.c./jour d'après la consommation d'aliments. Chez les petits mâles, une diminution statistiquement significative de la DAG a été observée le JPN21 aux doses égales ou supérieures à 250 mg/kg p.c./jour. Par ailleurs, une réduction statistiquement significative de la DAG a été notée chez les mâles et les femelles de tous les groupes de traitement à la naissance. Une augmentation statistiquement significative liée à la dose du pourcentage de petits mâles présentant une anomalie du pénis (épispadias) a été notée le JPN21 à la dose intermédiaire et aux doses supérieures (0, 1,5, 14 et 21 % à une dose de 0, 50, 250 ou 500 mg/kg p.c./jour, respectivement). De plus, une hausse statistiquement significative du pourcentage de petits mâles présentant une rétention d'une ou plusieurs aréoles entre le JPN11 et le JPN13 a été constatée à la dose de 500 mg/kg p.c./jour et seulement à cette dose (27 % par rapport à 2,8 % chez les témoins). Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne la DAG, l'épispadias ou les aréoles chez les mâles F1 de tous les groupes traités qui ont été évalués le JPN75, ce qui laisse croire à un effet transitoire. Des lésions histopathologiques du testicule gauche (dilatation de la lumière des tubes séminifères) liées au traitement ont été observées lors de l'examen au JPN75 chez le groupe ayant reçu 500 mg/kg p.c./jour (aucune analyse histopathologique n'a été effectuée chez les autres groupes). Une fréquence légèrement accrue de la cryptorchidie a aussi été notée au JPN21, mais pas au JPN75, chez les mâles F1 de tous les groupes traités. Au cours de la période de lactation seulement, les mâles et les femelles F1 de tous les groupes de traitement présentaient une diminution du gain de poids corporel.

Au cours de cette étude, une maternotoxicité a été constatée à des doses égales ou supérieures à 250 mg/kg p.c./jour d'après une diminution des variations de poids corporel liées au traitement observées uniquement du JG6 au JG9 (sans effet sur le poids corporel final au JPN21) et une augmentation du poids des organes (foie et reins) notée le JPN21. Les paramètres de la reproduction et de la lactation chez les mères (dont l'indice de fertilité, l'indice de gestation et le nombre de naissances vivantes) n'ont

révélé aucun effet lié au traitement à quelque dose que ce soit. La DSENO pour ce qui est de la maternotoxicité systémique chez la génération F0 a été établie à 50 mg/kg p.c./jour, d'après la diminution du gain de poids corporel pendant la gestation et les effets sur le foie et les reins à la dose de 250 mg/kg p.c./jour. Quant à la toxicité pour le développement chez les mâles F1, la dose de 250 mg/kg p.c./jour a été considérée comme la DMENO d'après une diminution significative de la DAG et une hausse de l'épispadias, en particulier à la dose intermédiaire et aux doses supérieures (dossier REACH; ECHA, 2013b).

Étant donné qu'une seule étude sur le B79P a été recensée, le MBzP (ester mono(phénylméthylique) de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique) : numéro CAS 2528-16-7) et le DINP (ester diisononylique de l'acide 1,2-benzènedicarboxylique : numéro CAS 68515-48-0) ont été considérés comme les phtalates analogues les plus proches du B79P dans la sous-catégorie en raison des similitudes du métabolisme du monoester ainsi que de la longueur et de la nature de leurs chaînes ester (section 2.3.2; Santé Canada, 2015a).

Consulter la section 9.2.2.1.1 de l'évaluation du DINP (Environnement Canada et Santé Canada, 2015b) pour connaître les effets possibles du DINP sur la reproduction et le développement, et la section 9.2.7.1 pour connaître ceux du MBzP (numéro CAS 2528-16-7; inclus dans l'analyse des effets du DBzP sur la santé) à tous les stades de vie.

Tableau 9-31. Effets de l'exposition au B79P, au MBzP et au DINP pendant la gestation chez les petits mâles (mg/kg p.c./jour)

Souche et espèce; dose (mg/kg p.c./jour); voie; durée (référence) no CAS	**Taux de testostérone[a] (T, S)**	**Paramètres de féminisation[b]**	**Malformations de l'appareil reproducteur et/ou fertilité[c]**	**Autres paramètres du développement[d]**	**Effets chez les mères**
B79P Rats SD; 0, 750, 3 750, 7 500 ppm, est. 0, 50, 250, 500; alimentaire; JG6–JPN21 (Cité dans le dossier REACH; ECHA, 2013b)		50 (au JPN0 chez les deux sexes) (DAG) **250** (au JPN21 chez les mâles) **500** (RM) RND (SP)	50 (CRY, épispadias) NM (HYP) 500**(PT) NM (FER)	NM (p.c.) NM (POR) SE (VF) SE (EMB) RND (ESV)	250 (↑ poids foie et reins, ↓ p.c.)
DINP Rats SD; 0, 0,2, 0,4, 0,8 %, est. F0 (gestation) : 0, 133–153, 271–307, 543–577 (post-partum) : 0, 159–395, 347–758, 673–1 541 par EURAR (2003);	NM	RND (DAG) NM (RM) RND (SP)	RND (CRY) RND (HYP) SE (PT) SE (FER – essai d'accouplement)	159-395e (10 %, p.c. JPN21) RND (POR) SE (VF) NM (EMB) RND (ESV)	DMEO = 159–395e (↑ poids reins; poids foie à 347–750); 673–1 541 (↓ p.c. JPN14, 21)

alimentaire; 10 sem. avant l'accouplement – JPN21 (Waterman *et al.*, 2000) 68515-48-0					
DINP Rats SD; 0, 0,2, 0,4, 0,8 %, est. F1 (gestation) : 0, 133–153, 271–307, 543–577 (post-partum) : 0, 159–395, 347–758, 673–1 541 par ECJRC (2003); alimentaire; 10 sem. avant l'accouplement – JPN21 (Waterman *et al.*, 2000) 68515-48-0	NM	RND (DAG) NM (RM) RND (SP)	RND (CRY) RND (HYP) SE (PT) SE (FER – essai d'accouplement)	347-758 (p.c. – JPN7, 14, 21) RND (POR) 347–758^{PRDR} (VF – JPN7) NM (EMB) RND (ESV)	DMEO = 673-1 541 (↑ poids foie, ↓ p.c.)
DINP Rats SD; 0, 50, 250, 750; gavage; JPN12–19 (Clewell, 2011 dans ECHA, 2013a) 68515-48-0	250, SE (T – JG19 : 2 h après, 24 h) NM (S)	SE (DAG – JPN1) NM (RM) NM (SP)	NM (CRY) NM (HYP) 250 (PT – GMN) NM (FER)	SE (p.c. – JG19) RND (POR) NM (FV) NM (EMB) NM (ESV)	DMEO = 250 (↑ poids foie)
DINP Rats SD; 0, 760, 3 800, 11 400 ppm, est. 0, 50, 250, 750; alimentaire; JG12–JPN14 (Clewell *et al.*, 2013) 68515-48-0	SE (T – JPN49, grande variation) NM (S)	SE, 750, SE (DAG – JPN2, 14, 49) 750^{NS} (RND – tendance à la hausse) 750^{NS} (SP - un animal)	750^{NS} (CRY- 2 mâles à dose élevée) 750^{NS} (HYP - 2 animaux au JPN49, 1 mâle de la même portée à 56 et 288) 250 (PT – GMN, agrégats de cellules de Leydig) NM (FER)	250^{f} (10 %, p.c.) (au JPN14.; 750 au JPN2) SE (POR) SE (VF) NM (EMB) NM (ESV)	DMEO = 750 (↓ p.c., ↓ consom-mation alimentaire) à 250 (↓ consom-mation alimentaire, mais pas du p.c. JPN2–14)
DINP Rats SD de Harlan; 0, 750; JG14–18 (Furr *et al.*, 2014)	750 (T) NM (S)	NM	NM	NM (p.c.) NM (POR) SE (VF) NM (EMB) NM (ESV)	SE

MBzP Rats Wistar; 0, 167, 250, 375; gavage; JG15–17 (Ema *et al.*, 2003)	NM	250 (DAG) NM (RM) NM (SP)	250 (CRY) NM (HYP) NM (PT) NM (FER)	NM (POR) 375 (p.c.) SE (VF) SE (EMB) NM (ESV)	167 (↓ consom-mation alimentaire, ↓ p.c., pas d'embryo-létalité)

[a] Taux de testostérone mesurés (peuvent comprendre la quantité/production) à divers jours suivant la naissance. T = testostérone testiculaire; S = testostérone sérique.
[b] Les paramètres de féminisation peuvent comprendre la distance ano-génitale (DAG), la rétention des mamelons (RM) et la séparation du prépuce (SP).
[c] Les malformations comprennent la cryptorchidie (CRY), l'hypospadias (HYP), une pathologie testiculaire (PT) et/ou des effets sur la reproduction, comme la fertilité (FER) chez les petits (numération et mobilité des spermatozoïdes) ou le succès de la reproduction au stade adulte après une exposition in utero. MTT = migration testiculaire transabdominale.
[d] Les autres effets sur le développement comprennent la diminution du poids corporel fœtal global au JPN1 (p.c.), la diminution du poids des organes reproducteurs (POR), la viabilité fœtale (VF) et l'embryotoxicité (EMB), et les effets sur la fréquence des malformations externes, squelettiques ou viscérales (ESV).
[e] Dose d'essai la plus faible utilisée dans l'étude.
[f] Clewell *et al.* (2013a) : La diminution du poids des petits est attribuée à une sapidité réduite du lait et des aliments donnés aux petits de 14 jours. Les auteurs ont conclu à l'absence de signes du syndrome des phtalates chez le rat à des doses de DINP allant jusqu`à 11 400 ppm (~750 mg/kg/jour).
RND = résultats non déclarés (mais les mesures étaient indiquées dans la section Matériel et méthodes)
NM = non mesuré
NS = non statistiquement significatif
SE = sans effet observé dans l'intervalle de doses à l'essai. Lorsque seul SE est indiqué dans les quatre premières colonnes des effets, tous les paramètres dans la description au bas du tableau ont été mesurés, et aucun effet statistiquement significatif n'a été observé sur les critères dans l'intervalle des doses administrées.
PRDR = pas de relation dose-réponse
GMN = gonocytes multinucléés

Globalement, la DSENO la plus élevée pour ce qui est de la toxicité du B79P pour le développement au stade in utero était de 50 mg/kg p.c./jour, d'après la diminution de la DAG chez les mâles et la fréquence accrue de l'épispadias à la dose intermédiaire et à la dose immédiatement supérieure (250 mg/kg p.c./jour) (dossier REACH; ECHA, 2013b). Une rétention des mamelons a aussi été signalée, mais à des doses plus élevées. La DSENO pour ce qui est de la maternotoxicité systémique a été établie à 50 mg/kg p.c./jour d'après la diminution du gain de poids corporel pendant la gestation et les effets sur le foie et les reins à la dose de 250 mg/kg p.c./jour.

En ce qui a trait aux analogues, soit le MBzP et le DINP, la DMENO la plus faible par voie orale en ce qui concerne la toxicité du DINP pour le développement au stade in utero était de 159 à 395 mg/kg p.c./jour, d'après la diminution du poids des petits après la naissance.dans les deux études par voie alimentaire (Watermann *et al.*, 2000; Clewell *et al.*, 2013). Les autres effets à cette dose comprenaient une diminution significative des taux de testostérone testiculaire chez les fœtus et des signes de pathologie testiculaire (gonocytes multinucléés) (Clewell, 2011, dans ECHA, 2013a; Clewell *et al.*, 2013). En ce qui a trait au MBzP, la DMENO la plus faible par voie orale pour ce qui est de la toxicité pour le développement au stade in utero était également de 250 mg/kg p.c./jour d'après la fréquence accrue de la cryptorchidie et la diminution de la DAG chez les fœtus mâles (Ema *et al.*, 2003).

Par conséquent, la dose à effet critique de 250 mg/kg p.c./jour sera utilisée pour caractériser le risque de toxicité pour le développement associé au B84P à ce stade de vie.

9.2.11.1.2 Exposition au B84P aux stades prépubère et pubère

Aucune étude n'a été recensée concernant l'exposition au B79P par voie orale à doses répétées chez des animaux sexuellement immatures (JPN1–55), quel que soit le mode d'exposition. Comme pour le stade de vie précédent, le MBzP et le DINP sont considérés comme les candidats les plus appropriés. Consultez la section 9.2.2.1.2 de l'évaluation du DINP (Environnement Canada et Santé Canada, 2015b) pour connaître les effets possibles du DINP sur la reproduction et le développement, et la section 9.2.7.2 pour connaître ceux du MBzP.

Globalement, la DMEO pour ce qui est de la toxicité du MBzP et du DINP aux stades prépubère et pubère était de 250 et de 500 mg/kg p.c./jour, d'après la diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes (DINP uniquement) après 4 semaines d'exposition, respectivement (Kwack *et al.*, 2009). Par conséquent, la DMEO de 250 mg/kg p.c./jour sera utilisée comme dose à effet critique en ce qui concerne la toxicité du B79P pour la reproduction à ce stade de vie.

9.2.11.1.3 Exposition par voie orale chez les mâles adultes matures

Une recherche dans la littérature publique a permis de recenser une seule étude portant sur la toxicité possible du B79P pour la reproduction chez les mâles adultes. Au cours d'une étude d'alimentation de 3 semaines où des rats Sprague-Dawley mâles ont reçu deux préparations différentes de B79P (une de l'UE et l'autre des É.-U.) à des doses d'environ 60, 600 ou 1 200 mg/kg p.c./jour, une dégénérescence testiculaire minime était observable à la dose de 1 200 mg/kg p.c./jour chez plusieurs rats ayant reçu les différentes préparations de B79P (ECHA, 2013b). Aucun des composés n'a fait varier le poids absolu des épididymes, des testicules ou du cerveau, mais les deux ont causé une augmentation statistiquement significative du poids relatif du foie auc doses de 600 et 1 200 mg/kg p.c./jour. Les composés d'essai ont causé une diminution statistiquement significative et proportionnelle à la dose du gain de poids corporel aux doses égales ou supérieures à 600 mg/kg p.c./jour, tout particulièrement au cours de la première semaine. La DMENO de cette étude a été établie à 600 mg/kg p.c/jour, d'après la diminution du gain de poids corporel et l'augmentation du poids du foie et de l'activité de l'acyle-CoA oxydase. La version européenne de la substance d'essai a eu des effets légèrement plus importants, mais la différence entre les deux versions était minime.

Aucune étude dans laquelle du MBzP aurait administré à des mâles adultes après le JPN55 n'a été recensée. Aussi, les études toxicologiques sur le DINP ont-elles été utilisées pour caractériser les effets du B79P sur la santé. Consultez la section 9.2.2.1.3 de l'évaluation préliminaire du DINP pour connaître les études recensées (Environnement Canada et Santé Canada, 2015b).

Tableau 9-32. Effets de l'exposition au B79P et au DINP sur la reproduction chez les mâles adultes (mg/kg p.c./jour)

Souche et espèce; dose (mg/kg p.c./jour); voie; durée (référence) no CAS	Stade de vie au début de l'administration (âge)	Taux d'hormones[a] (T, S, LH)	Fertilité[b]	Pathologie de l'appareil reproducteur[c]	Autres effets[d]
B79P Rats SD mâles; 0, 60, 600, 1 200; alimentaire; 3 sem. Cité dans le dossier REACH (ECHA, 2013b)	11 sem.	NM	NM	1 200 (dégénéres-cence testiculaire minime)	600 (p.c.) 742 (POR) 600 (TS – ↑ poids foie)
DINP Rats F344; 0, 0,03, 0,3, 0,6 %, est. 0, 15, 152, 307; alimentaire; 2 ans (Exxon Biochemical 1986; Hazleton *et al.*, 1986a; Lington *et al.*, 1987; Lington *et al.*, 1977 dans ECJRC, 2003) 68515-48-0	6 sem.	NM	NM	RND	307 (p.c.) 307 (POR) 152 (TS - ↑ poids et pathologies des reins et du foie)
DINP Rats SD; 0, 500, 5 000, 10 000 ppm, est. 0, 27, 271, 553; alimentaire; 2 ans (Bio/dynamics 1986 dans ECJRC 2003) Le n° CAS n'a pas été défini, mais serait selon la US CPSC le n° 71549-78-5, composé jamais produit commercialement (Babich, 1998)	Non précisé	NM	NM	553 (hyperplasie des cellules interstitielles des testicules)	SE (p.c.) RND (POR) 271 (TS – ↑ lésions du foie)

[a] Les taux d'hormones peuvent comprendre la quantité/production de testostérone testiculaire (T), de testostérone sérique (S) ou d'hormone lutéinisante (LH).
[b] Les paramètres de fertilité comprennent la numération, la mobilité, la morphologie et la viabilité des spermatozoïdes, les stades de la spermatogenèse ou le succès de la reproduction au stade adulte après une exposition in utero.
[c] Les pathologies de l'appareil reproducteur comprennent toute observation fondée sur l'examen histopathologique des testicules, notamment : gonocytes multinucléés (GMN), nécrose, hyperplasie, grappes de petites cellules de Leydig, vacuolisation des cellules de Sertoli, diminution du nombre de cellules de Leydig, augmentation de la taille des cellules de Leydig, dysgénésie focale ou atrophie des tubes séminifères.

[d] Les autres effets comprennent une diminution du poids corporel (p.c.) total, une diminution du poids des organes reproducteurs (POR) et une toxicité systémique (TS).
[e] Dose d'essai la plus faible utilisée dans l'étude.
RND = résultats non déclarés (mais les mesures étaient indiquées dans la section Matériel et méthodes)
NM = non mesuré
SE = sans effet observé dans l'intervalle de doses à l'essai. Lorsque seul SE est indiqué, tous les paramètres dans la description au bas du tableau ont été mesurés, et aucun effet statistiquement significatif n'a été observé sur les critères dans l'intervalle des doses administrées.

Globalement, la DSEO la plus élevée pour ce qui est de la toxicité du DINP pour la reproduction était de 276 mg/kg p.c./jour d'après la diminution du poids relatif et du poids absolu des organes reproducteurs à la dose subséquente (DMEO = 742 mg/kg p.c./jour) (Moore 1998b) administrée aux souris mâles adultes. Ce critère d'effet a été choisi lors d'autres évaluations internationales (NICNAS, 2008; EURAR, 2003; ECHA, 2013a). Dans une étude de 2 ans, une hyperplasie des cellules interstitielles des testicules a également été observée à la dose la plus élevée, soit 553 mg/kg p.c./jour (Babich, 1998). Toutefois, le numéro CAS du DINP n'a pas été fourni dans l'étude, mais serait le 71549-78-5 selon la Consumer Product Safety Commission (CPSC) des États-Unis (Babich, 1998). Par conséquent, la DSEO de 276 mg/kg p.c./jour sera utilisée comme dose à effet critique en ce qui concerne la toxicité du B79P pour la reproduction à ce stade de vie.

9.2.11.2 Exposition par voie orale chez les femelles

Aucune étude concernant les effets du B79P sur la reproduction et le développement des femelles n'a été recensée. Les données indiquent que le DINP est une substance toxique pour le développement et la reproduction à des doses élevées (600 mg/kg p.c./jour et plus), mais davantage chez les femelles que chez les mâles.

9.2.11.3 Toxicité pour la reproduction et le développement : données chez l'humain

À ce jour, aucune donnée n'est disponible à propos des effets possibles du B79P sur la reproduction et le développement chez l'humain.

9.2.11.4 Autres effets systémiques[31]

9.2.11.4.1 Études à doses répétées

Une étude à doses répétées sur le B79P a été répertoriée dans la littérature.

Lors d'une étude d'alimentation de 3 semaines dans laquelle des rats Sprague-Dawley mâles ont reçu deux préparations différentes de B79P (une de l'Union européenne et

[31] Cette section présente les études évaluant les effets autres que les effets sur la reproduction.

l'autre des États-Unis) à des doses d'environ 60, 600 et 1 200 mg/kg p.c./jour, les effets observés aux doses de 600 mg/kg p.c./jour et plus consistaient en une diminution du gain de poids corporel et en une augmentation du poids relatif du foie et de l'activité de l'acyle-CoA oxydase (indicatrice d'une prolifération des peroxysomes) (ECHA, 2013b). Aucun des composés n'a fait varier le poids absolu des épididymes, des testicules ou du cerveau. Il n'y avait apparemment pas d'anomalie macroscopique au moment du sacrifice. La consommation alimentaire a diminué au cours des 2 premières semaines à la dose la plus élevée (mais est revenue à la normale par la suite).En conclusion, aucun effet nocif statistiquement significatif n'a été observé chez les rats mâles ayant ingéré 60 mg/kg p.c./jour (dose considérée comme la DSENO dans cette étude) pendant 3 semaines. La DMENO était de 600 mg/kg p.c/jour d'après la diminution du gain de poids corporel et l'augmentation de poids du foie et de l'activité de l'acyle-CoA oxydase.

Les études menées avec le DINP ont aussi été examinées pour la caractérisation des effets du B79P sur la santé. Consulter la section 9.2.1.2 pour voir un résumé complet des études à doses répétées recensées sur le DINP (Environnement Canada et Santé Canada, 2015b).

La plus faible DMENO en ce qui concerne l'exposition de courte durée par voie orale au DINP était de 200 mg/kg p.c./jour d'après les changements histopathologiques observés dans le foie et les reins des souris exposées pendant 14 jours (Ma *et al.*, 2014). Aucun effet systémique n'a été constaté chez les rats exposés au DINP lors d'une étude par voie cutanée (6 semaines) (Hazleton, 1969). La DMENO la plus faible pour ce qui est de l'exposition subchronique par voie orale était de 60 mg/kg p.c./jour d'après une fréquence accrue des lésions rénales chez tous les mâles exposés lors d'une étude de 13 semaines chez le rat (Hazleton, 1981a). Chez le chien, la DSENO relativement à l'exposition subchronique était de 37 et de 160 mg/kg p.c./jour d'après une augmentation du poids du foie et/ou des reins, accompagnée de changements histopathologiques chez les mâles et les femelles aux doses de 160 et de 2 000 mg/kg p.c./jour, respectivement, lors d'une étude de 13 semaines (Hazleton Laboratories, 1971b).

La DSENO de 500 mg/kg p.c./jour établie lors d'une étude d'exposition subchronique de courte durée chez le singe indique que le singe et, probablement, l'humain sont moins sensibles que les rongeurs et le chien aux effets sur le foie, ce qui corrobore l'hypothèse selon laquelle l'activation du récepteur PPARα ou de son réseau de signalisation par les proliférateurs de peroxysomes varierait d'une espèce à l'autre.

9.2.11.4.2 Cancérogénicité

Le B79P n'a pas été classé dans une catégorie de cancérogénicité par d'autres organismes internationaux, et aucune étude de toxicité chronique ou de cancérogénicité n'a été répertoriée concernant ce phtalate. Il n'existait pas non plus d'études sur le MBzP, l'analogue le plus proche. L'OEHHA a récemment analysé les données concernant la cancérogénicité possible du DINP, analogue du B79P, et a conclu que ces données, recueillies à l'aide d'épreuves scientifiquement valides et de principes généralement reconnus, démontraient clairement que le DINP causait le cancer et qu'il

devrait figurer dans la liste des substances cancérogènes établie conformément à la proposition 65 (OEHHA, 2013b). Par conséquent, le DINP a été ajouté à cette liste à la fin de 2013 (OEHHA, 2013c). Le DINP n'a pas été classé dans une catégorie de cancérogénicité par d'autres organismes internationaux.

Consulter la section 9.2.2.1 pour voir un résumé des études recensées sur le DINP, analogue le plus proche (Environnement Canada et Santé Canada, 2015b).

Des études d'exposition chronique au DINP ont aussi été examinées pour la caractérisation des effets du B79P sur la santé. Les études les plus pertinentes sont présentées au tableau 9-33.

Tableau 9-33. Études de cancérogénicité chez des rongeurs exposés au DINP

Souche et espèce; dose [mg/kg p.c./jour]; voie; durée (référence)	Résultats
Rats Fisher 344; 0, 500, 1 500, 6 000 et 12 000 ppm, est. 0, 29, 88, 359, 733 (mâles); 0, 36, 109, 442, 885 (femelles); alimentaire; 2 ans Étude sur le rétablissement; 0, 12 000 ppm; est. 0, 637,3 (mâles); 0, 773,6 (femelles); alimentaire; 78 semaines, suivies d'un rétablissement de 26 semaines (Moore, 1998a) **DINP-1 68515-48-0**	Augmentation proportionnelle à la dose de la fréquence des leucémies à cellules mononucléées (LCMN) chez les deux sexes à des doses ≥ 6 000 ppm (mâles : 22/65, 23/55, 21/55, 32/65, 30/65; femelles : 17/65, 16/49, 9/50, 30/65, 29/65 à 0, 29–36, 88–109, 359–442, 733–885 mg/kg p.c./jour, respectivement). Augmentation significative des cas de carcinome hépatocellulaire chez les mâles à la dose d'essai maximale (1/65, 0/50, 0/50, 1/65, 12/65 à 0, 29, 88, 359, 733 mg/kg p.c./jour, respectivement), mais pas chez les femelles (1/65, 0/49, 0/50, 1/65, 5/65 à 0, 36, 109, 442, 885 mg/kg p.c./jour, respectivement). Augmentation significative de la fréquence du carcinome ou de l'adénome chez les deux sexes à la dose la plus forte (mâles : 5/65, 3/50, 2/50, 7/65, 18/65; femelles : 1/65, 1/49, 0/50, 2/65, 8/65 à 0, 29–36, 88–109, 359–442, 733–885 mg/kg p.c./jour, respectivement). DMENO (autre que néoplasie) : 358–442 mg/kg p.c./jour (hausse du poids absolu et du poids relatif du foie et des reins, augmentation de l'ALT et de l'AST dans le sérum, et changements histopathologiques observés dans les deux organes) (mâles et femelles). Étude sur le rétablissement : augmentation significative des LCMN chez les deux sexes et augmentation

	significative des carcinomes des tubules rénaux chez les mâles exposés (0/65, 4/50 à 0,637 mg/kg p.c./jour, respectivement).
Rats Fisher 344; 0, 0,03, 0,3, 0,6 %, est. 0, 15, 152, 307 (mâles); 0, 18, 184, 375 (femelles); alimentaire; 2 ans (Lington *et al.*, 1997) **DINP-1 68515-48-0**	Fréquence accrue des LCMN aux deux plus fortes doses d'essai chez les deux sexes (mâles : 33/81, 28/80, 48/80, 51/80; femelles : 22/81, 20/81, 30/80, 43/80 à 0, 15–18, 152–184, 307–375 mg/kg p.c./jour, respectivement). DMENO (autre que néoplasie) : 152–184 mg/kg p.c./jour (augmentation du poids absolu et du poids relatif du foie et des reins et augmentation des changements histopathologiques dans les deux organes aux deux doses les plus élevées) (mâles et femelles).
Rats Sprague-Dawley; 0, 500, 5 000, 10 000 ppm, est. 0, 27, 271, 553 (mâles); 0, 33, 331, 672 (femelles); alimentaire; 2 ans (Bio/dynamics, 1986) **DINP-A 71549-78-5**	Augmentation de la fréquence du carcinome hépatocellulaire chez les femelles traitées aux deux doses les plus élevées (mâles : 2/70, 5/69, 6/69, 4/70; femelles : 0/70, 0/70, 5/70, 7/70 à 0, 27-33, 271-331, 553-672 mg/kg p.c./jour, respectivement). Augmentation de la fréquence des nodules néoplasiques au foie à toutes les doses (non significative) (mâles : 2/70, 5/69, 6/69, 5/70; femelles : 1/70, 1/70, 5/70, 2/70 à 0, 27–33, 271–331 et 553–672 mg/kg p.c./jour, respectivement). Augmentation significative de l'hyperplasie des cellules interstitielles des testicules chez les mâles à la dose la plus élevée. Augmentation non significative de la fréquence du carcinome à cellules interstitielles des testicules (hausse dépassant l'intervalle des témoins historiques) (2/59, 7/60 à 0 et 553 mg/kg p.c./jour, respectivement). Légère augmentation du carcinome des cellules des îlots pancréatiques (1/70, 4/70 à 0 et 553 mg/kg p.c./jour, respectivement) et de l'hyperplasie de la glande parathyroïde chez les mâles ayant reçu la dose maximale. Légère augmentation de l'hyperplasie et de l'adénocarcinome de l'endomètre à dose élevée chez les femelles (hyperplasie : 2/70, 13/69; adénocarcinome : 0/70, 2/69 à 0 et 672 mg/kg p.c./jour, respectivement).

	DMENO (autre que néoplasie) : 27 mg/kg p.c./jour (modifications histologiques dans le foie) (mâles)
Souris B6C3F1; 0, 500, 1 500, 4 000, 8 000 ppm; est. 0, 90, 276, 742,1 560 (mâles); 0, 112, 336, 910, 1 888 (femelles); alimentaire; 2 ans Étude sur le rétablissement; 0, 8 000 ppm; est. 0, 1 377 (mâles); 0, 1 501 (femelles); alimentaire; 78 semaines, suivies d'un rétablissement de 26 semaines (Moore, 1998b) **DINP-1 68515-48-0**	Augmentation significative de la fréquence du carcinome hépatocellulaire aux deux doses les plus élevées chez les femelles et à la dose la plus élevée chez les mâles (mâles : 10/70, 8/67, 10/66, 17/65, 20/70; femelles : 1/70, 2/68, 5/68, 7/67, 19/70 à 0, 90–112, 276–336, 742–910, 1 560–1 888 mg/kg p.c./jour, respectivement). Augmentation significative de la fréquence des néoplasmes combinés du foie (carcinomes et adénomes) chez les femelles aux doses ≥ 1 500 ppm et chez les mâles aux deux doses les plus élevées (mâles : 16/70, 13/67, 18/66, 28/65, 31/70; femelles : 3/70, 5/68, 10/68, 11/67, 33/70 à 0, 90–112, 276–336, 742–910, 1560–1 888 mg/kg p.c./jour, respectivement). DMENO (autre que néoplasie) : 276–336 mg/kg p.c./jour (augmentation du poids absolu du foie accompagnée de modifications histopathologiques dans le foie à la dose maximale et d'une diminution du gain de poids corporel) (femelles); (fréquence accrue des masses hépatiques et baisse du poids absolu des reins) (mâles). Étude sur le rétablissement : Fréquence accrue des néoplasmes combinés du foie chez les deux sexes. Augmentation significative de la fréquence des carcinomes chez les femelles uniquement.

Globalement, les plus faibles doses par voie orale associées à une augmentation significative de la fréquence des tumeurs étaient de 331 à 336 mg/kg p.c./jour, d'après l'augmentation significative des tumeurs hépatocellulaires chez les rats et souris femelles, respectivement (Bio/dynamics 1986; Moore *et al.*, 1998b).

La plus faible dose par voie orale pour ce qui est des effets chroniques autres que le cancer était de 27 mg/kg p.c./jour d'après les modifications histologiques constatées dans le foie des rats mâles exposés à du DINP lors d'une étude de cancérogénicité de 2 ans (BIO/dynamiques, 1986). Toutefois, la fréquence de ces changements n'était pas liée à la dose.

Le numéro CAS du DINP n'a pas été fourni dans l'étude de Bio/dynamics, mais ce numéro a été identifié comme le numéro 71549-78-5 (DINP-A) dans un rapport d'évaluation des risques publié par la Consumer Product Safety Commission des États-Unis (US CPSC, 2010). Le DINP-A a une composition isomérique similaire à celle

du DINP-2 (28553-12-0). En comparaison, la DMENO lors de l'étude de Lington était de 152 à 184 mg/kg p.c./jour d'après les effets sur le foie observés chez les rats mâles et les rats femelles exposés au DINP-1. Selon le rapport de la US CPSC (2010b), la différence de potentiel de toxicité entre l'étude de Bio/dynamics et l'étude de Lington pourrait être attribuable au choix de doses différentes, à une différence de toxicité entre les deux formes du DINP ou à l'utilisation de souches différentes de rats. Étant donné que les effets observés dans l'étude de Bio/dynamics (1986) n'étaient pas liés à la dose, la DMENO de 152 à 184 mg/kg p.c./jour (DSENO de 15 à 18 mg/kg p.c./jour) établie dans l'étude de Lington *et al.* (1997) est jugée plus pertinente.

9.2.11.4.3 Génotoxicité

Le B79P était non mutagène lors d'un essai bactérien in vitro sur les souches TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA15538 de *S. typhimurium*, avec ou sans activation métabolique (Monsanto, 1982).

Dans les études de génotoxicité répertoriées concernant le DINP, l'analogue le plus proche, les essais in vitro et in vivo ont donné des résultats négatifs. Consulter la section 9.2.1.1 pour voir un résumé des études recensées sur le DINP (Environnement Canada et Santé Canada, 2015b).

9.2.11.4.4 Données concernant la toxicité systémique chez l'humain

À ce jour, aucun renseignement n'est disponible à propos des effets possibles du B79P chez l'humain.

9.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine

Les données concernant les effets des phtalates à chaîne moyenne sur la santé humaine révèlent l'existence d'effets sur le développement et la reproduction et d'effets systémiques. Parmi eux, les effets critiques utilisés pour la caractérisation des risques sont les effets sur le développement masculin, car les données disponibles à ce jour étayent le plus fortement l'existence d'effets sur le développement de l'appareil reproducteur, tels l'altération des paramètres de féminisation, des malformations de l'appareil reproducteur et des effets sur la fertilité. Voici les différents aspects pris en considération pour la caractérisation des risques pour la santé humaine.

Sources et durées d'exposition pertinentes

Les principales sources d'exposition aux phtalates à chaîne moyenne sont l'air intérieur, la poussière, la nourriture et le lait maternel. Comme la présence de ces composés dans des articles manufacturés qui peuvent entrer en contact avec la peau a été établie, deux scénarios ont été élaborés pour évaluer l'exposition à ces substances causée par le contact cutané (adultes et enfants). Enfin, puisque le DIBP peut aussi être présent dans les jouets et les articles pour enfants, l'exposition par voie orale due au mordillement de ces produits a également été évaluée.

En ce qui concerne l'utilisation d'adhésifs, de matériaux d'étanchéité et de revêtements qui contiennent des phtalates à chaîne moyenne, l'exposition ne serait pas jugée préoccupante pour la santé humaine pour les raisons suivantes décrites ci-après.

L'absorption de phtalates à chaîne moyenne par voie cutanée chez les rats est faible (2 à 10 %), et les données montrent que la peau humaine est moins perméable aux diesters de phtalate que la peau de rat. En outre, la rétention dans la peau est de 3 à 6 fois plus élevée chez le rat que chez l'humain (Mint et Hotchkiss, 1993; Mint *et al.*, 1994). La distribution dans les tissus des rats est généralement faible, sans accumulation, et l'excrétion est rapide, soit de quelques heures à quelques jours.

L'exposition par voie cutanée causée par l'utilisation de ces produits serait de très courte durée (aiguë).

Les phtalates ne sont généralement pas considérés comme des substances toxiques aiguës, la DL_{50} par suite d'une exposition cutanée étant au moins 2 à 5 fois plus élevée que la valeur mesurée après une exposition par voie orale (Draize *et al.*, 1948; Eastman Kodak, 1978; David *et al.*, 2001; Monsanto Company, 1970, cité dans US EPA 2006, 2010).

Les données de toxicocinétique sur l'exposition aiguë par voie cutanée indiquent que les organes reproducteurs ne sont pas un organe cible, et que la présence et la période de rétention dans d'autres tissus (adipeux et musculaires) sont extrêmement faibles après 7 jours (0,02 à 0,3 % de la dose appliquée) (Elsisi *et al.*, 1989).

Ces résultats corroborent les évaluations d'autres pays qui ont axé leur évaluation sur les expositions répétées (ECHA, 2013a; US CPSC CHAP, 2014).

Gravité des critères d'effet apicaux

Les effets observés après exposition in utero à certains phtalates sont similaires aux effets observés avec d'autres produits chimiques tels que la vinclozoline, le linuron, le flutamide et le finastéride, qui provoquent une diminution de la distance ano-génitale (DAG) à la naissance et une rétention des mamelons (RM), mais aussi d'autres malformations de l'appareil reproducteur, notamment l'hypospadias (HYP) et la cryptorchidie (CRY) chez les rats mâles (Gray *et al.*, 1999; Mylchreest *et al.*, 1999, 2000; McIntyre *et al.*, 2000, 2001, 2002; Barlow *et al.*, 2002; Bowmann *et al.*, 2003).

Santé Canada considère qu'une diminution significative de la DAG et une rétention significative des mamelons chez les rats mâles après une exposition à certains phtalates pendant la fenêtre critique de développement en cours de gestation sont des indicateurs reconnus de déficit androgénique pendant le développement prénatal, lequel peut avoir des effets graves et irréversibles sur l'appareil reproducteur mâle et ainsi réduire la fertilité d'après les données suivantes :

1) il a été démontré que la réduction de la DAG et la rétention des mamelons persistent à l'âge adulte (McIntyre *et al.*, 2001; Bowmann *et al.*, 2003; Hotchkiss *et al.*, 2004) et sont des facteurs prédictifs d'une baisse de la capacité de reproduction à l'âge adulte (Hotchkiss *et al.*, 2004). La réduction de la DAG était aussi un facteur prédictif sensible de lésions de l'appareil reproducteur mâle (Barlow *et al.*, 2004);
2) la DAG fait partie des éléments à mesurer dans la ligne directrice de l'OCDE relative aux essais de toxicité pour la reproduction et à l'évaluation de cette toxicité chez les mammifères, et la mesure de la rétention des mamelons est elle aussi recommandée; l'utilisation de ces deux critères repose sur les principes mentionnés au point 1) (OCDE, 2008);
3) plusieurs organismes de réglementation et organismes scientifiques internationaux utilisent la DAG et la RM comme points de départ pour la caractérisation des risques pour l'appareil reproducteur mâle associés aux phtalates (ECJRC, 2007; NICNAS, 2008; Danish EPA, 2012; ECHA, 2013a; Germany, 2014; US CPSC CHAP, 2014).

Pour ces raisons, la DAG et la rétention des mamelons, ainsi que d'autres effets nocifs liés au syndrome des phtalates chez le rat (SPR), seront pris en considération pour la caractérisation des risques associés aux phtalates.

Pertinence chez l'humain des effets sur la reproduction et le développement

Le mode d'action des phtalates pour ce qui est des effets sur l'appareil reproducteur mâle n'est pas complètement élucidé, et les mécanismes d'action proposés sont examinés ailleurs (section 9.2; NAS, 2008). Les effets observés sur le développement de l'appareil reproducteur des rats mâles correspondent très bien aux effets préoccupants chez les hommes, à savoir l'infertilité, la diminution du nombre de spermatozoïdes, la cryptorchidie, les malformations de l'appareil génital, l'hypospadias et les tumeurs du testicule (qui se développent aux dépens des cellules germinales chez l'humain et des cellules de Leydig chez le rat), effets qui comprendraient le syndrome de dysgénésie testiculaire humain (TDS) (Santé Canada, 2015a; NAS, 2008). Il est à noter cependant qu'il n'y a pas de données humaines constantes liant directement le syndrome présumé à l'exposition aux phtalates (NAS, 2008). Quoi qu'il en soit, plusieurs tentatives ont été faites pour déterminer si ces effets peuvent être observés dans les tissus humains.

Dans l'ensemble, les quelques données concernant les effets sur les testicules fœtaux humains semblent indiquer l'existence d'effets tels qu'une réduction du nombre de cellules germinales et une augmentation des gonocytes multinucléés, sans effet constant sur la biosynthèse de la testostérone (Hallmark *et al.*, 2007; Lambrot *et al.*, 2009; Yuan *et al.*, 2012; Desdoits-Lethimonier *et al.*, 2012). Des revues systématiques récentes ont permis de relever certaines limites à l'interprétation des études de xénogreffes récentes (Mitchell *et al.*, 2012; Heger *et al.*, 2012; Spade *et al.*, 2014), notamment : 1) la variabilité individuelle importante associée à l'utilisation de matériel biologique humain et l'utilisation de pools de testicules de différents âges; 2) les

méthodes de prélèvement de testicules fœtaux humains, qui sont très variables par rapport aux méthodes employées chez les modèles animaux; 3) la période d'exposition possiblement trop courte; 4) l'absence de prise en compte des autres sources d'hormones de la reproduction; et 5) la possibilité que les capacités métaboliques soient différentes chez les hôtes animaux et l'humain (Albert *et al.*, 2014; Habert *et al.*, 2014).

Cette méthode a été utilisée récemment avec des testicules de primates prépubères greffés sur des souris, ce qui a permis de montrer que l'exposition à certains phtalates perturbait l'expression du gène stéroïdogène, nuisait à la formation des tubes séminifères et à la différenciation des cellules germinales et diminuait le nombre de spermatogonies après une exposition subchronique (Rodriguez-Sosa *et al.*, 2014).

Habert *et al.* (2014) ont également indiqué que les comparaisons interspécifiques in vitro devaient être effectuées avec soin en choisissant des stades de gestation comparables, en utilisant des méthodes identiques pouvant mesurer la gamétogenèse et la stéroïdogenèse chez toutes les différentes espèces, et en utilisant des explants non contaminés de taille très similaire.

À l'instar de l'ECHA (2013a) dans son évaluation du DINP et du DIDP, il est admis qu'il existe des différences entre la stéroïdogenèse humaine et la stéroïdogenèse murine, mais les processus qui interviennent dans le développement de l'appareil reproducteur masculin sont similaires. Les enzymes essentielles à la stéroïdogenèse sont identiques chez le rat et les humains, et l'on croit que tous les mammifères ont des mécanismes d'activation parallèles des processus androgéno-dépendants. Comme l'indique l'ECHA (2013), il est possible qu'une exposition suffisante entraîne chez les fœtus humains des effets anti-androgènes similaires à ceux observés chez les animaux. Dans un rapport présenté lors du 7e atelier de Copenhague sur les perturbateurs endocriniens, atelier soutenu par l'EPA danoise et la Society for Reproduction and Fertility, Habert *et al.* (2014) ont également déclaré que le modèle murin était pertinent et important pour l'évaluation des risques pour la santé humaine au moment de choisir un effet commun chez l'humain et le rat. Cette position a également été soutenue par le CPSC CHAP des États-Unis dans son évaluation des risques cumulés (US CPSC CHAP, 2014).

En ce qui concerne les indicateurs d'un déficit androgénique chez les hommes indépendamment de la cause, une réduction de la DAG et de la taille du pénis a été signalée chez des garçons présentant une cryptorchidie et un hypospadias (Thankamony *et al.*, 2014). Des associations inverses entre la DAG masculine et des produits chimiques de l'environnement (phtalates et BPA) ont été signalées chez des garçons des États-Unis, de la Chine et du Japon, malgré des difficultés relativement à la constance des méthodes et à la reproductibilité de ce critère (Swan *et al.*, 2006; Miao *et al.*, 2011; Suzuki *et al.*, 2012). Bien que les données directes concernant l'exposition prénatale à des anti-androgènes et la diminution de la capacité de reproduction chez l'humain adulte fassent actuellement défaut, des associations entre la DAG, la réduction de la taille du pénis, la diminution de la qualité du sperme, l'infertilité et la diminution des taux de testostérone sérique chez les hommes adultes ont été constatées (Mendiola *et al.*, 2011; Eigenberg *et al.*, 2011, 2012a, 2012b; Bornehag *et al.*, 2014;

Bustamante-Montes *et al.*, 2013). Dans un article de synthèse récent, Juul *et al.* (2014) ont indiqué que, comme dans les études animales, les mesures de la DAG constituent un indicateur utile et constant de l'exposition aux androgènes in utero chez l'humain.

Examen de la pertinence chez l'humain d'autres effets systémiques

Il est généralement admis que les phtalates peuvent provoquer une prolifération des peroxysomes dans le foie et une augmentation du poids du foie chez le rat et la souris. Des cas de cancer du foie ont également été répertoriés après l'administration par voie orale de fortes doses de phtalates sur une longue période. Il est bien établi que le récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes alpha (PPARα) joue un rôle dans les effets induits par la prolifération des peroxysomes au niveau du foie (Corton et Lapinskas, 2005). Cependant, la pertinence des effets hépatotoxiques des phtalates observés chez les rongeurs est difficile à établir en raison des différences spécifiques dans la réponse à la prolifération des peroxysomes (les rongeurs étant significativement plus sensibles que l'humain à l'induction de la prolifération des peroxysomes médiée par le récepteur PPARα) (ECB, 2008, NICNAS, 2010, US CPSC, 2010c).. Les auteurs de plusieurs études récentes étaient d'avis que les mécanismes de la toxicité hépatique des proliférateurs de peroxysomes n'avaient pas été entièrement élucidés et que plusieurs voies pouvaient exister, y compris des voies indépendantes du récepteur PPARα (Ito *et al*., 2007, Yang *et al*., 2007, Eveillard *et al*., 2009, Ren *et al*., 2010, CIRC, 2012). D'après ces données, les effets sur le foie ne peuvent pas être exclus des effets potentiellement pertinents chez l'humain et devraient être inclus dans la caractérisation des effets des phtalates sur la santé. Des renseignements plus complets sur le mode d'action des proliférateurs de peroxysomes et leur cancérogénicité hépatique chez les rongeurs figurent dans le document de Santé Canada (2015c).

9.3.1 DIBP

D'après la classification fondée sur les preuves de la Commission européenne qui classe le DIBP dans la catégorie 1B - toxique pour la reproduction (CE n° 1272/2008) et, dans une moindre mesure, les données disponibles, les effets critiques associés à l'exposition au DIBP sont des effets sur le développement de l'appareil reproducteur masculin. Les effets nocifs dans les paramètres utilisés pour mesurer le SPR après une exposition in utero au DIBP comprenaient une diminution du taux de testostérone testiculaire, une diminution de la DAG, la rétention des mamelons, la séparation retardée du prépuce, des malformations de l'appareil reproducteur (cryptorchidie, hypospadias, exposition de l'os pénien, fente préputiale), des pathologies testiculaires ainsi que des effets possibles sur la fertilité attribuables à des anomalies des spermatozoïdes. Le DIBP s'est également révélé avoir des effets inhibiteurs sur l'expression de gènes impliqués dans la production de testostérone in vivo.

Selon l'information disponible à ce jour, il semble que le stade fœtal chez le rat mâle est le stade le plus sensible aux effets de l'exposition au DIBP. Quant à savoir si le fœtus de souris est plus ou moins sensible que celui du rat, il est impossible de tirer une conclusion, car aucune étude examinant les paramètres utilisés pour évaluer le SPR chez la souris après une exposition in utero au DIBP n'a été répertoriée. Cependant,

selon certaines données portant sur le stade prépubère ou pubère et le stade adulte utilisant le DBP comme analogue, les souris ne sont pas aussi sensibles aux effets du DIBP sur la reproduction plus tard au cours de leur vie. À des doses similaires, le lapin semble être aussi sensible que le rat aux effets nocifs du DBP sur la reproduction. Aucune étude visant à évaluer la toxicité du DIBP pour la reproduction ou le développement par toute autre voie d'exposition n'a été recensée. Consulter le tableau 9-34 pour voir un résumé des effets critiques du DIBP qui seront utilisés pour la caractérisation des risques.

Les effets sur le développement chez les rates ont été observés à des doses par voie orale égales ou supérieures à celles administrées aux mâles, et les critères d'effets critiques relevés concernaient les altérations de la croissance, les altérations du développement de l'appareil reproducteur, le déficit fonctionnel, la létalité et une légère tératogénicité. Les effets du DIBP sur la reproduction chez les femelles (altération de la fertilité et de l'issue de la gestation) ont été observés à doses de 750 mg/kg p.c./jour et plus.

Tableau 9-34. Résumé des doses à effets critiques sur la reproduction ou le développement après une exposition par voie orale au DIBP

Stade de vie au cours duquel a eu lieu l'exposition	Espèce	Effets	DMENO (mg/kg p.c./jour)	DSENO (mg/kg p.c./jour)	Référence
In utero (JG12–21)	Rat	↓ DAG, ↓ RM, effets sur la fertilité et autres effets liés au SPR; ↓ production de testostérone testiculaire	250	125	Saillenfait *et al.*, 2008; Furr *et al.*, 2014
Prépubère ou pubère	Rat	↑ cellules spermatogènes apoptotiques, ↓ poids des testicules et désorganisation des filaments de vimentine dans les cellules de Sertoli	500	300	Zhu *et al.*, 2010
Adulte	Rat (DBP)	Pathologie testiculaire, effets sur le nombre et la mobilité des spermatozoïdes, et diminution du POR	500	250	Srivastava *et al.*, 1990b; Zhou *et al.*, 2011

Les sources potentielles d'exposition au DIBP pour la population générale dans l'environnement et les aliments devraient être les aliments (ingestion orale), le lait maternel, l'air intérieur (inhalation) et la poussière domestique (ingestion orale), les sources d'exposition principales étant le lait maternel et l'air intérieur. En ce qui concerne les produits de consommation, le mordillement des jouets et des articles en plastique (nourrissons de 0 à 18 mois), le contact cutané avec des articles en plastique (p. ex. objets manufacturés tels que l'équipement d'exercice et les revêtements de sol) et l'utilisation de produits cosmétiques constituent des sources d'exposition potentielles. Enfin, les concentrations des métabolites urinaires du DIBP (MIBP et 2OH MIBP) ont été évaluées, et la dosimétrie inverse a été utilisée pour calculer les doses de DIBP. Ces doses ont été calculées d'après les concentrations urinaires internes et représentent donc l'exposition, toutes voies et sources confondues, à un moment donné.

La limite supérieure des doses, les sources et les marges d'exposition respectives dans les groupes d'âge pertinents (lorsque les points de départ liés au mode d'action anti-androgène sont utilisés) sont présentées au tableau 9-35.

Tableau 9-35. Résumé des marges d'exposition au DIBP pour les sous-populations pertinentes le plus fortement exposées

Groupe d'âge et scénario d'exposition	Estimation de la tendance centrale (limite supérieure) de l'exposition (µg/kg/jour)	DSENO par voie orale et critères ayant servi à l'établir (mg/kg p.c./jour)	Marge d'exposition (ME)[c]
Enfants (sexe masculin et féminin) de 6 à 11 ans : biosurveillance, ECMS	1,5 (5,3)	DSENO = 300 Pathologie testiculaire à 500 mg/kg p.c./jour (7 j)	200 000 (56 604)
Nourrissons de 0 à 6 mois (allaités) : environnement et aliments	1,6 (5,9)	DSENO = 300 Pathologie testiculaire à 500 mg/kg p.c./jour (7 j)	187 500 (50 847)
Nourrissons et enfants (0 à 18 mois)[a]: contact avec des articles en plastique, contact cutané	30,7[b] (245,3)	DSENO = 300 Pathologie testiculaire à 500 mg/kg p.c./jour (7 j)	9 772 (1 223)
Nourrissons (0 à 18 mois) : mordillement des jouets, contact oral	62,8[b] (251,0)	DSENO = 300 Pathologie testiculaire à 500 mg/kg p.c./jour (7 j)	4 777 (1 195)
Adultes (femmes) de	0,56 (1,4)	DSENO = 125	223 214

20 à 49 ans : biosurveillance, ECMS		↓ DAG, RM, effets sur la fertilité et autres effets liés au SDT à la dose suivante la plus élevée (250 mg/kg p.c./jour)	(89 286)
Adultes de 20 à 59 ans[a]: application régulière de lotion corporelle, contact cutané	0,030	DSENO = 125 ↓ DAG, RM, effets sur la fertilité et autres effets liés au SDT à la dose suivante la plus élevée (250 mg/kg p.c./jour)	Plus de 1 million
Adultes (20 ans et +) : contact avec des articles en plastique, contact cutané	30,8[b] (96,3)	DSENO = 125 ↓ DAG, RM, effets sur la fertilité et autres effets liés au SDT à la dose suivante la plus élevée (250 mg/kg p.c./jour)	4 058 (1 298)

[a] Estimation ajustée d'après une absorption du DIBP par voie cutanée de 10 %.
[b] Estimation de l'exposition la plus faible
[c] Marge d'exposition (ME) : tendance centrale et (limite supérieure).
SDT = syndrome de dysgénésie testiculaire

Ces ME sont jugées adéquates pour tenir compte des incertitudes dans les bases de données concernant l'exposition et les effets sur la santé et confèrent une protection contre les effets toxiques potentiels des phtalates sur la reproduction, non seulement chez les hommes à des stades de vie plus avancés, mais aussi chez les femmes, en plus des effets sur d'autres systèmes du corps (toxicité systémique).

D'après les données disponibles, le DIBP aurait des effets sur l'appareil reproducteur masculin en développement, effets indicateurs du SPR, et pourrait avoir le même mode d'action que d'autres phtalates du même groupe. Bien que les ME soient jugées adéquates individuellement, elles ne tiennent pas compte du risque que pourrait poser l'exposition simultanée au DIBP et à d'autres phtalates ayant un mode d'action semblable.

9.3.2 DCHP

D'après les preuves tirées des informations disponibles, les effets critiques associés à l'exposition au DCHP sont des effets sur le développement de l'appareil reproducteur masculin après une exposition in utero et des effets systémiques sur le foie et les reins après une exposition subchronique.

Les effets nocifs dans les paramètres utilisés pour mesurer le SPR après une exposition in utero au DCHP comprennent une diminution de la production de testostérone fœtale, une diminution de la DAG, la rétention des mamelons et des aréoles, la séparation retardée du prépuce et des pathologies testiculaires. Le DCHP s'est aussi révélé avoir des effets inhibiteurs sur deux enzymes impliquées dans la production de testostérone in vitro bien que cet effet n'ait pas été confirmé avec confiance dans des études in vivo.

Selon l'information tirée de l'étude sur deux générations menée conformément aux lignes directrices de l'OCDE (Hoshino *et al.*, 2005), il semble que le fœtus de rat mâle est plus sensible aux effets nocifs de l'exposition au DHCP que le rat à d'autres stades de vie; les effets chez les mâles adultes de la génération F1, bien que se produisant à la même dose (1 200 ppm), étaient de nature moins grave et ne portaient pas atteinte à la capacité de reproduction des mâles de façon globale. En outre, aucun effet nocif sur la reproduction n'a été observé après l'administration de DHCP à des mâles F0 adultes pendant 14 semaines (10 semaines avant l'accouplement et jusqu'à 26 jours après la copulation confirmée). Quant à savoir si le fœtus de souris est plus ou moins sensible que celui du rat, il est impossible de tirer une conclusion, car aucune étude examinant les paramètres utilisés pour évaluer le SPR chez la souris après une exposition au DCHP n'a été répertoriée. Aucune étude visant à évaluer la toxicité du DCHP pour la reproduction ou le développement par toute autre voie d'exposition n'a été recensée. Consulter le tableau 9-36 pour voir un résumé des effets critiques du DCHP qui seront utilisés pour la caractérisation des risques.

Les effets sur le développement chez les rates ont été observés à des doses par voie orale supérieures à celles administrées aux mâles, et les critères d'effets critiques relevés concernaient les altérations de la croissance (poids des organes et poids corporel) et la létalité. Les effets du DCHP sur la reproduction chez les femelles (altération de l'issue de la gestation) ont été observés à des doses élevées.

Tableau 9-36. Résumé des doses à effets critiques sur la reproduction ou le développement après une exposition par voie orale au DCHP

Stade de vie	Espèce	Effets	DMENO (mg/kg p.c./jour)	DSENO (mg/kg p.c./jour)	Référence
In utero	Rat	↓ DAG et rétention des mamelons chez les mâles F2 (légère toxicité maternelle); ↓ production de testostérone testiculaire (100 mg/kg p.c./jour)	107 (1 200 ppm)	21 (240 ppm)	Hoshino *et al.*, 2005; Furr *et al.*, 2014
Prépubère ou pubère	Rat	Effets sur les testicules (atrophie tubaire) chez 1 animal sur 5	2 500 (DMEO)	1 500 DSEO	Lake *et al.*, 1982

Stade de vie	Espèce	Effets	DMENO (mg/kg p.c./jour)	DSENO (mg/kg p.c./jour)	Référence
Adulte	Rat	Légère atrophie focale des tubes séminifères chez 1 mâle à la plus forte dose, accompagnée d'une ↓ du gain de poids corporel	402 (6 000 ppm) (DMEO)	80 (1 200 ppm)	Hoshino *et al.*, 2005

La base de données sur la toxicité du DCHP à doses répétées laisse croire que le foie et les reins sont aussi les principaux organes cibles de ce phtalate. Aucun effet n'a été noté chez le chien et le rat après une exposition chronique. Par conséquent, le potentiel cancérogène du DCHP est considéré comme limité. La plus faible DMENO établie dans les études à doses répétées était de 75 mg/kg p.c./jour (DSENO de 25 mg/kg p.c./jour) d'après une augmentation du poids du foie (femelles) accompagnée de modifications histologiques du foie et des reins chez les deux sexes aux deux doses les plus élevées (200 et 500 mg/kg p.c./jour) dans une étude d'alimentation subchronique chez le rat (de Ryke et Willems, 1977).

Les principales sources d'exposition au DHCP dans la population générale devraient être la poussière domestique, l'air intérieur et les produits de consommation tels que les matériaux d'étanchéité et les adhésifs. Bien que le DHCP soit présent dans les aliments, après calcul des doses, l'exposition a été jugée négligeable.

Les comparaisons des estimations de la limite supérieure après une exposition par voie orale au DHCP provenant de la poussière et de l'air intérieur dans les groupes d'âge les plus exposés, avec les doses à effets critiques appropriées, se traduisent par des ME allant de 166 667 à plus de 1 million, marges qui sont considérées comme adéquates pour tenir compte des incertitudes dans les bases de données concernant l'exposition et les effets sur la santé. En outre, ces marges d'exposition confèrent une protection contre les effets toxiques potentiels des phtalates sur la reproduction, non seulement chez les hommes à des stades de vie plus avancés, mais aussi chez les femmes, en plus des effets sur d'autres systèmes du corps (toxicité systémique).

La limite supérieure des doses, les sources et les marges d'exposition respectives dans les groupes d'âge pertinents (lorsque les points de départ liés au mode d'action anti-androgène sont utilisés) sont présentées au tableau 9-37.

Tableau 9-37. Résumé des marges d'exposition au DCHP pour les sous-populations pertinentes le plus fortement exposées

Groupe d'âge et scénario d'exposition	Estimation de la tendance centrale (limite supérieure) de l'exposition (µg/kg/jour)	DSENO par voie orale et critères ayant servi à l'établir (mg/kg p.c./jour)	Marge d'exposition (ME)[b]
Enfants de 0,5 à 4 ans : air et poussière intérieurs, contact cutané et inhalation	0,0018 (0,15)	DSENO = 25 ↑ du poids relatif du foie (femelles), accompagnée de modifications histologiques du foie et des reins chez les deux sexes aux deux plus fortes doses évaluées (subchronique)	Plus de 1 million (166 667)
Adolescents de 12 à 19 ans[a] : air et poussière intérieurs, contact cutané et inhalation	< 0,001 (0,065)	DSENO = 21 Effets anti-androgènes (↓ de la DAG et rétention des mamelons, ↓ de la production de testostérone) chez les mâles F2 après une exposition in utero au DHCP à la prochaine dose la plus élevée chez les rats (107 mg/kg p.c./jour)	Plus de 1 million (323 077)

[a] Pour ce groupe d'âge, les marges d'exposition ont été calculées pour les hommes et les femmes non enceintes, et pour les femmes enceintes.
[b] Marge d'exposition (ME) : tendance centrale et (limite supérieure).

D'après les données disponibles, le DCHP aurait des effets sur l'appareil reproducteur masculin en développement, effets indicateurs du SPR, et pourrait avoir le même mode d'action que d'autres phtalates du même groupe. Bien que les ME soient jugées adéquates individuellement, elles ne tiennent pas compte du risque que pourrait poser l'exposition simultanée au DCHP et à d'autres phtalates ayant un mode d'action semblable.

9.3.3 DMCHP

D'après les preuves tirées des informations disponibles sur son analogue, le DCHP, les effets critiques associés à l'exposition au DMCHP sont des effets sur le développement de l'appareil reproducteur masculin après une exposition in utero et des effets systémiques sur le foie et les reins après une exposition subchronique. Consulter la section ci-dessus et le tableau 9-36 pour voir un résumé des effets critiques sur la santé utilisés pour ce phtalate.

Une source possible d'exposition au DMCHP pour la population générale est la poussière domestique; cependant, aucune autre information concernant la surveillance du DMCHP dans d'autres milieux n'a été trouvée.

Une comparaison des estimations de la limite supérieure après une exposition par voie orale au DMHCP par l'ingestion de poussière dans tous les groupes d'âge, avec les doses à effets critiques appropriées tirées des études menées avec le DHCP (voir la section 9.3.2), s'est traduite par des ME allant de 462 963 à plus de 1 million. Ces marges sont considérées comme adéquates pour tenir compte des incertitudes dans les bases de données concernant l'exposition et les effets sur la santé, et elles confèrent une protection contre les effets toxiques potentiels des phtalates sur la reproduction, non seulement chez les hommes à des stades de vie plus avancés, mais aussi chez les femmes, en plus des effets sur d'autres systèmes du corps (toxicité systémique).

La limite supérieure des doses, les sources et les marges d'exposition respectives dans les groupes d'âge pertinents (lorsque les points de départ liés au mode d'action anti-androgène sont utilisés) sont présentées au tableau 9-38.

Tableau 9-38. Résumé des marges d'exposition au DMCHP pour les sous-populations pertinentes le plus fortement exposées

Groupe d'âge et scénario d'exposition	Estimation de la tendance centrale (limite supérieure) de l'exposition (µg/kg/jour)	DSENO par voie orale et critères ayant servi à l'établir (mg/kg p.c./jour)	Marge d'exposition (ME)[b]
Enfants de 0 à 0,5 ans : ingestion de poussière, voie orale	0,0027 (0,054)	$DSENO_{DCHP}$ = 25 ↑ du poids relatif du foie (femelles), accompagnée de modifications histologiques du foie et des reins chez les deux sexes aux deux plus fortes doses évaluées (subchronique)	Plus de 1 million (462 963)
Adolescents de 12 à 19 ans[a] : ingestion de poussière, voie orale	< 0,001	$DSENO_{DCHP}$ = 21 Effets anti-androgènes (↓ de la DAG et rétention des mamelons, ↓ de la production de testostérone) chez les mâles F2 après une exposition in utero au DHCP à la prochaine dose la plus élevée chez les rats (107 mg/kg p.c./jour)	Plus de 1 million

Adultes de 20 ans et +[a] : ingestion de poussière, voie orale	< 0,001	$DSENO_{DCHP}$ = 21 Effets anti-androgènes (↓ de la DAG et rétention des mamelons, ↓ de la production de testostérone) chez les mâles F2 après une exposition in utero au DHCP à la prochaine dose la plus élevée chez les rats (107 mg/kg p.c./jour)	Plus de 1 million

[a] Pour ce groupe d'âge, les marges d'exposition ont été calculées pour les hommes et les femmes non enceintes, et pour les femmes enceintes.
[b] Marge d'exposition (ME) : tendance centrale et (limite supérieure).

D'après les données disponibles concernant le DCHP, le DMCHP aurait des effets sur l'appareil reproducteur masculin en développement, effets indicateurs du SPR, et pourrait avoir le même mode d'action que d'autres phtalates du même groupe. Bien que les ME soient jugées adéquates individuellement, elles ne tiennent pas compte du risque que pourrait poser l'exposition simultanée au DMCHP et à d'autres phtalates ayant un mode d'action semblable.

9.3.4 DBzP

Selon un examen de la base de données concernant les effets sur la santé du MBzP, analogue le plus proche DBzP (voir le document sur l'utilisation des catégories, Santé Canada, 2015a), les effets critiques pour la caractérisation des risques associés à l'exposition au DBzP sont considérés comme étant les effets sur le développement de l'appareil reproducteur mâle après une exposition in utero et des effets systémiques, tels que la réduction du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire.

Les effets nocifs dans les paramètres utilisés pour mesurer le SPR après une exposition in utero au MBzP sont une diminution de la DAG et des malformations de l'appareil reproducteur (CRY). D'après les critères utilisés pour le choix de l'analogue approprié, il est jugé approprié d'utiliser les informations sur le MBzP pour caractériser le profil toxicologique du DBzP quant aux effets sur la reproduction et le développement.

Selon les quelques données disponibles, il semble n'y avoir aucune différence de sensibilité aux effets sur le développement de l'exposition au MBzP aux différents stades de vie. Quant à savoir si le fœtus de souris est plus ou moins sensible que celui du rat, il est impossible de tirer une conclusion, car aucune étude in vivo examinant les paramètres utilisés pour évaluer le SPR chez la souris après une exposition in utero au MBzP ou au DBzP n'a été répertoriée. Cependant, certains résultats laissent croire que le MBzP est plus toxique pour les souris gravides et leurs petits que pour le rat à des doses similaires. Aucune étude visant à évaluer la toxicité du DBzP pour la reproduction ou le développement par toute autre voie d'exposition n'a été recensée. Consulter le

tableau 9-39 pour voir un résumé des effets critiques du DBzP qui seront utilisés pour la caractérisation des risques.

À la lumière des données extrapolées à partir des études utilisant le MBzP, des effets sur le développement des rates ont été observés à des doses égales à celles administrées aux mâles, puisque le MBzP est tératogène et embryolétal à des doses toxiques pour les mères. Une étude chez le rat (Ema *et al.*, 2003) fait état d'une sensibilité plus élevée des petits mâles à la toxicité du MBzP pour le développement.

En ce qui a trait aux effets systémiques, la plus faible DMENO pour ce qui est de l'exposition de courte durée était de 167 mg/kg p.c./jour d'après une diminution proportionnelle à la dose du gain de poids corporel (baisse de 22 % du gain de poids ajusté) associée à une diminution de la consommation alimentaire (8 à 15 %) chez les mères lors d'une étude de toxicité pour le développement chez le rat (Ema *et al.*, 2003).

Tableau 9-39. Résumé des doses à effets critiques après une exposition par voie orale au DBzP en utilisant le MBzP comme analogue le plus proche

Stade de vie	Espèce	Effets	DMENO (mg/kg p.c./jour)	DSENO (mg/kg p.c./jour)	Référence
In utero	Rat (MBzP)	↓ DAG et ↑ cryptorchidie	250	167* (DMENO pour la toxicité systémique d'après la ↓ de consommation alimentaire et la ↓ p.c.)	Ema *et al.*, 2003).
Prépubère ou pubère	Rat (MBzP)	↓ nombre de spermatozoïdes (20 %)	250 (DMEO)	S.O.	Kwack *et al.*, 2009

* La toxicité maternelle observée à cette dose n'est pas considérée comme un facteur de sélection d'effets nocifs chez les petits mâles.

Une source potentielle d'exposition au DBzP pour la population générale est la poussière domestique; cependant, aucune autre information concernant la surveillance du DBzP dans d'autres milieux n'a été trouvée. Le DBzP s'est révélé être un phtalate avec lequel un contact alimentaire est possible aux États-Unis; cependant, aucun programme de surveillance de ce phtalate dans les aliments ne semble exister (le DBzP pourrait faire l'objet d'une surveillance dans les futures enquêtes sur l'alimentation totale de Santé Canada). Bien qu'une association avec l'utilisation possible du DBzP dans les produits de consommation ait été observée, aucune déclaration concernant l'utilisation, la fabrication et l'importation de ce phtalate au Canada n'a été répertoriée. Par conséquent, aucune exposition directe découlant de l'utilisation des produits de consommation n'est à prévoir.

Une comparaison des estimations de la limite supérieure après une exposition par voie orale au DBzP par l'ingestion de poussière dans tous les groupes d'âge, avec les doses à effets critiques appropriées, s'est traduite par des ME de plus de 1 million, marges considérées comme adéquates pour tenir compte des incertitudes dans les bases de données concernant l'exposition au DBzP et les effets sur la santé de ce phtalate individuel. En outre, ces marges confèrent une protection contre les effets toxiques potentiels des phtalates sur la reproduction, non seulement chez les hommes à des stades de vie plus avancés, mais aussi chez les femmes, en plus des effets sur d'autres systèmes du corps (toxicité systémique).

La limite supérieure des doses, les sources et les marges d'exposition respectives dans les groupes d'âge pertinents (lorsque les points de départ liés au mode d'action anti-androgène sont utilisés) sont présentées au tableau 9-40.

Tableau 9-40. Résumé des marges d'exposition au DBzP pour les sous-populations pertinentes le plus fortement exposées

Groupe d'âge et scénario d'exposition	Estimation de la tendance centrale (limite supérieure) de l'exposition (µg/kg/jour)	DSENO par voie orale et critères ayant servi à l'établir (mg/kg p.c./jour)	Marge d'exposition (ME)
Enfants de 0 à 0,5 ans : ingestion de poussière, voie orale	0,016 (0,097)	$DMENO_{MBzP}$ = 167 ↓ du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire	Plus de 1 million
Adolescents de 12 à 19 ans[a] : ingestion de poussière, voie orale	< 0,001 (0,0011)	$DMENO_{MBzP}$ = 167 effets anti-androgènes in utero $DMENO_{MBzP}$ = 167 ↓ du gain de poids corporel et de la consommation alimentaire	Plus de 1 million

[a] Pour ce groupe d'âge, les marges d'exposition ont été calculées pour les hommes et les femmes non enceintes, et pour les femmes enceintes.

D'après les données disponibles, le DBzP aurait des effets sur l'appareil reproducteur masculin en développement, effets indicateurs du SPR, et pourrait avoir le même mode d'action que d'autres phtalates du même groupe. Bien que les ME soient jugées adéquates individuellement, elles ne tiennent pas compte du risque que pourrait poser l'exposition simultanée au DBzP et à d'autres phtalates ayant un mode d'action semblable.

9.3.5 B84P

Selon un examen de la base de données concernant les effets sur la santé du BBP, du MBzP et du DIBP, analogues du B84P, les effets critiques pour la caractérisation des risques associés à l'exposition au B84P sont considérés comme étant la cancérogénicité et les effets sur le développement de l'appareil reproducteur mâle.

Aucune étude de cancérogénicité ou d'exposition chronique n'a été répertoriée au sujet du B84P. Son proche analogue, le BBP, a été classé par le CIRC dans le groupe 3, « inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme » (CIRC, 1999). En outre, l'EPA de la Californie a récemment conclu que le BBP ne devrait pas figurer dans la liste des substances cancérogènes établie conformément à la proposition 65 (OEHHA, 2013a). Des cas de leucémie à cellules mononucléées ont été signalés parmi des rates Fischer exposées au BBP dans une étude de 1982, mais pas dans une étude répétée en 1997 (NTP, 1982, 1997a). Certains étaient d'avis que ce type de lésion ne s'observe que chez les rats âgés de cette souche et n'est probablement pas pertinent chez l'humain. Le BBP a également provoqué une augmentation des tumeurs du pancréas, principalement chez les rats mâles, tumeurs dont l'expression totale a été évitée dans un protocole de restriction alimentaire (NTP, 1997a). Aucun signe de cancérogénicité n'a été relevé chez la souris (NTP, 1982). Le carcinome du pancréas à cellules acineuses est rare chez les rats F344 mâles, n'ayant jamais été observé chez les rats F344 mâles non traités dans les études du NTP (NTP, 1997a). Klaunig *et al.* ont proposé un mode d'action dépendant du récepteur PPARα pour l'induction des tumeurs du pancréas à cellules acineuses par le BBP (Klaunig *et al.*, 2003). Cependant, des lacunes existent dans les données relatives au mode d'action proposé, et aucune donnée ne permet de croire que le récepteur PPARα joue un rôle dans l'induction par le BBP des tumeurs du pancréas à cellules acineuses ou dans l'effet tumorigène du BBP en général (Klaunig *et al*, 2003; OEHHA, 2013a). Vu le peu de données disponibles concernant le mode d'action associé à l'augmentation de la fréquence des tumeurs du pancréas chez le rat et concernant la possibilité de survenue de ce type de tumeur chez l'humain, la pertinence des tumeurs du pancréas chez l'humain ne peut être confirmée.

Dans un rapport d'évaluation de la liste des substances d'intérêt prioritaire (LSIP) publié par Environnement Canada et Santé Canada en 2000, le BBP était considéré au plus comme étant peut-être cancérogène pour l'homme, induisant probablement des tumeurs du pancréas par un mécanisme non génotoxique (quoiqu'inconnu) (Environnement Canada et Santé Canada, 2000). Compte tenu de cette information et des données disponibles sur la génotoxicité du B84P, qui indiquent que ce phtalate n'est probablement pas génotoxique, une approche par seuil est utilisée pour caractériser les risques pour la santé humaine découlant de l'exposition au B84P. Un examen des études de toxicité chronique menées sur le BBP indique que les éventuelles tumeurs pancréatiques surviendraient à des doses plus élevées que celles auxquelles des effets sur le développement ont été observés.

En ce qui concerne les effets autres que le cancer, la plus faible DMENO pour ce qui est de l'exposition subchronique par voie orale était de 381 mg/kg p.c./jour (DSENO de

151 mg/kg p.c./jour) d'après les modifications histopathologiques du pancréas, les modifications pathologiques macroscopiques du foie et l'augmentation significative du poids relatif des reins chez les rats Wistar mâles exposés au BBP pendant 3 mois (Hammond *et al.*, 1987). Aucun effet nocif n'a été observé chez les souris et les chiens exposés à de fortes doses de BBP pendant 3 mois (NTP, 1982b; Hammond *et al.*, 1987). La DMENO la plus faible pour ce qui est de l'exposition chronique par voie orale était de 300 mg/kg p.c./jour d'après l'augmentation significative de la fréquence des néphropathies notée dans tous les groupes de femelles exposées dans le cadre d'une étude de 2 ans chez le rat (NTP, 1997a).

En ce qui concerne les effets sur le développement, les effets nocifs dans les paramètres utilisés pour mesurer le SPR après exposition in utero comprennent une diminution des taux de testostérone testiculaire, une diminution de la DAG, une rétention des mamelons, une séparation du prépuce retardée, des malformations de l'appareil reproducteur (CRY, HYP, exposition de l'os pénien, fente préputiale), des pathologies testiculaires et des effets possibles sur la fertilité dus à des anomalies des spermatozoïdes. Le DIBP s'est aussi révélé avoir des effets inhibiteurs sur l'expression de gènes qui sont impliqués dans la production de testostérone in vivo. L'exposition au MBzP augmentait également la fréquence de la cryptorchidie et diminuait la DAG chez les fœtus de rat à des doses similaires. D'après les critères utilisés pour le choix des analogues appropriés, il est jugé pertinent d'utiliser les informations sur le BBP pour caractériser le profil toxicologique du B84P quant à ses effets sur la reproduction et le développement, puisque cet analogue semble être le plus puissant des trois. La Commission européenne a classé le BBP dans la catégorie 1B - toxique pour la reproduction (CE, n° 1272/2008).

L'utilisation du BBP comme analogue pour ce qui est du stade adulte indique que les adultes semblent moins sensibles que les animaux plus jeunes, bien qu'aucune conclusion claire ne puisse être tirée avec certitude. Quant à savoir si le fœtus de souris est plus ou moins sensible que celui du rat, il est impossible de tirer une conclusion, car aucune étude in vivo examinant les paramètres utilisés pour évaluer le SPR chez la souris avec les trois analogues n'a été répertoriée pour ce stade de vie. Cependant, certains résultats laissent croire que le MBzP serait plus toxique pour les souris gravides et leurs petits que pour le rat à des doses similaires. Aucune étude visant à évaluer la toxicité du B84P pour la reproduction ou le développement par toute autre voie d'exposition n'a été recensée. Consulter le tableau 9-41 pour voir un résumé des effets critiques du BBP qui seront utilisés pour la caractérisation des risques associés au B84P.

À la lumière des données extrapolées à partir des études utilisant le MBzP, le DIBP et le BBP, des effets sur le développement ont été observés chez les rates à des doses égales ou supérieures à celles ayant entraîné des effets chez les petits mâles, d'après l'altération de la croissance, la létalité, l'altération du poids des organes reproducteurs, le retard de la puberté et la tératogénicité (variations et malformations squelettiques et/ou viscérales) après une exposition pendant la gestation ainsi que l'issue de la gestation, l'altération du poids des organes reproducteurs, les taux d'hormones

(progestérone et prolactine) et l'examen visuel et histopathologique des organes reproducteurs à l'âge adulte.

Tableau 9-41. Résumé des doses à effets critiques sur la reproduction ou le développement après une exposition par voie orale au B84P en utilisant le DIBP, le MBzP et le BBP comme analogues les plus proches

Stade de vie	Espèce	Effets	DMENO (mg/kg p.c./jour)	DSENO (mg/kg p.c./jour)	Référence
In utero	**Rat (BBP)**	↓ du poids corporel (mâles et femelles F1/F2) et ↓ de la DAG à la naissance chez les mâles F2[a]; ↓ testostérone testiculaire	100	20	Aso *et al.*, 2005; Nagao et la, 2000; Furr *et al.*, 2014)
In utero	**Rat (DIBP)**	↓ DAG, ↓ RM, effets sur la fertilité et autres effets du RPS à la dose suivante la plus élevée (500 mg/kg p.c./jour)	250	125	Saillenfait *et al.*, 2008
In utero	**Rat (MBzP)**	↓ DAG et ↑ cryptorchidie	250	167*	Ema *et al.*, 2003)
Prépubère ou pubère	**Rat (MBzP)**	↓ nombre et mobilité des spermatozoïdes	250 (DMEO)	S.O.	Kwack *et al.*, 2009
Prépubère ou pubère	**Rat (BBP)**	↓ nombre et mobilité des spermatozoïdes	500 (DMEO)	S.O.	
Prépubère ou pubère	**Rat (DIBP)**	↑ apoptose des cellules spermatogènes, désorganisation des filaments de vimentine dans les cellules de Sertoli, et ↓ du poids des organes reproducteurs	500	300	Zhu *et al.*, 2010
Adulte	**Rats (BBP)**	↓ du poids absolu des épididymes, hyperplasie des cellules de Leydig dans les testicules et ↓ des spermatozoïdes dans la lumière des épididymes	400	200	Aso *et al.*, 2005

Stade de vie	Espèce	Effets	DMENO (mg/kg p.c./jour)	DSENO (mg/kg p.c./jour)	Référence
Adulte	**Rat (BBP)**	atrophie testiculaire importante	480	160	Lake *et al.*, 1978

[a] Une hausse statistiquement significative de la DAG chez la génération F1 et une baisse du poids des petites femelles de la génération F2 au JPN0 ont également été signalées à une dose de 100 mg/kg p.c./jour.

La source d'exposition possible au B84P dans la population générale devrait être l'ingestion de poussière par voie orale.Toutefois, les doses issues de la poussière ont été calculées à l'aide des concentrations de B79P dans la poussière, car aucune norme de laboratoire n'existe pour le B84P. L'estimation de l'exposition par cette source demeure donc incertaine. De plus, étant donné que le B84P est un produit chimique à volume moyen (> 100 000 kg déclarés en vertu de l'article 71) et est utilisé dans des applications textiles dans d'autres pays, l'exposition par voie cutanée causée par la manipulation d'articles en plastique a été évaluée pour les nourrissons (0 à 18 mois) et les adultes (20 ans et plus). Les estimations de l'exposition et les marges d'exposition respectives sont présentées au tableau 9-42.

Les comparaisons des estimations de la limite supérieure après une exposition par voie cutanée au B84P par suite du contact avec des articles en plastique (textiles, tissu d'ameublement, etc.) dans tous les groupes, avec les doses à effets critiques appropriées, se traduisent par des ME allant de 2 352 à 6 991, marges qui sont considérées comme adéquates pour tenir compte des incertitudes dans les bases de données concernant l'exposition au B84P et les effets sur la santé de ce phtalate. Les comparaisons des estimations de la limite supérieure après une exposition par voie orale au B84P attribuable à l'ingestion de poussière chez les enfants de 0 à 6 mois se traduisent par des ME de plus de 1 million, qui sont aussi considérées comme adéquates pour tenir compte des incertitudes dans les bases de données concernant l'exposition au B84P et les effets sur la santé de ce phtalate. En outre, ces marges d'exposition confèrent une protection contre les effets toxiques potentiels des phtalates sur la reproduction, non seulement chez les hommes à des stades de vie plus avancés, mais aussi chez les femmes, en plus des effets sur d'autres systèmes du corps (toxicité systémique).

La limite supérieure des doses, les sources et les marges d'exposition respectives dans les groupes d'âge pertinents (lorsque les points de départ liés au mode d'action anti-androgène sont utilisés) sont présentées au tableau 9-42.

Tableau 9-42. Résumé des marges d'exposition au B84P pour les sous-populations pertinentes le plus fortement exposées

Groupe d'âge et scénario d'exposition	Estimation de la tendance centrale (limite supérieure) de l'exposition (µg/kg/jour)	DSENO par voie orale et critères ayant servi à l'établir (mg/kg p.c./jour)	Marge d'exposition (ME)[d]
Nourrissons (0 à 18 mois) : exposition à des articles en plastique, voie cutanée	2,7[c] (21,6)	DSENO (BBP) = 151[b] Modifications histopathologiques du pancréas, altérations pathologiques macroscopiques du foie et ↑ significative du poids relatif des reins chez les rats mâles à la prochaine dose la plus élevée de 381 mg/kg p.c./jour (subchronique)	55 926 (6 991)
Nourrissons de 0 à 6 mois : ingestion de poussière, voie orale	0,0063 (0,047)	DSENO (BBP) = 151[b] Modifications histopathologiques du pancréas, altérations pathologiques macroscopiques du foie et ↑ significative du poids relatif des reins chez les rats mâles à la prochaine dose la plus élevée de 381 mg/kg p.c./jour (subchronique)	Plus de 1 million
Adultes (20 ans et +) : exposition à des articles en plastique, voie cutanée	2,7[c] (8,5)	DSENO (BBP) = 20 ↓ du poids corporel des petits (mâles et femelles) et ↓ de la DAG à la naissance chez les mâles F2 à la prochaine dose la plus élevée de 100 mg/kg p.c./jour; ↓ de la testostérone fœtale	7 407 (2 352)

[a] Pour ces groupes d'âge, les marges d'exposition ont été calculées pour les hommes et les femmes non enceintes, et pour les femmes enceintes.
b DSENO (BBP, stade prépubère) = 300 (les pathologies testiculaires à 500 mg/kg p.c./jour [7j] se sont manifestées à des doses plus élevées que les effets systémiques.)
c Limite inférieure d'exposition estimée, ajustée pour tenir compte de l'absorption cutanée (10 %).
d Marge d'exposition (ME) : tendance centrale et (limite supérieure).

D'après les données disponibles concernant le DIBP, le BBP et le MBzP, le B84P aurait des effets sur l'appareil reproducteur masculin en développement, effets indicateurs du SPR, et pourrait avoir le même mode d'action que d'autres phtalates du même groupe. Bien que les ME soient jugées adéquates individuellement, elles ne tiennent pas compte du risque que pourrait poser l'exposition simultanée au B84P et à d'autres phtalates ayant un mode d'action semblable.

9.3.6 DIHepP

D'après les preuves tirées des informations disponibles, les effets critiques associés à l'exposition au DIHepP sont des effets sur le développement de l'appareil reproducteur masculin après une exposition in utero et des effets sur les reins après une exposition à l'âge adulte. Les effets nocifs dans les paramètres utilisés pour mesurer le SPR après une exposition in utero au DIHepP comprennent une production réduite de testostérone testiculaire, une diminution de la DAG, une rétention des mamelons, une séparation du prépuce retardée, des pathologies testiculaires et des effets possibles sur la fertilité dus à des anomalies des spermatozoïdes.

Selon l'information disponible à ce jour, il semble que le stade fœtal chez le rat mâle est le stade le plus sensible aux effets de l'exposition au DIHepP sur le développement, mais il faut souligner qu'il n'existe pas d'étude portant sur les effets de cette substance chez les mâles prépubères ou pubères. Quant à savoir si le fœtus de souris est plus ou moins sensible que celui du rat, il est impossible de tirer une conclusion, car aucune étude examinant les paramètres utilisés pour évaluer le SPR chez la souris après une exposition au DIHepP n'a été répertoriée. De plus, aucune étude visant à évaluer la toxicité du DIHepP pour la reproduction ou le développement par toute autre voie d'exposition n'a été recensée. Consulter le tableau 9-43 pour voir un résumé des effets critiques du DIHepP qui seront utilisés pour la caractérisation des risques.

D'après les quelques données issues des études sur le DIHepP, les effets sur le développement chez les rates ont été observés à des doses plus fortes que celles associées à des effets chez les petits mâles, et ces effets étaient les suivants : altération de la croissance, déficit fonctionnel, létalité et tératogénicité après une exposition pendant la gestation, et altération du rendement de la reproduction et de l'issue de la gestation à l'âge adulte.

Tableau 9-43. Résumé des doses à effets critiques sur la reproduction ou le développement après une exposition par voie orale au DIHepP

Stade de vie	Espèce	Effets	DMENO (mg/kg p.c./jour)	DSENO (mg/kg p.c./jour)	Référence
In utero	Rat	↓ significative de la DAG chez les petits mâles F2	309–750	64–168	McKee *et al.*, 2006
(Pré) pubère	Rat	↓ significative de la DAG; séparation du prépuce retardée, rétention des mamelons, hypospadias et cryptorchidie chez les petits rats F1	419–764	227–416	McKee *et al.*, 2006
Adulte	Rat			404–623	McKee *et al.*, 2006

Aucune étude de cancérogénicité concernant le DIHepP n'a été recensée. Cependant, d'après les résultats de l'étude multigénérationnelle, le potentiel carcinogène du DIHepP est probablement limité. Des effets indicateurs d'une prolifération des peroxysomes ont été observés au cours d'une étude à doses répétées menée chez le rat et la souris. Ce phénomène pourrait expliquer la fréquence accrue des tumeurs hépatocellulaires. Toutefois, cet effet a surtout été observé à fortes doses. Les mécanismes de la cancérogénicité pour le foie chez les rongeurs présentant des proliférateurs de peroxysomes n'ont pas été totalement élucidés. Par conséquent, la cancérogénicité du DIHepP chez l'humain demeure incertaine, mais ne peut être exclue.

D'après les quelques données disponibles sur la génotoxicité du DIHepP, il est peu probable que cette substance soit génotoxique.

La plus faible DMENO pour ce qui est de l'exposition subchronique ou chronique par voie orale était de 222 à 716 mg/kg p.c./jour (DSENO de 50 à 162 mg/kg p.c./jour) et de 227 à 750 mg/kg p.c./jour (DSENO de 50 à 168 mg/kg p.c./jour), respectivement, d'après les effets observés sur le foie et les reins dans l'étude sur deux générations (McKee *et al.*, 2006).

La source d'exposition possible au DIHepP dans la population générale devrait être l'ingestion de poussière par voie orale. Le DIHepP est utilisé dans les adhésifs et les produits d'étanchéité; cependant, aucun produit de consommation pouvant entraîner une exposition chronique ou subchronique directe n'a été identifié.

Les comparaisons des estimations de la limite supérieure après une exposition par voie orale au DIHepP par suite de l'ingestion de poussière chez les enfants de 0 à 6 mois et les adolescents de 12 à 19 ans, avec les doses à effets critiques appropriées, se traduisent par des marges d'exposition allant de 45 455 à plus de 1 million, marges qui sont considérées comme adéquates pour tenir compte des incertitudes dans les bases

de données concernant l'exposition au DIHepP en tant que substance individuelle et les effets sur la santé de ce phtalate. En outre, ces marges d'exposition confèrent une protection contre les effets toxiques potentiels des phtalates sur la reproduction, non seulement chez les hommes à des stades de vie plus avancés, mais aussi chez les femmes, en plus des effets observés sur d'autres systèmes du corps (toxicité systémique).

La limite supérieure des doses, les sources et les marges d'exposition respectives dans les groupes d'âge pertinents (lorsque les points de départ liés au mode d'action anti-androgène sont utilisés) sont présentées au tableau 9-44.

Tableau 9-44. Résumé des marges d'exposition au DIHepP pour les sous-populations pertinentes le plus fortement exposées

Groupe d'âge et scénario d'exposition	Estimation de la tendance centrale (limite supérieure) de l'exposition (µg/kg/jour)	DSENO par voie orale et critères ayant servi à l'établir (mg/kg p.c./jour)	Marge d'exposition (ME)[b]
Enfants de 0 à 6 mois : ingestion de poussière, voie orale	0,096 (1,1)	DSENO = 50–162 ↑ du poids du foie et des reins et anomalies histopathologiques à 222–716 mg/kg p.c./jour	147 273 (45 455)
Adolescents de 12 à 19[a] ans : ingestion de poussière, voie orale	0,0011 (0,013)	DSENO = 50–168 ↓ significative de la DAG et du poids corporel chez les petits rats mâles F2 après une exposition in utero au DIHepP à la dose immédiatement supérieure évaluée chez le rat (309–750 mg/kg p.c./jour), et effets sur le foie et les reins à la dose immédiatement supérieure (227–750 mg/kg p.c./jour) chez les rats F1	Plus de 1 million

[a] Pour ce groupe d'âge, les marges d'exposition ont été calculées pour les hommes et les femmes non enceintes, et pour les femmes enceintes.
[b] Marge d'exposition : tendance centrale et (limite supérieure).

D'après les données disponibles, le DIHepP aurait des effets sur l'appareil reproducteur masculin en développement, effets indicateurs du SPR, et pourrait avoir le même mode d'action que d'autres phtalates du même groupe. Bien que les ME soient jugées adéquates individuellement, elles ne tiennent pas compte du risque que pourrait poser l'exposition simultanée au DIHepP et à d'autres phtalates ayant un mode d'action semblable.

9.3.7 B79P

D'après les preuves tirées des informations disponibles, la cancérogénicité est un effet critique de l'exposition par voie orale au B79P.

Le B79P et son analogue, le MBzP, n'ont pas été classés dans une catégorie de cancérogénicité par d'autres organismes internationaux, et aucune étude de toxicité chronique ou de cancérogénicité n'a été répertoriée concernant ces deux phtalates. L'OEHHA a récemment analysé les données concernant la cancérogénicité possible du DINP, analogue du B79P, et a conclu que ces données, recueillies à l'aide d'épreuves scientifiquement valides et de principes généralement reconnus, démontraient clairement que le DINP causait le cancer et qu'il devrait figurer dans la liste des substances cancérogènes établie conformément à la proposition 65 (OEHHA, 2013b). Par conséquent, le DINP a été ajouté à cette liste à la fin de 2013 (OEHHA, 2013c). Le DINP n'a pas été classé dans une catégorie de cancérogénicité par d'autres organismes internationaux

Plusieurs études de cancérogénicité du DINP ont été menées chez le rat et la souris. Des augmentations statistiquement significatives de nombreux types de tumeurs ont été observées chez les animaux exposés à de fortes doses de ce phtalate, notamment une augmentation des tumeurs hépatocellulaires chez le rat et la souris, une augmentation des leucémies à cellules mononucléées de la rate chez les rats Fischer et une augmentation des carcinomes des cellules tubulaires rénales chez le rat. Dans l'ensemble, les mécanismes de la cancérogénicité du DINP chez les rongeurs n'ont pas été totalement élucidés, et la pertinence de la formation de tumeurs après une exposition chronique au DINP chez l'humain demeure inconnue ou discutable. Néanmoins, on ne peut écarter la possibilité que le DINP (et par conséquent le B79P) soit cancérogène.

Les renseignements disponibles sur la génotoxicité du B79P et du DINP indiquent que le B79P n'est probablement pas génotoxique.

Pour ce qui est des effets autres que le cancer, la plus faible DMENO par voie orale était de 152 à 184 mg/kg p.c./jour (DSENO de 15 à 18 mg/kg p.c./jour) d'après les effets sur le foie chez les rats mâles et les rats femelles exposés au DINP (Lington *et al.*, 1997).

D'après un examen des effets sur la santé du DINP, un analogue du B79P, ce dernier est également associé à des effets sur le développement de l'appareil reproducteur mâle après une exposition in utero, mais à des doses plus élevées que celles auxquelles le B79P est réputé avoir des effets sur le foie et les reins. La section 9.2.2.1 de l'évaluation du DINP (Environnement Canada et Santé Canada, 2015b) présente un examen des effets possibles du DINP sur la reproduction ou le développement à tous les stades de vie. Parmi les effets du B79P sur le développement qui ont été signalés, on retrouve une diminution de la DAG, la rétention des mamelons et des malformations

de l'appareil reproducteur (cryptorchidie et épispadias). Les études menées sur les analogues du B79P font également état d'effets sur la reproduction aux stades plus avancés de la vie, notamment une diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes ainsi qu'une diminution du poids des organes reproducteurs à l'âge adulte.

La source d'exposition possible au B79P dans la population générale devrait être l'ingestion de poussière par voie orale. De plus, étant donné que le B79P est un produit chimique à volume moyen (> 100 000 kg déclarés en vertu de l'article 71) et est utilisé dans des applications textiles dans d'autres pays, l'exposition par voie cutanée causée par la manipulation d'articles en plastique a été évaluée pour les nourrissons (0 à 18 mois) et les adultes (20 ans et plus). Les estimations de l'exposition et les marges d'exposition respectives sont présentées au tableau 8-49.

Les comparaisons des estimations de la limite supérieure après une exposition cutanée au B79P par suite du contact avec des articles en plastique (textiles, tissus d'ameublement, etc.) chez les nourrissons âgés de 0 à 18 mois, avec une DSENO de 15 à 18 mg/kg p.c./jour pour le DINP reposant sur les effets sur le foie chez les rats mâles et femelles (Lington *et al.*, 1997), se traduisent par une ME de 694. Les comparaisons des estimations de la limite supérieure pour l'exposition par voie orale au B79P attribuable à l'ingestion de poussière chez les enfants de 0 à 6 mois et les adolescents de 12 à 19 ans, avec le même critère, se traduisent par des ME allant de 319 149 à plus de 1 million. Dans les deux cas, ces marges d'exposition sont considérées comme adéquates pour tenir compte des incertitudes dans les bases de données concernant l'exposition au B79P et les effets sur la santé de ce phtalate. Voir le tableau 9-45 ci-dessous.

Tableau 9-45. Résumé des marges d'exposition au B79P pour les sous-populations pertinentes le plus fortement exposées

Groupe d'âge et scénario d'exposition	Estimation de la tendance centrale (limite supérieure) de l'exposition (µg/kg/jour)	Marge d'exposition (ME)[b] d'après une DSENO par voie orale de 15 mg/kg p.c./jour tirée de Lington *et al.* (1997)
Nourrissons (0 à 18 mois) : exposition à des articles en plastique, voie cutanée	2,7[a] (21,6)	5 556 (694)
Adultes (20 ans et +) : contact avec des articles en plastique, voie cutanée	2,7[a] (8,5)	5 556 (1765)
Enfants de 0 à 6 mois : ingestion de poussière, voie orale	0,0063 (0,047)	Plus de 1 million (319 149)

Groupe d'âge et scénario d'exposition	Estimation de la tendance centrale (limite supérieure) de l'exposition (µg/kg/jour)	Marge d'exposition (ME)[b] d'après une DSENO par voie orale de 15 mg/kg p.c./jour tirée de Lington *et al.* (1997)
Adolescents de 12 à 19[a] ans : ingestion de poussière, voie orale	< 0,001	Plus de 1 million

[a] Estimation de la limite inférieure d'exposition.
[b] Marge d'exposition : tendance centrale et (limite supérieure).

D'après les données disponibles, le B79P aurait des effets sur l'appareil reproducteur masculin en développement, effets indicateurs du SPR, et pourrait avoir le même mode d'action que d'autres phtalates du même groupe. Bien que les ME soient jugées adéquates individuellement, elles ne tiennent pas compte du risque que pourrait poser l'exposition simultanée au B79P et à d'autres phtalates ayant un mode d'action semblable.

9.3.8 CHIBP, BCHP et BIOP

Un examen de la toxicité potentielle du CHIBP, du BCHP et du BIOP pour le développement et la reproduction en utilisant les analogues appropriés pour la lecture croisée a révélé que ces phtalates à chaîne moyenne peuvent avoir d'importants effets sur les mâles en développement, ainsi que des effets systémiques (foie, rein).

Les données disponibles permettent de conclure que le CHIBP, le BCHP et le BIOP répondent aux critères d'inclusion dans l'évaluation du risque potentiel cumulé des phtalates sur le développement de l'appareil reproducteur mâle d'après les données probantes relatives aux effets de leurs analogues; toutefois, comme il n'y a pas d'exposition à ces substances actuellement, elles ne seront pas incluses dans la caractérisation des risques dans un contexte cumulatif.

Les résultats d'une enquête auprès de l'industrie menée en vertu de l'article 71 en 2012 laissent croire que les quantités de CHIBP, de BCHP et de BIOP actuellement utilisées ne dépassent pas le seuil de déclaration fixé, et le risque d'exposition de la population générale canadienne à ces substances est jugé négligeable. Par conséquent, ces substances ne devraient pas présenter de risque pour la santé humaine.

9.4 Incertitudes dans l'évaluation des risques pour la santé humaine

Les données empiriques relatives aux effets des phtalates à chaîne moyenne sur la santé varient de robustes à très limitées, ce qui crée des incertitudes lors de l'évaluation des risques pour l'humain. Une de ces incertitudes découle de l'utilisation d'analogues pour caractériser les effets sur la santé humaine de phtalates concernant lesquels on ne dispose d'aucune donnée toxicologique ou que de données limitées. Ce manque de

données toxicologiques concerne le DMCHP, le CHIBP, le BCHP, le DBzP, le B84P, le BIOP et le B79P.

Il n'existe aucune étude, toutes voies d'administration confondues, sur la neurotoxicité de ces phtalates pour le développement. En outre, il n'existe aucune étude sur deux générations concernant le DIBP, le DMCHP, le CHIBP, le BCHP, le DBzP, le B84P, le BIOP et le B79P. La majorité des données sur la toxicité de ces phtalates à chaîne moyenne pour la reproduction et le développement portent en général uniquement sur les animaux mâles d'une seule espèce (rat). Une incertitude liée non seulement à l'éventuelle importance biologique des effets observés, mais également à la sensibilité aux effets après l'exposition à ce groupe de substances subsiste chez l'homme et la femme.

Il n'existe également aucun ou que très peu de renseignements sur les effets de l'exposition à des doses répétées par inhalation ou par voie cutanée pour la plupart des phtalates de ce groupe.

Vu le manque d'études de longue durée sur certains phtalates à chaîne moyenne (DIBP, DMCHP, CHIBP, BCHP, DBzP, DIHepP, B84P, BIOP et B79P), une incertitude subsiste quant à leur cancérogénicité. Cependant, des données provenant d'études sur la cancérogénicité des analogues du B84P et du B79P (le BBP et le DINP, respectivement) permettent d'évaluer la cancérogénicité de ces substances.

Les mécanismes par lesquels le BBP et le DINP induisent des tumeurs ne sont pas bien connus. Des mécanismes ont été proposés pour certains types de tumeurs, mais le mode d'induction des tumeurs n'a pas encore été entièrement élucidé.

Parmi les études existantes portant sur la caractérisation des risques associés aux phtalates à chaîne moyenne, on retrouve aussi bien des études de grande qualité conformes aux lignes directrices de l'OCDE que des études comportant peu de renseignements. Cette incertitude a été éliminée grâce à la sélection de marges d'expositions cibles prudentes, le cas échéant.

Bien qu'une approche rigoureuse ait été utilisée pour évaluer les données épidémiologiques disponibles sur l'humain, une incertitude subsiste quant à la pertinence de ces études en ce qui concerne le danger potentiel que représentent certains phtalates pour l'humain. Des études épidémiologiques approfondies mettant en évidence une association robuste et constante entre un facteur d'exposition et un résultat pourraient permettre d'établir clairement un lien de causalité. Cependant, la mesure du niveau d'exposition ainsi que la mesure des résultats aux cours des études d'observation sur diverses populations posent des difficultés et comportent intrinsèquement des biais et des facteurs de confusion (Lucas et McMichael, 2005). La plupart des études épidémiologiques examinées étaient des études transversales dont les données ne permettaient pas de déterminer si l'exposition précédait le résultat. En outre, plusieurs résultats associés à l'exposition aux phtalates qui sont signalés dans les études épidémiologiques sur des populations humaines ont une longue période de

latence (notamment le cancer, le diabète, l'obésité, les maladies cardiovasculaires) et des étiologies multifactorielles (la situation géographique, le statut socioéconomique, l'alimentation, les facteurs associés au mode de vie, la prédisposition génétique, les facteurs de stress non chimiques) et sont de nature chronique, tandis que les phtalates n'ont qu'une courte demi-vie biologique, et leur mesure ne donne donc qu'un aperçu d'une exposition récente. De plus, les données de biosurveillance montrent que certains phtalates sont omniprésents et ne peuvent donc pas être considérés comme présents ou absents, l'exposition étant alors plutôt une variable continue souvent de portée limitée.

Bien qu'il ait été avancé que, même en l'absence de méthodes uniformes, une forte association devrait conduire à des conclusions concordantes (La Kind *et al.*, 2012), la reproductibilité de la plupart des études épidémiologiques sur les phtalates demeure médiocre. Le fait que les humains soient simultanément exposés à plusieurs phtalates provenant de sources multiples par diverses voies d'exposition, ainsi qu'à d'autres agents environnementaux susceptibles d'avoir des effets similaires, notamment le bisphénol A, certains métaux ainsi que des composés organochlorés, comme les BPC, les dioxines et divers pesticides organiques persistants, ne fait qu'accentuer le manque de clarté. En 2014, l'organisme américain Chronic Hazard Advisory Panel (CHAP) a conclu dans son rapport final sur les phtalates que bien qu'il existe de plus en plus d'études signalant une association entre l'exposition aux phtalates et la santé humaine, et que bon nombre des effets sur la santé signalés sont compatibles avec le syndrome de dysgénésie testiculaire chez l'homme, ces études présentent des limites reconnues similaires à celles décrites plus haut. Ces études n'ont donc pas été utilisées pour la caractérisation des risques (US CPSC CHAP, 2014). Dans une autre revue systématique récente, les chercheurs ont aussi conclu que les preuves épidémiologiques d'une association entre les phtalates et les effets sur la reproduction et le développement étaient dans la plupart des cas minimes ou faibles (Kay *et al.*, 2014).

Il n'existe aucune donnée de surveillance du BCHP, du CHIBP et du BIOP dans l'environnement et les aliments au Canada ou dans d'autres pays. Les renseignements transmis à Environnement Canada ainsi que les profils d'utilisation connus à l'échelle internationale laissent penser que la population générale ne devrait pas être exposée à ces substances.

En raison du peu de données disponibles sur la présence de ces phtalates dans l'air, l'eau potable et le sol il n'est pas possible d'estimer de façon précise les doses de phtalates provenant de l'environnement. On estime, avec un degré de confiance modéré à élevé, que les estimations des doses provenant de la poussière domestique sont représentatives de l'exposition potentielle de la population canadienne, étant donné que les estimations de l'exposition sont fondées sur une étude canadienne de surveillance de la poussière domestique. Cependant, la surveillance du B84P dans la poussière n'a pu être effectuée, car il n'existait aucune norme pour cette substance. En outre, malgré la présence de pics du BIOP et du DBzP dans les chromatogrammes d'analyse de poussière, le BIOP a été présumé ne pas être présent dans la poussière,

car le volume de production de ce phtalate au Canada est estimé à zéro kilogramme. Par conséquent, une incertitude subsiste quant à la mesure de l'exposition à ces deux substances par la poussière. Cependant, malgré ces incertitudes collectives, les hypothèses émises dans le cadre de l'estimation de l'exposition sont jugées suffisamment prudentes pour en tenir compte (utilisation d'unités de mesure plus élevées pour l'estimation des concentrations).

En ce qui concerne la présence de phtalates dans les aliments, une incertitude est présente dans la littérature quant à la présentation des limites de détection et de quantification, une partie des publications présentant la limite de détection de l'instrument plutôt que d'incorporer le niveau de fond des phtalates.

La mesure de l'exposition au DIBP et au DHCP par voie alimentaire a été effectuée à l'aide de données provenant d'enquêtes réalisées aux États-Unis et au Royaume-Uni. Une incertitude demeure donc, puisque les doses dans la population canadienne sont extrapolées d'après ces données. Il subsiste une incertitude concernant l'exposition potentielle au DBzP par voie alimentaire, puisque cette substance figure dans les bases de données internationales, ce qui indique qu'une exposition par voie alimentaire est possible. Cependant, aucune donnée de surveillance au sujet de sa présence dans les aliments n'a été recensée.

Il existe également une incertitude en ce qui concerne les expositions au DIBP estimées d'après la présence de son métabolite monoester (MIBP) dans le lait maternel. Cette incertitude est liée à la mesure de l'exposition (conversion de l'exposition au métabolite en exposition au phtalate d'origine) et à l'évaluation des marges d'exposition d'après les doses attribuables à l'exposition au métabolite (nourrissons qui ingèrent du lait maternel contenant du DIBP) et d'après les études toxicologiques évaluant les effets de l'exposition au phtalate d'origine.

En ce qui concerne le DIBP, le B84P et le B79P, une incertitude existe quant à l'estimation de l'exposition par voie cutanée à la suite d'un contact avec des objets manufacturés contenant ces phtalates en raison du manque de renseignements propres à chaque substance concernant la présence de phtalates dans ces objets et leur migration hors des objets au fil du temps. Par conséquent, il est difficile de déterminer la quantité de phtalates pouvant être transférée sur la peau par suite d'un contact avec ces objets. Il existe également une incertitude liée aux paramètres utilisés (p. ex. l'absorption par voie cutanée et le taux de migration) pour estimer l'exposition par contact avec des objets manufacturés. Cependant, les hypothèses sont jugées suffisamment prudentes.

Une autre source d'incertitude réside dans le fait que plusieurs hypothèses ont été émises pour estimer les doses en utilisant des données de biosurveillance, notamment, l'hypothèse selon laquelle les échantillons ponctuels d'urine sont représentatifs des concentrations quotidiennes à l'état d'équilibre et les hypothèses concernant l'utilisation de concentrations urinaires corrigées en fonction du taux de créatinine. Cependant, les hypothèses utilisées pour estimer les doses sont jugées adéquates et prudentes. En

outre, la base de données de biosurveillance du DIBP est jugée très fiable, car elle renferme un grand nombre de données recueillies récemment au Canada auprès de personnes de nombreux groupes d'âge, y compris des sous-populations comme les femmes enceintes.

En raison de l'absence ou de la quantité limitée de données portant sur les effets sur la santé pour les différentes voies et durées d'exposition pertinentes, il a été nécessaire d'extrapoler d'une voie à une autre ou d'utiliser des doses à effet provenant d'études d'une durée plus ou moins longue par rapport aux scénarios d'exposition. Le caractère prudent des estimations de l'exposition se reflète dans l'application de valeurs d'absorption cutanée conservatrices.

Une incertitude est admise quant à la biodisponibilité orale potentielle des phtalates à chaîne moyenne, notamment en ce qui concerne l'estimation de la dose interne à laquelle des effets ont été observés après l'administration lors d'études sur des animaux. Des études ont démontré que l'absorption de ces phtalates est très variable (de 30 à 95 %) et dépend de la vitesse du métabolisme et de l'excrétion de l'organisme ainsi que des différentes voies d'exposition au moment de la mesure. En raison de ces limites, il est impossible d'effectuer des ajustements exacts pour la caractérisation des risques associés à chaque phtalate; cependant, les ME estimées sont jugées adéquates pour tenir compte de cette incertitude.

10. Références

[3M] 3M Corporation. Material Safety Data Sheet (MSDS). 2012a. 3M Scotchkote Urethane Elastomer 80BG 536. Accessible à l'adresse : http://multimedia.3m.com/mws/mediawebserver?mwsId=SSSSSuUn_zu8l00xMY_xmx29ov70k17zHvu9lxtD7SSSSSS--

[3M] 3M Corporation. Material Safety Data Sheet (MSDS). 2012b. 3M Scotchkote Urethane Metal Repair RG 501 (Part A). Accessible à l'adresse : http://multimedia.3m.com/mws/media/705959O/3m-scotchkote-urethane-metal-repair-rg-501-datasheet.pdf?fn=UrethaneMetalRepairRG501.pdf

[3M] 3M Corporation. Material Safety Data Sheet (MSDS). 2014. 3M™ Weatherban™ Acrylic Sealant 606-NF, White. Accessible à l'adresse : http://multimedia.3m.com/mws/mediawebserver?mwsId=SSSSSuUn_zu8l00x4xtx4xt9mv70k17zHvu9lxtD7SSSSSS--

[ACC] American Chemistry Council. 2001. High Production Volume (HPV) Chemical Challenge Program Test Plan for the Phthalate Esters Category. 10 décembre 2001. Rédigé par ExxonMobil Biomedical Sciences, Inc. pour le Phthalate Esters Panel HPV Testing Group du American Chemistry Council. Washington (DC): American Chemistry Council.

ACD/Percepta [Prediction Module]. c1997–2012. Toronto (Ont.): Advanced Chemistry Development. [Août 2014]. Accessible à l'adresse : www.acdlabs.com/products/percepta/

Adams WJ, Biddinger GR, Robillard KA, Gorsuch JW. 1995. A summary of the acute toxicity of 14 phthalate-esters to representative aquatic organisms. Environ Toxicol Chem 14(9):1569–74.

Adibi JJ, Whyatt RM, Hauser R, Bhat HK, Davis BJ, Calafat AM, Hoepner LA, Perera FP, Tang D, Williams PL. 2010. Transcriptional biomarkers of steroidogenesis and trophoblast differentiation in the placenta in relation to prenatal phthalate exposure. Environ Health Perspect 118(2):291–6.

Agarwal DK, Maronpot JC, Lamb IV, Kluwe WM. 1985b. Adverse effects of butyl benzyl phthalate on the reproductive and hematopoietic system of male rats. Toxicology 35:189–206 [cité dans NICNAS 2008].

Ahbab AM, Barlas N. 2013. Developmental effects of prenatal di-n-hexyl phthalate and dicyclohexyl phthalate exposure on reproductive tract of male rats: postnatal outcomes. Food Chem Toxicol 51(1):123–36.

[AIEPS] Artificial Intelligence Expert Predictive System. 2003-2007. Version 2.05. Ottawa (Ont.), Environnement Canada. Modèle élaboré par Stephen Niculescu. Disponible auprès de la Section de l'évaluation des substances chimiques nouvelles, Division de l'évaluation écologique, Environnement Canada.

Albert O, Jégou B. 2014. A critical assessment of the endocrine susceptibility of the human testis to phthalates from fetal life to adulthood. Hum Reprod Update 20(2):231–49.

Albro PW, Thomas R, Fishbein L. 1973a. Metabolism of diethylhexyl phthalate by rats. Isolation and characterization of the urinary metabolites. J Chromatogr 76(2):321–30. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4689606?dopt=Citation

Albro PW, Thomas RO. 1973b. Enzymatic hydrolysis of di-(2-ethylhexyl) phthalate by lipases. Biochim Biophys Acta 306(3):380–90. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4726865

Albro PW, Moore B. 1974. Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rat urine. J Chromatogr 94(0):209–18.

Albro PW, Hass JR, Peck CC, Odam DG, Corbett JT, Bailey FJ, Blatt HE, Barrett BB. 1981. Identification of the metabolites of di-(2-ethylhexyl) phthalate in urine from the African green monkey. Drug Metab Dispos 9(3):223–5.

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. 1986. Absorption, metabolism, and excretion of di(2-ethylhexyl) phthalate by rats and mice. Environ Health Perspect 65:293–8.

Albro PW, Lavenhar SR. 1989. Metabolism of di(2-ethylhexyl)phthalate. Drug Metab Rev 21(1):13–34.

Alin J, Hakkarainen M. 2011. Microwave heating causes rapid degradation of antioxidants in polypropylene packaging, leading to greatly increased specific migration to food simulants as shown by ESI-MS and GC-MS. J Agr Food Chem 59:5418–27.

Amir S, Hafidi M, Merlina G, Hamdi H, Jouraiphy A, El Gharour M, Revel JC. 2005. Fate of phthalic acid esters during composting of both lagooning and activated sludges. Process Biochem 40:2183–90.

Anderson WA, Castle L, Scotter MJ, Massey RC, Springall C. 2001. A biomarker approach to measuring human dietary exposure to certain phthalate diesters. Food Addit Contam 18(12):1068–74.

Anderson WA, Castle L, Hird S, Jeffery J, Scotter MJ. 2011. A twenty-volunteer study using deuterium labelling to determine the kinetics and fractional excretion of primary and secondary urinary metabolites of di-2-ethylhexylphthalate and di-iso-nonylphthalate. Food Chem Toxicol. Sep;49(9):2022–9.

Anliker R, Clarke EA, Moser P. 1981. Use of the partition coefficient as an indicator of bioaccumulation tendency of dyestuffs in fish. Chemosphere 10(3):263–74.

[AOPWIN] Atmospheric Oxidation Program for Windows [modèle d'estimation]. 2010. Version 1.92a. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accessible à l'adresse : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

Arbuckle TE, Davis K, Marro L, Fisher M, Legrand M, LeBlanc A, Gaudreau E, Foster WG, Choeurng V, Fraser WD, the MIREC Study Group. 2014. Phthalate and bisphenol A exposure among pregnant women in Canada – Results from the MIREC study. Environment International 68:55-65.

Arnot JA, Mackay D, Parkerton TF, Bonnell M. 2008a. Metabolic biotransformation rate constant database for organic chemicals in fish. D'après le tableau S-2 tiré des données supplémentaires de l'article « A database of fish biotransformation rates for organic chemical », publié dans Environ Toxicol Chem 7(11):2263–70.

Arnot JA, Mackay D, Bonnell M. 2008b. Estimating metabolic biotransformation rates in fish from laboratory data. Environ Toxicol Chem 27(2):341-51.

Arnot JA, Gobas FAPC. 2003. A Generic QSAR for assessing the bioaccumulation potential of organic chemicals in aquatic food webs. QSAR Comb Sci 22:337–45.

Ash M, Ash I. 2003. Paint and Coating Raw Materials – Electronic Handbook, deuxième édition. Endicott (NY) : Synapse Information Resources, Inc.

Ash M, Ash I. 2004. Handbook of Green Chemicals – deuxième édition. Endicott (NY) : Synapse Information Resources, Inc. p. 597.

Aso S, Ehara H, Miyata K, Hosyuyama S, Shiraishi K, Umano T, Minobe Y. 2005. A two-generation reproductive toxicity study of butyl benzyl phthalate in rats. J Toxicol Sci 30:39–58.

[ASTM] American Society for Testing and Materials. 1997. Standard Guide for Determination of the Bioaccumulation of Sediment-Associated Contaminants by Benthic Invertebrates. E 1688-97a. Philadelphie (Pennsylvanie).

[ASTM] American Society for Testing and Materials. 1998. Standard Guide for Conducting the Frog Embryo Teratogenesis Assay–Xenopus (FETAX). E 1439-98. Philadelphie.

ASTreat Model [sewage treatment plant removal model]. 2006. Version 1.0. Cincinnati (ÉtatsUnis) : Procter & Gamble Company. Disponible auprès de Procter & Gamble Company, P.O. Box 538707, Cincinnati, OH 45253-8707, États-Unis.

Babich 1998. The Risk of Chronic Toxicity Associated with Exposure to DINP in Children's Products. Risk Assessment Report of the US Consumer Product Safety Commission. Bethesda, MD, États-Unis. Accessible à l'adresse : http://www.researchgate.net/publication/252895732_The_Risk_of_Chronic_Toxicity_Associated_with_Exposure_to_Diisononyl_Phthalate_(DINP)_in_Children's_Products

Babich MA, Chen SB, Greene MA, Kiss CT, Porter WK, Smith TP, Wind ML, Zamula WW. 2004. Risk assessment of oral exposure to diisononyl phthalate from children's products. Regul Toxicol Pharmacol 40:151–67.

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. Toxicol In Vitro 27(6):1711–8.

Bamai YA, Shibata E, Saitoc I, Araki A, Kanazawa A, Morimoto K, Nakayama K, Tanaka M, Takigawa T, Yoshimura T, Chikara H, Saijo Y, Kishi R. 2014. Exposure to house dust phthalates in relation to asthma and allergies in both children and adults. Sci Total Environ 485-486: 153-163.

Barber ED, Teetsel NM, Kolberg KF, Guest D. 1992. A comparative study of the rates of in vitro percutaneous absorption of eight chemicals using rat and human skin. Fundam Appl Toxicol 19(4):493–7.

Barlow NJ, McIntyre BS, Foster PMD. 2004. Male reproductive tract lesions at 6, 12, and 18 months of age following in utero exposure to di(n-butyl) phthalate. Toxicol Pathol 32(1):79–90.

Barros HD, Zamith HPdS, Bazilio FS, Carvalho LJ, Abrantes S. 2011. Identification of fatty foods with contamination possibilities by plasticizers when stored in PVC film packaging. Cienc Tecnol Aliment Campinas 31:547–52.

Barrows ME, Petrocelli SR, Macek KJ, Carroll JJ. 1980. Bioconcentration and elimination of selected water pollutants by bluegill sunfish (Lepomis macrochirus) in Dynamics, exposure and hazard assessment of toxic chemicals. Haque R. editor. Ann Arbor (MI) : Ann Arbor Science. p. 379–92.

BASF. 1961. AG : Abt. Toxicologie. Rapport inédit IX/418. Dans : US CPSC 2010a.

BASF Corporation. 2011a. Commercial status of other phthalates. Commentaires adressés à la CPSC 1-25-2011. Accessible à l'adresse : http://www.cpsc.gov/PageFiles/125742/harmon.pdf

BASF Corporation. 2011b. Miscellaneous phthalates – status of use in N. America. Accessible à l'adresse : https://www.cpsc.gov/PageFiles/125744/harmon2.pdf

[BCFBAF] Bioaccumulation Program for Windows [modèle d'estimation]. 2010. Version 3.10. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accessible à l'adresse : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

[BDIPSN] Base de données d'ingrédients de produits de santé naturels [base de données en ligne]. 2010. Ottawa (Ont.), Santé Canada.

[BDIPSN] Base de données d'ingrédients de produits de santé naturels [base de données en ligne]. 2011. Version 2.1. Ottawa (Ont.), Santé Canada. Accessible à l'adresse : http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhpid-bdipsn/search-rechercheReq.do?url=&lang=fra

Bergh C, Aberg K, Svartengren M, Emenius G, Ostman C. 2011b. Organophosphate and phthalate esters in indoor air: a comparison between multi-storey buildings with high and low prevalence of sick building symptoms. J Environ Monit 13:2001–9.

Bergh C, Torgrip R, Emenius G, Ostman C. 2011a. Organophosphate and phthalate esters in air and settled dust – a multi-location indoor study. Indoor Air 21:67–76.

Beydon D, Payan JP, Grandclaude MC. 2010. Comparison of percutaneous absorption and metabolism of di-n-butylphthalate in various species. Toxicol In Vitro 24(1):71–8.

Bi X, Pan X, Yuan S, Wang Q. 2013. Plasticizer contamination in edible vegetable oil in a U.S. retail market. J Agric Food Chem 61:9502–9.

Biedermann-Brem S, Biedermann M, Pfenninger S, Bauer M, Altkofer W, Rieger K, Hauri U, Droz C, Grob K. 2008. Plasticizers in PVC toys and childcare products: What succeeds the phthalates? Market survey 2007. Chromatographia 68:227–34.

Bio/dynamics. 1986. A chronic toxicity carcinogenicity feeding study in rats with Santicizer 900. Project no 81-2572 (BD-81-244) performed by Bio/dynamics Inc. Rapport inédit. Dans : US CPSC 2010b.

[BIOWIN] Biodegradation Probability Program for Windows [modèle d'estimation]. 2010. Version 4.10. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accessible à l'adresse : http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

Blair JD, Ikonomou MG, Kelly BC, Surridge B, Gobas FAPC. 2009. Ultra-trace determination of phthalate ester metabolites in seawater, sediments, and biota from an urbanized marine inlet by LC/ESI-MS/MS. Sci. Technol. 43(16):6262–8.

Boberg J, Metzdorff S, Wortziger R, Axelstad M, Brokken L, Vinggaard AM, Dalgaard M, Nellemann C. 2008. Impact of diisobutyl phthalate and other PPAR agonists on steroidogenesis and plasma insulin and leptin levels in fetal rats. Toxicology 250(2–3):75–81.

Boethling RS, Alexander M. 1979. Effect of concentration of organic chemicals on their biodegradation by natural microbial communities. Appl Environ Microbiol 37(6):1211–6.

Borch J, Axelstad M, Vinggaard AM, Dalgaard M. 2006. Diisobutyl phthalate has comparable anti-androgenic effects to di-n-butyl phthalate in fetal rat testis. Toxicol Lett 163(3):183–90.

Bornehag CG, Carlstedt F, Jönsson BA, Lindh CH, Jensen TK, Bodin A, Jonsson C, Janson C, Swan SH. 2014. Prenatal Phthalate Exposures and Anogenital Distance in Swedish Boys. Environ Health Perspect. 123(1): 101-107.

Bornehag C, Lundgren B, Weschler CJ, Sigsgaard T, Hagerhed-Engman L, Sundell J. 2005. Phthalates in indoor dust and their association with building characteristics. Environ Health Persp:1399–404.

Bornmann G, Loeser A, Mikulicz K, Ritter K. 1956a. Über das verhalten des organismus bei einwirkung verschiedener weichmacher. Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung 103(6):413–24. In: BIBRA 1994, NICNAS 2008, US CPSC 2011.

Bowman CJ, Barlow NJ, Turner KJ, Wallace DG, Foster PM. 2003. Effects of in utero exposure to finasteride on androgen-dependent reproductive development in the male rat. Toxicol Sci. 74(2):393-406.

Bradlee CA, Thomas P. 2003. Aquatic toxicity of phthalate esters. Dans : Staples CA, editor. The Handbook of Environmental Chemistry: Phthalate Esters. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Volume 3. Part Q. p. 263–98.

Bradley EL, Burden RA, Bentayeb K, Driffield M, Harmer N, Mortimer DN, Speck DR, Ticha J, Castle L. 2013b. Exposure to phthalic acid, phthalate diesters and phthalate monoesters from food stuff: UK total diet study results. Food Addit Contam. Part A, 30(4):735–42.

Bradley EL, Burden RA, Leon I, Mortimer DN, Speck DR, Castle L. 2013a. Determination of phthalate diesters in foods. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess 30(4):722–34.

Bradley EL, Read WA, Castle L. 2007. Investigation into the migration potential of coating materials from cookware products. Food Addit Contam 24(3):326-35.

Braun JM, Kalkbrenner AE, Just AC, Yolton K, Calafat AM, Sjödin A, Hauser R, Webster GM, Chen A, Lanphear BP. 2014. Gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4- and 5-year-old children: the HOME study. Environ Health Perspect 122(5):513-20.

Bright DA, Healy N. 2003. Contaminant risks from biosolids land application: contemporary organic contaminant levels in digested sewage sludge from five treatment plants in Greater Vancouver, British Columbia. Envir Pollut 126:39–49.

Brown D, Croudace CP, Williams NJ, Shearing JM, Johnson PA. 1998. The effect of phthalate ester plasticizers tested as surfactant stabilised dispersions on the reproduction of the Daphnia magna. Chemosphere. 36(6):1367–79.

Brown D, Thompson RS, Stewart KM, Croudace CP, Gillings E. 1996. The effect of phthalate ester plasticisers on the emergence of the midge (Chironomus riparius) from treated sediments. Chemosphere 32(11):2177-87.

[BUA]. 1998. Diisobutylphthalate (DiBP). BUA report 201. GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance. S. Hirzel Verlag : Stuttgart, Allemagne. Dans : US CPSC 2010a.

Buccafusco RJ, Ells SJ, LeBlanc GA. 1981. Acute toxicity of priority pollutants to bluegill (Lepomis macrochirus). Bull Environ Contam Toxicol 26:446–52.

Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM, Schisterman EF, Maison J, Kannan K. 2014. Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. Fertil Steril. 101(5): 1359-1366.

Burkhard L. 2009. Estimation of biota sediment accumulation factors (BSAF) from paired observations of chemical concentrations in biota and sediment. Ecological Risk Assessment Support Center. Environmental Protection Agency, États-Unis. EPA/600/R-06/047

Buser MC, Murray HE, Scinicariello F. 2014. Age and sex differences in childhood and adulthood obesity association with phthalates: Analyses of NHANES 2007–2010. Int J Hyg Environ Health 217(6):687-94.

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, Earl Gray L, Samandar E, Preau JL, Herbert AR, Needham LL. 2006b. Mono-(3-carboxypropyl) phthalate, a metabolite of di-n-octyl phthalate. J Toxicol Environ Health A 69(3-4):215–27.

Calafat AM, Slakman AR, Silva MJ, Herbert AR, Needham LL. 2004. Automated solid phase extraction and quantitative analysis of human milk for 13 phthalate metabolites. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 805(1):49–56.

Call DJ, Markee TP, Geiger DL, Brooke LT, VandeVenter FA, Cox DA, Genisot KI, Robillard KA, Gorsuch JW, Parkerton TF, Reiley MC, Ankley GT, and Mount DR. 2001a. An assessment of the toxicity of phthalate esters to freshwater benthos. 1. Aqueous exposures. Environ Toxicol Chem 20(8):1798-804.

Call DJ, Cox DA, Geiger DL, Genisot KI, Markee TP, Brooke LT, Polkinghorne CN, VandeVenter FA, Gorusuch JW, Robillard KA, Parkerton TF, Reiley MC, Ankley GT, Mount DDR. 2001b. An assessment of the toxicity of phthalate esters to freshwater benthos. 2. Sediment Exposures. Environ Toxicol Chem 20(8):1805-15.

Callesen M, Bekö G, Weschler CJ, Langer S, Brive L, Clausen G, Toftum J, Sigsgaard T, Høst A, Jensen TK. 2014b. Phthalate metabolites in urine and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis in preschool children. International Journal of Hygiene and Environmental Health 217(6): 645-652.

Callesen M, Bekö G, Weschler CJ, Sigsgaard T, Jensen TK, Clausen G, Toftum J, Norberg LA, Høst A. 2014a. Associations between selected allergens, phthalates, nicotine, polycyclic aromatic hydrocarbons, and bedroom ventilation and clinically confirmed asthma, rhinoconjunctivitis, and atopic dermatitis in preschool children. Indoor Air. 24(2): 136-147.

Canada. 1999. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*. L.C., 1999, ch. 33. *Gazette du Canada*, Partie III, vol. 22, n° 3. Accessible à l'adresse : http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/lois/C-15.31/index.html

Canada. 2009. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*. Avis concernant certaines substances inanimées (chimiques) inscrites sur la Liste intérieure. *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 143, n° 40. Accessible à l'adresse : http://publications.gc.ca/gazette/archives/p1/2009/2009-10-03/pdf/g1-14340.pdf

Canada. Ministère de l'Environnement. 2013. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*. Avis concernant certaines substances de phtalates. *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 147, n° 28, p. 1801–21. Accessible à l'adresse : http://gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2013/2013-07-13/html/notice-avis-fra.html#archived

Cao X, Zhao W, Churchill R, Hilts C. 2014. Occurrence of di-(2-ethylhexyl) adipate and phthalate plasticizers in samples of meat, fish, and cheese and their packaging films. J Food Prot 77(4):610–20.

Cao X. 2008. Determination of phthalates and adipate in bottled water by headspace solid-phase microextraction and gas chromatography/mass spectrometry. J Chromatogr. Part A, 1178(1):231-8.

Cao XL. 2010. Phthalate esters in foods: Sources, occurrence and analytical methods. Comp Rev Food Sci Food Saf 9:21–43.

Carnevali O, Tosti L, Speciale C, Peng C, Zhu Y, Maradonna F. 2010. DEHP impairs zebrafish reproduction by affecting critical factors in oogenesis. PLOS ONE 5 (4):1–5.

Carr KH, Coyle GT, Kimerle RA. 1997. Bioconcentration of [14C] butyl benzyl phthalate in bluegill sunfish (Lepomis macrochirus). Environ Toxicol Chem 16(10):2200-3.

CATALOGIC [modèle informatique]. 2012. Version 5.11.15. Bourgas (BG) : Bourgas Prof. Assen Zlatarov University, Laboratory of Mathematical Chemistry. Accessible à l'adresse : www.oasis-lmc.org/?section=software&swid=1

[CCME] Conseil canadien des ministres de l'environnement. 1999. Recommandations canadiennes pour la protection des eaux : protection de la vie aquatique – Esters phtaliques (DEHP, DBP et DOP). Dans : Recommandations canadiennes pour la qualité de l'environnement, 1999, Conseil canadien des ministres de l'environnement, Winnipeg.

[CDC] Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics (NCHS). National Health and Nutrition Examination Survey Data 1999-2010. Hyattsville, MD : Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis [2013]. Accessible à l'adresse : http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes_products.htm

[CDC] Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics (NCHS). National Health and Nutrition Examination Survey Data 1999-2012. Hyattsville, MD : Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis [2014]. Accessible à l'adresse : http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes_products.htm

Chang BV, Yang CM, Cheng CH, Yuan SY. 2004. Biodegradation of phthalate esters by two bacteria strains. Chemosphere 55:533–8.

Chang BV, Liao GS, Yuan SY. 2005. Anaerobic degradation of diethyl phthalate, di-n-butyl phthalate, and di-(2ethylhexyl) phthalate from river sediment in Taiwan. Chemosphere 58:1601-7.

Chang BV, Lu YS, Yuan SY, Tsao TM, Wang MK. 2009. Biodegradation of phthalate esters in compost-amended soil. Chemosphere 74:873-7.

Chang LW, Hou ML, Tsai TH. 2013. Pharmacokinetics of Dibutyl Phthalate (DBP) in the Rat Determined by UPLC-MS/MS. Int J Mol Sci. 14:836-49.

Chang JW, Yan BR, Chang MH, Tseng SH, Kao YM, Chen JC, Lee CC. 2014. Cumulative risk assessment for plasticizer-contaminated food using the hazard index approach. Environ Pollut 189:77–84.

Chatterjee S, Dutta TK. 2008. Complete degradation of butyl benzyl phthalate by a defined bacterial consortium: Role of individual isolates in the assimilation pathway. Chemosphere 70:933-41.

Chatterjee S, Karlovsky P. 2010. Removal of the endocrine disrupter butyl benzyl phthalate from the environment. Appl Microbiol Biotechnol 87:61–73.

Cheminfo. 2013. Projet de détermination de la portée pour les informations relatives aux substances dans le cadre de la phase 2 du Plan de gestion des produits chimiques. Ébauche du rapport final sur les phtalates. Markham (Ont.) : Cheminfo Services Inc.

Chen CY. 2004. Biosynthesis of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) from red alga – Bangia atropurpurea. Water Res 38:1014–8.

Chen X, Xu S, Tan T, Lee ST, Cheng SH, Lee FWF, Xu SJL, Ho KC. 2014. Toxicity and estrogenic endocrine disrupting activity of phthalates and their mixtures. Int J Environ Res Publ Health 11:3156–68.

Cheung JKH, Lam RKW, Shi MY, Gu JD. 2007. Environmental fate of endocrine-disrupting dimethyl phthalate esters (DMPE) under sulfate-reducing condition. Sci Total Environ 381(1-3):126–33.

Choi J, Eom J, Kim J, Lee S, Kim Y. 2014. Association between some endocrine-disrupting chemicals and childhood obesity in biological samples of young girls: a cross-sectional study. Environ Toxicol Pharmacol. 38(1): 51-57.

[CHRIP] Chemical Risk Information Platform [Base de données en ligne]. c2008. Tokyo (Japon) : National Institute of Technology and Evaluation, Chemical Management Centre (CMC). Accessible à l'adresse : www.safe.nite.go.jp/english/db.html

Christiansen LB, Pedersen KL, Pedersen SN, Korsgaard B, Bjerregaard P. 2000. In vivo comparison of xenoestrogens using rainbow trout vitellogenin induction as a screening system. Environ Toxicol Chem 19(7):1867–74.

Christensen KLY, Makris SL, Lorber M. 2014a. Generation of hazard indices for cumulative exposure to phthalates for use in cumulative risk assessment. Regul Toxicol Pharm 69(3):380-389.

Christensen K, Sobus J, Phillips M, Blessinger T, Lorber M, Tan YM. 2014b. Changes in epidemiologic associations with different exposure metrics: a case study of phthalate exposure associations with body mass index and waist circumference. Environ Int. 73: 66-76.

[CIRC] Centre international de recherche sur le cancer. 1999. Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'Homme 73:115. Lyon, France. Accessible à l'adresse : http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol73/mono73.pdf

[CIRC] Centre international de recherche sur le cancer. 2012. Di(2-ethylhexyl) phthalate. Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'Homme. Volume 101 – Some Chemicals Present in Industrial and Consumer Products, Food and Drinking-water. Pp. 149-284. Accessible à l'adresse : http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol101/mono101-006.pdf.

Clewell R. 2011a. Pharmacokinetics and foetal testes effects after diisononyl phthalate administration in rat gestation. The Hamner Protocol #09016 Final Report, DINP Phase I study. The Hamner Institutes for Life Sciences, Research Triangle Park, NC 27709-2137. Dans : ECHA, 2012.

Clewell R. 2011b. A dose response study of the effects on male rat sexual development after administration of diisononyl phthalate to the pregnant and lactating dam. The Hamner Protocol #10003 Final Report, DINP Phase II study. The Hamner Institutes for Life Sciences, Research Triangle Park, NC 27709-2137. Dans : ECHA, 2012.

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. Toxicol In Vitro 24(1):327-34.

Clewell RA, Kremer JJ, Williams CC, Campbell JL, Sochaski MA, Andersen ME, Borghoff SJ. 2009. Kinetics of selected di-n-butyl phthalate metabolites and fetal testosterone following repeated and single administration in pregnant rats. Toxicology 255(1-2):80-90.

Clewell RA, Sochaski M, Edwards K, Creasy DM, Willson G, Andersen ME. 2012. Disposition of diiosononyl phthalate and its effects on sexual development of the male fetus following repeated dosing in pregnant rats. Reprod Toxicol. Janvier 2013;35:56–69.

Clewell RA, Thomas A, Willson G, Creasy DM, Andersen ME. 2013. A dose response study to assess effects after dietary administration of diisononyl phthalate (DINP) in gestation and lactation on male rat sexual development. Reprod Toxicol 35:70–80.

Cole JG, Mackay D. 2000. Correlating environmental partitioning properties of organic compounds: the three solubility approach. Envrion Toxicol Chem 19(2):265–70.

Corradetti B, Stronati A, Tosti L, Manicardi G, Carnevali O, Bizzaro D. Bis-(2-ethylhexyl) phthalate impairs spermatogenesis in zebrafish (Danio rerio). Reprod Biol 13(3): 195-202.

Corton JC and Lapinskas PJ. 2005. Peroxisome proliferator-activated receptors: mediators of phthalate ester-induced effects in the male reproductive tract? Toxicol Sci 83(1):4-17.

[COSEPAC] Comité sur la situation des espèces en péril au Canada. 2004. Évaluation et Rapport de situation du COSEPAC sur le béluga (Delphinapterus leucas) au Canada – Mise à jour. Comité sur la situation des espèces en péril au Canada. Ottawa. x + 77 p. Accessible à l'adresse :
http://registrelep.gc.ca/virtual_sara/files/cosewic/sr_beluga_whale_f.pdf

Cousins AP, Remberger M, Kaj L, Ekheden Y, Dusan B, Brorström-Lundén. 2007. Results from the Swedish National Screening Programme 2006. Subreport 1:

Phthalates. IVL Report B1750. Juin 2007. Stockholm (Suède) : Institut suédois de recherche sur l'environnement.

Cousins I, Mackay D. 2000. Correlating the physical-chemical properties of phthalate esters using the 'three solubility' approach. Chemosphere 41:1389-99.

Cousins IT, Mackay D, Parkerton TF. 2003. Physical-chemical properties and evaluative fate modelling of phthalate esters. The Handbook of Environmental Chemistry. Volume 3, Part Q:57–84. Berlin (Allemagne) : Springer-Verlag.

[CPOPs] Canadian POPs Model. 2008. Gatineau (Qc), Environnement Canada, Division de l'évaluation écologique; Bourgas (Bulgarie), Bourgas Prof. Assen Zlatarov University, Laboratory of Mathematical Chemistry. [Modèle basé sur celui de Mekenyan et al., 2005]. Disponible auprès de la Division de l'évaluation écologique d'Environnement Canada.

Crago J, Klaper R. 2012. A mixture of an environmentally realistic concentration of phthalate and herbicide reduces testosterone in male Fathead Minnow (Pimephales promelas) through a novel mechanism of action. Aquatic Toxicol 110-111:74–83.

[CSPC] Comité scientifique des produits de consommation. 2007. Commission européenne, Opinion sur les phtalates dans les produits cosmétiques. 11e réunion plénière. CSPC/1016/06. Accessible à l'adresse : http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_106.pdf

Daniel JW, Bratt H. 1974. The absorption, metabolism and tissue distribution of di(2-ethylhexyl)phthalate in rats. Toxicology 2(1):51-65.

[Danish EPA] Danish Ministry of the Environment. Environmental Protection Agency. 2007. Survey as well as health assessment of chemical substances in school bags, toy bags, pencil cases and erasers. Survey of Chemical Substances in Consumer Products, No. 84. Accessible à l'adresse : http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2007/aug/survey-as-well-as-health-assessment-of-chemical-substances-in-school-bags,-toy-bags,-pencil-cases-and-erasers/

[Danish EPA] Danish Ministry of the Environment. Environmental Protection Agency. 2009. Survey and health assessment of 2 year-olds to chemical substances in consumer products. Survey of Chemical Substances in Consumer Products, No. 102. Accessible à l'adresse : http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2009/okt/survey-and-health-assessment-of-the-exposure-of-2-year-olds-to-chemical-substances-in-consumer-products/

[Danish EPA] Danish Ministry of the Environment. Environmental Protection Agency. 2010a. Phthalates in products that children are in direct contact with. Survey of Chemical Substances in Consumer Products, No. 109. Accessible à l'adresse :

http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2010/dec/phthalates-in-products-that-children-are-in-direct-contact-with/

[Danish EPA] Danish Ministry of the Environment. Environmental Protection Agency. 2010b. Phthalates in plastic sandals. Survey of Chemical Substances in Consumer Products, No. 107. Accessible à l'adresse : http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2010/dec/phthalates-in-plastic-sandals/

[Danish EPA] Danish Ministry of the Environment. Environmental Protection Agency. 2011. ANNEX XV Restriction Report. Proposal for a Restriction for bis(2-ehtylhexyl)phthlate (DEHP), benzyl butyl phthalate (BBP), dibutyl phthalate (DBP), diisobutyl phthalate (DIBP). Accessible à l'adresse : http://echa.europa.eu/documents/10162/c6781e1e-1128-45c2-bf48-8890876fa719

[Danish EPA] Danish Ministry of the Environment. Environmental Protection Agency. 2012. Exposure to pregnant consumers to suspected endocrine disruptors. Survey of chemical substances in consumer products. No. 117. Accessible à l'adresse : http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2012/apr/exposure-of-pregnant-consumers-to-suspected-endocrine-disruptors/

Daubert TE, Danner RP. 1989. Physical and thermodynamic properties of pure chemicals data compilation. Washington (DC): Taylor et Francis [cité dans HSDB 2010].

David RM. 2000. Exposure to phthalate esters. Environ Health Perspect 108:A440.

Deisinger PJ, Perry LG, Guest D. 1998. In vivo percutaneous absorption of [14C] DEHP from [14C]DEHP-plasticized polyvinyl chloride film in male Fischer 344 rats. Food Chem Toxicol 36(6):521-7.

De Ryke D, Bosland MC. 1978. CIVO-TNO rapport n^{o} R5720 [cité dans EC, 2000].

De Ryke D, Willems MI. 1977. Sub-chronic (90 day) toxicity study with dicyclohexyl phthalate in Albino rats. TNO Rapport R5228 (confidentiel) [cité dans MAFF 1987].

Desdoits-Lethimonier C, Albert O, Le Bizec B, Perdu E, Zalko D, Courant F, Lesné L, Guillé F, Dejucq-Rainsford N, Jégou B. 2012. Human testis steroidogenesis is inhibited by phthalates. Hum Reprod 27(5):1451–9.

De Solla SR, Langlois VS. 2014. Toxicity and endocrine disruption of phthalates in fish and amphibians. SRAD Progress Report 2013–2014.

Devier MH, Menach KL, Viglino L, Gioia LD, Lachassagne P, Budzinski H. 2013. Ultra-trace analysis of hormones, pharmaceutical substances, alkylphenols and phthalates in two French natural mineral waters. Sci Tot Environ 443:621–32

Dirven HA, van den Broek PH, Arends AM, Nordkamp HH, de Lepper AJ, Henderson PT, Jongeneelen FJ. 1993b. Metabolites of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate in

urine samples of workers in polyvinylchloride processing industries. Int Arch Occup Environ Health 64(8):549-54.

Dirven HA, van den Broek PH, Jongeneelen FJ. 1993a. Determination of four metabolites of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate in human urine samples. Int Arch Occup Environ Health 64(8):555–60.

Dörfler U, Haala R, Matthies M, Scheunert I. 1996. Mineralization kinetics of chemicals in soils in relation to environmental condition. Ecotoxicol Environ Saf 34:216–22.

Dostal LA, Weaver RP, Schwetz BA. 1987. Transfer of di(2-ethylhexyl) phthalate through rat milk and effects on milk composition and the mammary gland. Toxicol Appl Pharmacol 91(3):315–25.

Downs SH, Black N. 1998.The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. J Epidemiol Community Health 52:377–84.

[BDPP] Base de données sur les produits pharmaceutiques [base de données en ligne]. 2010. Ottawa (Ont.), Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques. [Citée en 2014]

[BDPP] Base de données sur les produits pharmaceutiques [base de données en ligne]. 2012. Ottawa (Ont.), Santé Canada. Accessible à l'adresse : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-fra.php

Eastman Kodak. 1978. Toxicity and Health Hazard Summary. Soumis en vertu de la TSCA, section 8D. Document N° 878214402; OTS 0206525 [cité dans NICNAS 2008a]

[ECHA]. Agence européenne des produits chimiques. 2008. European Union risk assessment report; CAS No: 117-81-7; EINECS No: 204-211-0; bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). 2nd Priority List, Volume 80. Institute for Health and Consumer Protection. Report no. EUR 23384 EN. pp. 588. http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/111111111/5648/1/dehpreport042.pdf.

[ECHA]. Agence européenne des produits chimiques. 2005. Dossier REACH sur le B79P. Accessible à l'adresse : http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d99afe7-4619-1db9-e044-00144f67d249/AGGR-e2d212d4-16f3-4224-a6e0-8c6c8dd04c22_DISS-9d99afe7-4619-1db9-e044-00144f67d249.html#AGGR-e2d212d4-16f3-4224-a6e0-8c6c8dd04c22

ECHA Agence européenne des produits chimiques. 2008. Substance name: Benzyl butyl phthalate. EC number: 201-622-7. CAS RN 85-68-7. Member state committee support document for identification of Benzyl butyl phthalate (BBP) as a substance of very high concern. European Chemicals Agency. October 1, 2008. Accessible à

l'adresse :
http://echa.europa.eu/documents/10162/13638/svhc_supdoc_bbp_publication_en.pdf

ECHA Agence européenne des produits chimiques. 2009. Substance name: Diisobutyl phthalate. EC number: 201-553-2. CAS RN 84-69-5. Member state committee support document for identification of diisobutyl phthalate as a substance of very high concern because of its CMR properties. European Chemicals Agency. November 27, 2009. Accessible à l'adresse : http://echa.europa.eu/documents/10162/d418f8b0-ba93-402a-97fd-1e340d22c541

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. 2013a. Evaluation of new scientific evidence concerning DINP and DIDP. Final Review Report. Accessible à l'adresse : http://echa.europa.eu/documents/10162/31b4067e-de40-4044-93e8-9c9ff1960715

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. 2013b. Dossier REACH sur le B79P. Accessible à l'adresse :
http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d99afe7-4619-1db9-e044-00144f67d249/AGGR-e2d212d4-16f3-4224-a6e0-8c6c8dd04c22_DISS-9d99afe7-4619-1db9-e044-00144f67d249.html#AGGR-e2d212d4-16f3-4224-a6e0-8c6c8dd04c22

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. Base de données des substances enregistrées. Accessible à l'adresse : http://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/registered-substances. Helsinki (Finlande) : ECHA. [Citée le 24 juin 2014]

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. c2007-2014a. Base de données des substances enregistrées. Helsinki (Finlande) : ECHA. [Citée en juillet 2013]. Accessible à l'adresse : http://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/registered-substances

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. c2007–2014b. Base de données des substances enregistrées. Recherche du CAS RN 84-69-5 [DIBP]. Helsinki (Finlande) : ECHA. [Citée en septembre 2014] Accessible à l'adresse :
http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances;jsessionid=ADE5DCC9E32E9AC042ACD435168FEB84.live1?p_auth=UvS8Lp1d&p_p_id=registeredsubstances_WAR_regsubsportlet&p_p_lifecycle=1&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=6&_registeredsubstances_WAR_regsubsportlet_javax.portlet.action=registeredSubstancesAction

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. c2007–2014c. Base de données des substances enregistrées. Recherche du CAS RN 84-61-7 [DCHP]. Helsinki (Finlande) : ECHA. [Citée en septembre 2014]. Accessible à l'adresse : http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances?p_auth=UvS8Lp1d&p_p_id=registeredsubstances_WAR_regsubsportlet&p_p_lifecycle=1&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=6&_registeredsubstances_WAR_regsubsportlet_javax.portlet.action=registeredSubstancesAction

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. c2007–2014d. Base de données des substances enregistrées. Recherche du CAS RN 68515-40-2 [B79P]. Helsinki (Finlande) : ECHA. [Citée en septembre 2014] Accessible à l'adresse : http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances?p_auth=UvS8Lp1d&p_p_id=registeredsubstances_WAR_regsubsportlet&p_p_lifecycle=1&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=6&_registeredsubstances_WAR_regsubsportlet_javax.portlet.action=registeredSubstancesAction

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. c2007–2014e. Base de données des substances enregistrées. Recherche du CAS [BBP]. Helsinki (Finlande) : ECHA. [Citée en septembre 2014] Accessible à l'adresse : http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances?p_auth=UvS8Lp1d&p_p_id=registeredsubstances_WAR_regsubsportlet&p_p_lifecycle=1&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=6&_registeredsubstances_WAR_regsubsportlet_javax.portlet.action=registeredSubstancesAction

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. c2007–2014f. Base de données des substances enregistrées. Recherche du CAS RN 117-81-7 [DEHP]. Helsinki (Finlande) : ECHA. [Citée en septembre 2014] Accessible à l'adresse : http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances?p_auth=UvS8Lp1d&p_p_id=registeredsubstances_WAR_regsubsportlet&p_p_lifecycle=1&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=6&_registeredsubstances_WAR_regsubsportlet_javax.portlet.action=registeredSubstancesAction

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. c2007–2014g. Base de données des substances enregistrées. Recherche du CAS RN 16883-83-3 [B84P]. Helsinki (Finlande) : ECHA. [Citée en septembre 2014] Accessible à l'adresse : http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances?p_auth=UvS8Lp1d&p_p_id=registeredsubstances_WAR_regsubsportlet&p_p_lifecycle=1&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=6&_registeredsubstances_WAR_regsubsportlet_javax.portlet.action=registeredSubstancesAction

[ECJRC] European Commission Joint Research Centre. 2003. European Union Risk Assessment Report: 1,2-Benzenedicarboxylic Acid, Di-C8-10-Branched Alkyl Esters,

C9-Rich and Di-"Isononyl" Phthalate (DINP) [Internet]. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities. Accessible à l'adresse : http://echa.europa.eu/documents/10162/0645f0cb-7880-4d23-acea-27b05ed7de39

[ECJRC] European Commission Joint Research Centre. 2007. European Union Risk Assessment Report: CAS RN 85-68-7: Benzyl butyl phthalate (BBP) [Internet]. Luxembourg: Office for Official Publication of the European Communities. Volume 76. Accessible à l'adresse : http://echa.europa.eu/documents/10162/bad5c928-93a5-4592-a4f6-e02c5e89c299

[ECOSAR] Ecological Structure Activity Relationships Class Program [modèle d'estimation]. 2012. Version 1.11. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accessible à l'adresse : http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

Egestad B, Green G, Sjoberg P, Klasson-Wehler E, Gustafsson J. 1996. Chromatographic fractionation and analysis by mass spectrometry of conjugated metabolites of bis(2-ethylhexyl)phthalate in urine. J Chromatogr B Biomed Appl 677(1):99–109.

Eigenberg DA, Bozigian HP, Carter DE, Sipes IG. 1986a. Distribution, excretion, and metabolism of butylbenzyl phthalate in the rat. J Toxicol Environ Health 17(4):445–56.

Eigenberg DA, Carter DE, Schram KH, Sipes IG. 1986b. Examination of the differential hepatotoxicity of diallyl phthalate in rats and mice. Toxicol Appl Pharmacol 86(1):12-21.

Eisenberg ML, Hsieh MH, Walters RC, Krasnow R, Lipshultz LI. 2011. The relationship between anogenital distance, fatherhood, and fertility in adult men. PLOS ONE 6, e18973.

Eisenberg ML, Jensen TK, Walters RC, Skakkebaek NE, Lipshultz LI. 2012a. The relationship between anogenital distance and reproductive hormone levels in adult men. J Urol 187(2):594–8.

Eisenberg ML, Lipshultz LI. 2011. Varicocele-induced infertility: Newer insights into its pathophysiology. Indian J Urol 27(1):58–64.

Eisenberg ML, Shy M, Walters RC, Lipshultz LI. 2012b. The relationship between anogenital distance and azoospermia in adult men. Int J Androl 35:726–30.

Eisenberg ML. 2012. Anogenital distance and the risk of prostate cancer. BJU Int 110(11 B).

Ejlertsson J, Alnervik M, Jonsson S, Svensson BH. 1997. Influence of water solubility, side-chain degradability, and side-chain structure on the degradation of phthalic acid esters under methanogenic conditions. Sci. Technol. 31:2761–4.

Elsisi AE, Carter DE, Sipes IG. 1989. Dermal absorption of phthalate diesters in rats. Fundam Appl Toxicol 12(1):70–7.

Ema M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y. 1996a. Characterization of developmental toxicity of mono-n-benzyl phthalate in rats. Reprod Toxicol 10(5):365–72.

Ema M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y. 1996b. Developmental toxicity of mono-n-benzyl phthalate, one of the major metabolites of the plasticizer n-butyl benzyl phthalate in rats. Toxicol Lett 86:19–25.

Ema M, Miyawaki E, Hirose A, Kamata E. 2003.Decreased anogenital distance and increased incidence of undescended testes in fetuses of rats given monobenzyl phthalate, a major metabolite of butyl benzyl phthalate. Reprod Toxicol 17:407-12.

Ema M, Murai T, Itami T, Kawasaki H. 1990. Evaluation of the teratogenic potential of the plasticizer butyl benzyl phthalate in rats. J Appl Toxicol 10:339–43 [cité dans NICNAS 2008].

Engel SM, Miodovnik A, Canfield RL, Zhu C, Silva MJ, Calafat AM, Wolff MS. 2010. Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning. Environ Health Perspect 118:565-71.

Engelhardt G, Tillmanns G, Wallnofer PR, Hutzinger O. 1977. Biodegradation of di-iso-butyl phthalate and related dialkyl phthalates by Penicillium lilacinum. Chemosphere 6:347-54.

Environnement Canada. 2012. Final Results from Phase One of the Domestic Substances List Inventory Update – Detailed Spreadsheet. Gatineau (Qc) : Division des évaluations écologiques, Environnement Canada.

Environnement Canada. 2014. Données sur les substances de phtalates recueillies en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*, article 71 : Avis concernant certaines substances de phtalates. Rédigé par : Environnement Canada, Programme des substances existantes.

Environnement Canada. 2015. Supporting documentation: Information in support of the state of the science report for the phthalate esters grouping. Ottawa (Ont.), Environnement Canada. Disponible sur demande à l'adresse : substances@ec.gc.ca

Environnement Canada et Santé Canada. 2007. Substances chimiques – Catégorisation [Internet]. Ottawa (Ont.), Gouvernement du Canada. [Mis à jour le 20 avril 2007; cité le 19 février 2015]. Accessible à l'adresse : http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/approach-approche/categor-fra.php

Environnement Canada et Santé Canada. 2000. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. Liste des substances d'intérêt prioritaire, rapport d'évaluation : phtalate de butyle et de benzyle. Ministère des Travaux publics et des Services

gouvernementaux, Ottawa, Ontario. 62 p. Accessible à l'adresse : http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl2-lsp2/butylbenzylphthalate/index-fra.php

Environnement Canada et Santé Canada. 2013. Substances chimiques – Catégorisation [Internet]. Ottawa (Ont.), Gouvernement du Canada. [Mis à jour le 20 avril 2007; cité le 19 février 2015]. Accessible à l'adresse : http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/approach-approche/categor-fra.php

Environnement Canada et Santé Canada. 2015a. Approche proposée pour la prise en compte des risques cumulatifs de certains phtalates en vertu du Plan de gestion des produits chimiques. Gatineau (Qc), Environnement Canada et Santé Canada, Programme des substances existantes. Disponible sur demande à l'adresse : substances@ec.gc.ca

Environnement Canada et Santé Canada. 2015b. Draft State of the Science Report: The Phthalate Substance Grouping: 1,2-Benzenedicarboxylic acid, diisononyl ester: 1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C8-10-branched alkyl esters, C9-rich (DINP): Chemical Abstracts Service Registry Numbers: 28553-12-0, 68515-48-0. Gatineau (Qc), Environnement Canada et Santé Canada, Programme des substances existantes. Disponible sur demande à l'adresse : substances@ec.gc.ca

[EPI Suite] Estimation Programs Interface Suite for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2000–2008. Version 4.1. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accessible à l'adresse : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitedl.htm

[EQC] Equilibrium Criterion Model. 2011. Version 1.00. Peterborough (Ont.) : Trent University, Canadian Centre for Environmental Modelling and Chemistry. Accessible à l'adresse : http://www.trentu.ca/academic/aminss/envmodel/models/NewEQCv100.html

[ESIS] European Chemical Substances Information System [base de données en ligne]. 2014. Centre commun de recherche (JRC). Accessible à l'adresse : www.esis.jrc.ec.europa.eu/

Commission européenne. 2000. Ensemble de données IUCLID. Ispra (IT) : Commission européenne, Centre commun de recherche, Institute for Health and Consumer Protection, Bureau européen des substances chimiques. Accessible à l'adresse : http://iuclid.eu/

Commission européenne. 2009. Directive 2009/2/CE de la Commission du 15 janvier 2009 portant trente et unième adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses. Journal officiel de l'Union européenne.

Eveillard A, Mselli-Lakhal L, Mogha A, Lasserre F, Polizzi A, Pascussi JM, Guillou H, Martin PG, Pineau T. 2009. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) activates the constitutive androstane receptor (CAR): a novel signalling pathway sensitive to phthalates. Biochem Pharmacol 77:1735–1746.

Exxon Biomedical Sciences. 1986. Chronic toxicity/oncogenicity study in F-344 rats. Substance à l'étude : MRD-83-260. Projet N° 326075. Rapport de laboratoire inédit.

Exxon Biomedical Sciences. 1995. Microbial mutagenesis in salmonella mammalian microsome plate incorporation assay. Étude n° 195725. Rapport inédit.

ExxonMobil Biomedical Sciences Inc. 2006.Ensemble de données IUCLID. ACC Phthalate Ester Panel HPV Testing Group. Date de la dernière mise à jour : 06.07.2006.

Fairbanks BC, O'Connor GA, Smith SE. 1985. Fate of Di-2-(ethylhexyl) phthalate in three sludge-amended New Mexico soils. J Environ Qual 14:479–83.

Fasano E, Bono-Blay F, Cirillo T, Montuori P, Lacorte S. 2012. Migration of phthalates, alkylphenols, bisphenol A and di(2-ethylhexyl)adipate from food packaging. Food Control 27:123-128.

Fennell TR, Krol WL, Sumner SC, Snyder RW. 2004. Pharmacokinetics of dibutylphthalate in pregnant rats. Toxicol Sci 82(2):407–18.

Ferguson KK, Loch-Caruso R, Meeker JD. 2011. Urinary phthalate metabolites in relation to biomarkers of inflammation and oxidative stress: NHANES 1999–2006. Environ Res 111:718–26.

Ferguson KK, Loch-Caruso R, Meeker JD. 2012. Exploration of oxidative stress and inflammatory markers in relation to urinary phthalate metabolites: NHANES 1999–2006. Environ Sci Technol 46:477–85.

Ferguson KK, McElrath TF, Chen YH, Mukherjee B, Meeker JD. 2014d. Urinary phthalate metabolites and biomarkers of oxidative stress in pregnant women: a repeated measures analysis. Environ Health Perspect 123(3): 210-6.

Ferguson KK, McElrath TF, Ko YA, Mukherjee B, Meeker JD. 2014b. Variability in urinary phthalate metabolite levels across pregnancy and sensitive windows of exposure for the risk of preterm birth. Environ Int 70:118-24.

Ferguson KK, McElrath TF, Meeker JD. 2014c. Environmental phthalate exposure and preterm birth. JAMA Pediatr 168(1): 61-7.

Ferguson KK, Peterson KE, Lee JM, Mercado-García A, Blank-Goldenberg C, Téllez-Rojo MM, Meeker JD. 2014a. Prenatal and peripubertal phthalates and bisphenol A in relation to sex hormones and puberty in boys. Reproductive Toxicology. 47: 70-76.

Ferreira ID, Morita DM. 2012. Ex-situ bioremediation of Brazilian soil contaminated with plasticizers process wastes. Braz J Chem Eng 29:77–86.

Fierens T, Servaes K, Van Holderbeke M, Geerts L, De Henauw S, Sioen I, Vanerman G. 2012a. Analysis of phthalates in food products and packaging materials sold on the Belgian market. Food Chem Toxicol 50: 2575-83.

Fierens T, Van Holderbeke M, Willems H, De Henauw S, Sioen I. 2012b. Phthalates in Belgian cow's milk and the role of feed and other contamination pathways at farm level. Food Chem Toxicol 50(8): 2945-53.

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.

Foster PMD, Cook MW, Thomas LV, Walters DG, Gangolli SD. 1982. Differences in urinary metabolic profile from di-n-butyl phthalate-treated rats and hamsters. Drug Met Disp 11(1):59–61.

Frederiksen H, Aksglaede L, Sorensen K, Skakkebaek NE, Juul A, Andersson AM. 2011. Urinary excretion of phthalate metabolites in 129 healthy Danish children and adolescents: estimation of daily phthalate intake. Environ Res 111(5):656–63.

Frederiksen H, Hanninen TK, Main KM, Dunkel L, Sankilampi. 2014. A longitudinal study of urinary phthalate excretion in 58 full-term and 67 preterm infants from birth through 14 months. Environ Health Persp 122(9):998-1005.

Frederiksen H, Skakkebaek NE, Andersson AM. 2007. Metabolism of phthalates in humans. Mol Nutr Food Res 51(7):899–911.

Fromme H, Gruber L, Seckin E, Raab U, Zimmermann S, Kiranoglu M, Völkel W. (2011). Phthalates and their metabolites in breast milk—results from the Bavarian monitoring of breast milk (BAMBI). Environ Int 37(4):715–22.

Fromme H, Lahrz T, Piloty M, Gebhart H, Oddoy A, Rüden H. 2004. Occurrence of phthalates and musk fragrances in indoor air and dust from apartments and kindergartens in Berlin (Germany). Indoor Air 14(3):188–195.

Fromme H, Gruber L, Schlummer M, Wolz G, Böhmer S, Angerer J, Bolte G. 2007. Intake of phthalates and di(2-ethylhexyl) adipate: Results of the integrated exposure assessment survey based on duplicate diet samples and biomonitoring data. Environ Int 33(8):1012–20.

Fromme H, Gruber L, Schuster R, Schlummer M, Kiranoglu M, Bolte G, Völkel W. 2013. Phthalate and di-(2-ethylhexyl) adipate (DEHA) intake by German infants based on the results of a duplicate diet study and biomonitoring data (INES 2). Food Chem Toxicol 53:272–80.

Furtmann K. 1994. Phthalates in surface water – a method for routine trace level analysis. Fresenius J Anal Chem 348:291–6.

Ganji S, Karigar C, Pujar B.1995. Metabolism of dimethylterephthalate by Aspergillus niger. Biodegradation 6:61–6.

Gartner S, Balski M, Koch M, Nehls I. 2009. Analysis and migration of phthalates in infant food packed in recycled paperboard. J Agric Food Chem 57:10675-81.

Geiger DL, Brooke LT, Call DJ.1985. Acute toxicities of organic chemicals to fathead minnows (Pimephales promelas) Vol 2. Center for Lake Superior Environmental Studies, Univ. of Wisconsin, Superior, WI. 326 pp.

Geiss O, Tirendi S, Barrero-Moreno J, Kotzias D. 2009. Investigation of volatile organic compounds and phthalates present in the cabin air of used private cars. Environ Int 35(8):1188-95.

Gejlsberg B, Klinge C, Madsen T. 2001. Mineralization of organic contaminants in sludge-soil mixtures. Environ Toxicol Chem 20(4):698-705.

General Motors Research Laboratories. 1983. Effect of dose on di-isodecyl phthalate disposition in rats. EPA, document n° 878213821, OTS 206315. Cité dans le NTP (2000) et au Bureau européen des substances chimiques (2003).

Germany. 2014. CLH Report Proposal for Harmonised Classification and Labelling. Based on Regulation (EC) No. 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Accessible à l'adresse : http://echa.europa.eu/documents/10162/1b8b10bc-9fc4-4184-9c99-0c87e87edddd

Gevao B, Al-Ghadban AN, Bahloul M, Uddin S, Zafar J. (2013). Phthalates in indoor dust in Kuwait: Implications for non-dietary human exposure. Indoor Air 23(2):126-33.

Gledhill WE, Kaley RG, Adams WJ, Hicks O, Michael PR, Saeger VW, LeBlanc GA. 1980. An environmental safety assessment of butyl benzyl phthalate. Environ Sci Technol 14(3):301–5.

Gobas FAPC, MacKintosh CE, Webster G, Ikonomou M, Parkerton TF, Robillard K. 2003. Bioaccumulation of phthalate esters in aquatic food-webs. Dans : Staples CA, editor. The Handbook of Environmental Chemistry: Phthalate Esters. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Volume 3. Part Q. p. 201-25.

Gobas FAPC, Morrison HA. 2000. Bioconcentration and biomagnification in the aquatic environment. In Boethling RS, Mackay D, editors. Handbook of Property Estimation Methods for Chemicals, Environmental and Health Sciences. Boca Raton (FL): CRC Press. p.189–231.

Gooch JW. 2011. Encyclopedic Dictionary of Polymers—2e édition. Springer. p. 103.

Graham PR. 1973. Phthalate ester plasticizers–why and how they are used. Environ Health Perspect 3:3-12.

Grasso P. 1978. Occupational Health Unit, Sudbury-on-Thames, UK (Memo). 25-70-0015 [cité dans NICNAS 2008, US CPSC 2011].

Gray Jr. LE, Wolf C, Lambright C, Mann P, Price M, Cooper RL, Ostby J. 1999. Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. Toxicol Ind Health 15(1–2):94–118.

Gray EL, Wilson VS, Stoker T, Lambright C, Furr J, Noriega N, Howdeshell K, Ankley GT, Guillette L, Lyons G, et al., 2006. Adverse effects of environmental antiandrogens and androgens on reproductive development in mammals. Int J Androl 29(1):96–104.

Gray LE, Ostby J, Furr J, Price M, Veermachaneni 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. Toxicol Sci 58:350–65 [cité dans NICNAS 2008].

Greene MA. (2002) Mouthing times among young children from observational data. U.S. Consumer Product Safety Commission, Bethesda, MD.

Gu JD, Li J, Wang Y. 2005. Biochemical pathway and degradation of phthalate ester isomers by bacteria. Water Sci Technol 52:241–8.

Guerranti C, Sbordoni I, Fanello EL, Borghini F, Corsi I, Focardi SE. 2012. Levels of phthalates in human milk samples from central Italy, Microchem. J. doi:10.1016/j.micro2012.06.014.

Guo Y, Kannan K. 2011. Comparative assessment of human exposure to phthalate esters from house dust in China and the United States. Environ Sci Technol 45:3788–94.

Guo Y, Kannan K. 2013. A survey of phthalates and parabens in personal care products from the United States and its implications for human exposure. Environ Sci Technol 47:14442-9.

Guo Y, Wang L, Kannan K. 2013. Phthalates and Parabens in Personal Care Products from China: Concentrations and Human Exposure. Arch Environ Contam Toxicol. doi:10.1007/s00244-013-9937-x.

Guo Y, Zhang Z, Liu L, Li Y, Ren N, Kannan K. (2012). Occurrence and profiles of phthalates in foodstuffs from China and their implications for human exposure. J Agric Food Chem 60(27):6913–9.

Habert R, Muczynski V, Grisin T, Moison D, Messiaen S, Frydman R, Benachi A, Delbes G, Lambrot R, Lehraiki A, N'tumba-Byn T, Guerquin MJ, Levacher C, Rouiller-Fabre V, Livera G. Concerns about the widespread use of rodent models for human risk assessments of endocrine disruptors. Reproduction. 6 mars 2014;147(4):R119–29.

Hallmark N, Walker M, McKinnell C, Mahood IK, Scott H, Bayne R, Coutts S, Anderson RA, Greig I, Morris K, et al., 2007. Effects of monobutyl and di(n-dutyl) phthalate in vitro on steroidogenesis and Leydig cell aggregation in fetal testis explants from the rat: Comparison with effects in vivo in the fetal rat and neonatal marmoset and in vitro in the human. Environ Health Perspect 115(3):390–6.

Hammond BG, Levinskas GJ, Robinson EC, Johannsen FR. 1987. A review of the subchronic toxicity of butyl benzyl phthalate. Toxicol Ind Health 3:79-98 [cité dans ECB 2007, NICNAS 2008, US CPSC 2010d].

Han X, Cui Z, Zhou N, Ma M, Li L, Li Y, Lin H, Ao L, Shu W, Liu J, Cao J. 2014. Urinary phthalate metabolites and male reproductive function parameters in Chongqing general population, China. Int J Hyg Environ Health. 217: 271-278.

Hannas BR, Lambright 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. Toxicol Sci 123:206–16.

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. Toxicol Sci 125(2):544–57.

Hao Y, Li Q, Zheng G. 2012. Pathology changes of kidney in mouse following DBP & DEHP exposure. Adv Mater Res 554–6:1660–3.

Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, Booth GM, Hazelden KP, MacKenzie KM, Piccirillo VJ, Smith KN. 1987. Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. Teratog Carcinog Mutagen 7(1):29–48.

Harries JE, Runnalls T, Hill E, Harris CA, Maddix S, Sumpter JP, Tyler CR. 2000. Development of a reproductive performance test for endocrine disrupting chemicals using pair-breeding fathead minnows (Pimephales promelas). Environ Sci Technol 34: 3003-11.

Hashizume K, Nanya J, Toda C, Yasui T, Nagano H, Kojima N. 2002. Phthalate esters detected in various water samples and biodegradation of the phthalates by microbes isolated from river water. Biol Pharm Bull 25(2): 209-14.

Hayashi Y, Ito Y, Yanagiba Y, Kamijima M, Naito H, Nakajima T. Differences in metabolite burden of di(2-ethylhexyl)phthalate in pregnant and postpartum dams and

their offspring in relation to drug-metabolizing enzymes in mice. Arch Toxicol. Avril 2012;86(4):563-9.

Haynes WM, Lide DR. 2010. CRC Handbook of Chemistry and Physics. 91e édition. 2010-2011. Boca Raton (FL): CRC Press, Taylor & Francis Group.

Hazleton. 1969. Repeated dermal application – rabbits MRD-69-4. Final report from Hazleton Laboratories, Inc. submitted to Esso Research and Engineering Company. Résultats inédits [cité dans ECJRC 2003; NICNAS 2008].

Hazleton. 1971. Thirteen week dietary administration – Dogs. MRD-70-46 (phtalate de diisononyle). Rapport de laboratoire inédit de Hazleton Laboratories, Inc. soumis à Esso Research and Engineering Company.

Hazleton. 1981a. Thirteen-Week Toxicity Study in Rats, DINP. Rapport final soumis à Nissan Chemical Industries, Ltd., Tokyo, Japan, Résultats inédits, 15 septembre 1981 [cité dans ECJRC 2003].

Hazleton. 1981b. Teratology Study in Rats DINP. Laboratoire d'essai : Hazleton Laboratories America. Rapport no : 2096-103. Propriétaire : Nissan Chemical Industries [cité dans ECJRC 2003].

Hazleton. 1986. Four Final Mutagenicity Reports Regarding Diisononyl Phthalate, Di-(heptyl, nonyl, undecyl) Phthalates, Diisodecyl Phthalate and Diundecyl Phthalate. Mutagenicity of 1J in a Mouse Lymphoma Assay. Rapport de laboratoire inédit de Hazleton Biotechnologies Company soumis à la Chemical Manufacturers Association, Projet No 20989, essai génétique no 7158, rapport final [cité dans ECJRC 2003].

Hazleton Laboratories America Inc. 1991. Mutagenicity test in an in vitro cytogenetic assay. Étude No 181232. Rapport inédit.

Heger NE, Hall SJ, Sandrof MA, Mcdonnell EV, Hensley JB, McDowell EN, Martin KA, Gaido KW, Johnson KJ, Boekelheide K. 2012. Human fetal testis xenografts are resistant to phthalate-induced endocrine disruption. Environ Health Perspect 120(8):1137-43.

Heidolph BB, Gledhill WE. 1979. Bioconcentration, distribution and elimination of 14C-labeled Saniticizer 160 by bluegill (Lepomis macrochirus). St Louis, MO: Monsanto Industrial Chemical Environmental Sciences. Cancer Res. 49(22):6369-6378. E5-79-SS-19.

Heitmuller PT, Hollister TA, Parrish PR. 1981. Acute Toxicity of 54 Industrial Chemicals to Sheepshead Minnows (Cyprinodon variegatus). Bull Environ Contam Toxicol 27: 596-604.

[HENRYWIN] Henry's Law Constant Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2011. Version 3.20. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research

Corporation. Accessible à l'adresse : http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

Higuchi TT, Palmer JS, Gray Jr. LE, Veeramachaneni DNR. 2003. Effects of dibutyl phthalate in male rabbits following in utero, adolescent, or postpubertal exposure. Toxicol Sci 72(2):301-13.

Hongjun Y, Wenjun X, Qing L, Jingtao L, Hongwen Y, Zhaohua L. 2013. Distribution of phthalate esters in topsoil: a case study in the Yellow River Delta, China. Environ Monit Assess 185(10):8489–500.

Hodge HC. 1953. One month feeding tests of di-isobutyl phthalate with cover letter. Soumis en vertu de la TSCA, section 8D. Document N° 878212229; OTS 0205995 [cité dans US CPSC 2010a].

Hodge HC. 1954a. Preliminary acute toxicity tests and short term feeding tests of rats and dogs given di-isobutyl phthalate and di-butyl phthalate: 1-208. Soumis en vertu de la TSCA, section 8D. Document N° 878210833; OTS 0205995 [cité dans NICNAS 2008, US CPSC 2010a].

Hodge HC. 1954b. Preliminary acute toxicity tests and short term feeding tests of rats and dogs given di-isobutyl phthalate and di-butyl phthalate. Soumis en vertu de la TSCA, section 8D. Document N° 878210833; OTS 0205995 [cité dans NICNAS 2008, US CPSC 2010a].

Hodge HC. 1954c. Preliminary acute toxicity tests and short term feeding tests of rats and dogs given di-isobutyl phthalate and di-butyl phthalate: 1-208. Soumis en vertu de la TSCA, section 8D. Document N° 878210833; OTS 0205995 [cité dans NICNAS 2008, US CPSC 2010a].

Hogberg J, Hanberg A, Berglund M, Skerfving S, Remberger M, Calafat AM, Appelgren M. 2008. Phthalate diesters and their metabolites in human breast milk, blood or serum, and urine as biomarkers of exposure in vulnerable populations. Environ Health Perspect 116(3):334-9.

Hoppin JA, Jaramillo R, London SJ, Bertelsen RJ, Salo PM, Sandler DP, Zeldin DC. 2013. Phthalate exposure and allergy in the U.S. population: results from NHANES 2005–2006. Environ Health Perspect. 121:1129-34.

Hoshino N, Iwai M, Okazaki Y. 2005. A two-generation reproductive toxicity study of dicyclohexyl phthalate in rats. J Toxicol Sci 30:79–96.

Hotchkiss AK, Parks-Saldutti LG, Ostby JS, Lambright C, Furr J, Vandenbergh JG, Gray LE Jr. 2004. A mixture of the "Antiandrogens" linuron and butyl benzyl phthalate alters sexual differentiation of the male rat in a cumulative fashion. Biol Reprod 71(6):1852–61 [cité dans NICNAS 2008].

Howdeshell KL, Wilson VS, Furr J, Lambright CR, Rider CV, Blystone CR, Hotchkiss AK, Gray LE Jr. 2008. A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the Sprague-Dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. Toxicol Sci 105(1):153-65.

[HPD] Household Products Database [base de données en ligne]. 2014. Bethesda (MD). Department of Health and Human Services (ÉtatsUnis). [cité le 3 juillet 2014].

[HSDB] Hazardous Substances Data Bank [base de données en ligne]. 1983–. Bethesda (MD) : National Library of Medicine (ÉtatsUnis). [Révisée le 20 décembre 2006; citée en septembre 2014]. Accessible à l'adresse : www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB

Huang T, Saxena AR, Isganaitis E, James-Todd T. 2014. Gender and racial/ethnic differences in the associations of urinary phthalate metabolites with markers of diabetes risk: National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2008. Environ Health 13(1):6.

Huels AG (1988). Rapport N° 88/109 (inédit). [Cité dans IUCLID, 2000].

[HYDROWIN] Hydrolysis Rates Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2010. Version 2.00. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accessible à l'adresse : http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

Ikeda GJ, Sapienza PP, Couvillion JL, Farber TM, van Loon EJ. 1980. Comparative distribution, excretion and metabolism of di-(2-ethylhexyl) phthalate in rats, dogs and miniature pigs. Food Cosmet Toxicol 18(6):637–42.

[INRP] Inventaire national des rejets de polluants [base de données en ligne]. 1995–. Gatineau (Qc), Environnement Canada. Accessible à l'adresse : http://www.ec.gc.ca/inrp-npri/default.asp?lang=Fr0

Ito Y, Kamijima M, Hasegawa C, Tagawa M, Kawai T, Miyake M, Hayashi Y, Naito H, Nakajima T. 2014. Species and inter-individual differences in metabolic capacity of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) between human and mouse livers. Environ Health Prev Med. Mars;19(2):117–25.

Ito Y, Yamanoshita O, Asaeda N, Tagawa Y, Lee CH, Aoyama T, Ichihara G, Furuhashi K, Kamijima M, Gonzalez FJ, Nakajima T. 2007. Di(2-ethylhexyl)phthalate induces hepatic tumorigenesis through a peroxisome proliferator-activated receptor alpha-independent pathway. J Occup Health 49:172–182.

Ito Y, Yokota H, Wang R, Yamanoshita O, Ichihara G, Wang H, Kurata Y, Takagi K, Nakajima T. 2005. Species differences in the metabolism of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in several organs of mice, rats, and marmosets. Arch Toxicol 79: 147-54.

James-Todd T, Stahlhut R, Meeker JD, Powell S, Hauser R, Huang T, Rich-Edwards J. 2012. Urinary phthalate metabolite concentrations and diabetes among women in the national health and nutrition examination survey (NHANES) 2001-2008. Environ Health Perspect 120(9):1307–13.

Janjua NR, Frederiksen H, Skakkebaek NE, Wulf HC, Andersson AM. 2008. Urinary excretion of phthalates and paraben after repeated whole-body topical application in humans. Int J Androl 31(2):118-30.

Janjua NR, Mortensen GK, Andersson AM, Kongshoj B, Skakkebaek NE, Wulf HC. 2007. Systemic uptake of diethyl phthalate, dibutyl phthalate, and butyl paraben following whole-body topical application and reproductive and thyroid hormone levels in humans. Environ Sci Technol 41(15):5564-70.

Jobling S, Reynolds T, White R, Parker MG, Sumpter JP. 1995. A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. Environ Health Perspect 103(6):582-7.

Joensen UN, Frederiksen H, Jensen MB, Lauritsen MP, Olesen IA, Lassen TH, Andersson AM, Jørgensen N. 2012. Phthalate excretion pattern and testicular function: a study of 881 healthy Danish men. Environ Health Perspect 120(10):1397-403.

Jonsson S, Baun A. 2003. Toxicity of mono- and diesters of o-phthalic esters to a crustacean, a green alga, and a bacterium. Environ Toxicol Chem 22(12):3037-43.

Juberg DR, Alfano K, Coughlin RJ, Thompson KM. 2001. An observational study of object mouthing behavior by young children. Pediatrics 107(1):135–42.

Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Ligocka D, Radwan P, Bochenek M, Hawuła W, Jakubowski L, Hanke W. 2013. Human urinary phthalate metabolites level and main semen parameters, sperm chromatin structure, sperm aneuploidy and reproductive hormones. Reprod Toxicol. 42: 232-241.

Juul A, Almstrup K, Andersson A-, Jensen TK, Jørgensen N, Main KM, Meyts ER-, Toppari J, Skakkebæk NE. 2014. Possible fetal determinants of male infertility. Nature Rev Endocrinol 10(9):553–62.

Kaneshima H, Yamaguchi T, Itoh K. 1978a. Studies on the Effects of Phthalate Esters on the Biological System: (Part 3). The In vitro Metabolism of Dibutyl Phthalate in the Small Intestines of Rats. Bull Environ Contam Toxicol 20(6):725–8.

Kaneshima H, Yamaguchi T, Okui T, Naitoh M. (1978b). 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.

Kang Y, Man BY, Cheung KC, Wong MH., 2012. Risk assessment of human exposure to bioaccessible phthalate ethers via indoor dust around the Pearl River Delta. Environ Sci Technol. 46(15):8422-30

Kato K, Silva MJ, Brock JW, Reidy JA, Malek NA, Hodge CC, Nakazawa H, Needham LL, Barr DB. 2003. Quantitative detection of nine phthalate metabolites in human serum using reversed-phase high-performance liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry. J Anal Toxicol 27(5):284–9.

Keresztes S, Tatar E, Gzegeny Z, Zaray G, Mihucz VG. 2013. Study on the leaching of phthalates from polyethylene terephthalate bottles into mineral water. Sci Tot Environ 458–60:541–58.

Kessler W, Numtip W, Grote K, Csanady GA, Chahoud I, Filser JG. 2004. Blood burden of di(2-ethylhexyl) phthalate and its primary metabolite mono(2-ethylhexyl) phthalate in pregnant and nonpregnant rats and marmosets. Toxicol Appl Pharmacol 195(2):142-53.

Kessler W, Numtip W, Volkel W, Seckin E, Csanady GA, Putz C, Klein D, Fromme H, Filser JG. 2012. Kinetics of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and mono(2-ethylhexyl) phthalate in blood and of DEHP metabolites in urine of male volunteers after single ingestion of ring-deuterated DEHP. Toxicol Appl Pharmacol 264(2):284-91.

Kickham P, Otton SV, Moore MM, Ikonomou MG, Gobas FAPC. 2012. Relationship between biodegradation and sorption of phthalate esters and their metabolites in natural sediments. Environ Toxicol Chem 31(8):1730-7.

Kim DS, Um HJ, Lim ES, Min J, Kim YH. 2008. Degradation of diphenyl phthalate by Sphingomonas chungbukensis. Biotechnol Lett 30:93–6.

Kim EJ, Kim JW, Lee SK. 2002. Inhibition of oocyte development in Japanese medaka (Oryzias latipes) exposed to di-2-ethylhexyl phthalate. Environ Int 28:359–65.

Kim M, Yun SJ, Chung G-S. 2009. Determination of phthalates in raw bovine milk by gas chromatography/time-of-flight mass spectrometry (GC/TOF-MS) and dietary intakes. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess 26:1:134–8.

Kim YH, Lee J. 2005. Ensymatic degradation of dibutyl phthalate and toxicity of its degradation products. Biotechnol Lett 27:635-9.

Kim YH, Lee J, Moon SH. 2003. Degradation of an endocrine disrupting chemical, DEHP [di-(2-ethylhexyl)-phthalate], by Fusarium oxysporum f. sp. pisi cutinase. Appl Microbiol Biotechnol 63:75–80.

Kim YH, Lee JW, Ahn JY, Gu MB, Moon SH. 2002. Enhanced degradation of an endocrine-disrupting chemical, butyl benzyl phthalate, by Fusarium oxysporum f. sp. pisi cutinase. Appl Environ Microbiol 68:4684–8.

Kim YH, Seo HS, Min J, Kim YC, Ban YH, Han KY, Park JS, Bae KD, Gu MB, Lee J. 2007. Enhanced degradation and toxicity reduction of dihexyl phthalate by Fusarium Oxysporum f. sp. pisi cutinase. J Appl Microbiol 102:221–8.

Kleerebezem R, Pol LWH, Lettinga G. 1999. Anaerobic biodegradation of phthalic acid isomers and related compounds. Biodegradation 10:63-73.

Kleinsasser NH, Kastenbauer ER, Weissacher H, Muenzenrieder RK, Harréus UA. 2000. Phthalates demonstrate genotoxicity on human mucosa of the upper aerodigestive tract. Environ Mol Mutagen 35(1):9–12 [cité dans US CPSC 2010a].

Kleinsasser NH, Wallner BC, Kastenbauer ER, Weissacher H, Harréus UA. 2001. Genotoxicity of di-butyl-phthalate and di-iso-butyl-phthalate in human lymphocytes and mucosal cells. Teratog Carcinog Mutagen 21(3):189–96 [cité dans US CPSC 2010a].

Kleinsasser NH, Weissacher H, Kastenbauer ER, Dirschedl P, Wallner BC, Harréus UA. 2000. Altered genotoxicity in mucosal cells of head and neck cancer patients due to environmental pollutants. Eur Arch Otorhinolaryngol 257(6):337–42.

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. Biol Reprod 73(3):482–90.

Kluwe WM. 1982. Overview of phthalate ester pharmacokinetics in mammalian species. Environ Health Perspect 45:3-9.

Knudsen FR, Arukwe A, Pottinger TG. 1998. The in vivo effect of combinations of octylphenol, butylbenzylphthalate and estradiol on liver estradiol receptor modulatioin and induction of zona radiate proteins in rainbow trout: no evidence of synergy. Environ Pollut 103:75-80.

Knudsen FR, Pottinger TG. 1999. Interaction of endocrine disrupting chemicals, singly and in combination, with estrogen-, androgen-, and corticosteroid-binding sites in rainbow trout (Oncorhynchus mykiss). Aquat Toxicol 44:159–70.

[KOAWIN] Octanol Air Partition Coefficient Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2010. Version 1.10. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accessible à l'adresse : http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

Kobrosly RW, Evans S, Miodovnik A, Barrett ES, Thurston SW, Calafat AM, Swan SH. 2014. Prenatal phthalate exposures and neurobehavioral development scores in boys and girls at 6-10 years of age. Environ Health Perspect. 122(5): 521-8.

Koch HM, Becker K, Wittassek M, Seiwert M, Angerer J, Kolossa-Gehring M. 2007. Di-n-butylphthalate and butylbenzylphthalate—urinary metabolite levels and estimated daily intakes: pilot study for the German Environmental Survey on children. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology 17:378-387.

Koch HM, Bolt HM, Preuss R, Angerer J. 2005. New metabolites of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium-labelled DEHP. Arch Toxicol 79(7):367–76.

Koch HM, Calafat AM. 2009. Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. Phil Trans R Soc B 364:2063–78.

Koch HM, Haller A, Weiß T, Käfferlein HU, Stork J, Brüning T. 2012. Phthalate exposure during cold plastisol application—a human biomonitoring study. Toxicol Lett 213(1):100–6.

[KOCWIN] The Soil Adsorption Coefficient Program [Estimation Model]. 2010. Version 2.00. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accessible à l'adresse : http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

Koniecki D, Wang R, Moody RP, Zhu J. 2011. Phthalates in cosmetic and personal care products: Concentrations and possible dermal exposure. Environ Res 111:329–36.

Korfali SI, Sabra R, Jurdi M, Taleb RI. 2013. Assessment of Toxic Metals and Phthalates in Children's Toys and Clays. Arch Environ Contam Toxicol. doi:10.1007/s00244-013-9925-1.

[KOWWIN] Octanol-Water Partition Coefficient Program for Microsoft Windows [Estimation Model]. 2010. Version 1.68. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. Accessible à l'adresse : http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

Kubwabo C, Rasmussen PE, Fan X, Kosarac I, Wu F, Zidek A, Kuchta SL. 2013. Analysis of selected phthalates in Canadian indoor dust collected using household vacuum and standardized sampling techniques. Indoor Air. doi:10.1111/ina.12048.

Kurata Y, Makinodan F, Shimamura N, Katoh M. 2012b. Metabolism of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): comparative study in juvenile and fetal marmosets and rats. J Toxicol Sci. 2012 Feb;37(1):33-49.

Kurata Y, Shimamura N, Katoh M. 2012a. Metabolite profiling and identification in human urine after single oral administration of DEHP. J Toxicol Sci 37(2):401–14.

Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Lee BM. 2009. Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment. J Toxicol Environ Health 72:1446–54.

Lake BG, Brantom PG, Gangolli SD, Butterworth KR, Grasso P, Lloyd AG. 1977a. The hepatic effects of orally administered di-2 ethylhexyl phthalate in the ferret. Biochem Soc Trans 5(1):310–1.

Lake BG, Brantom PG, Gangolli SD, Butterworth KR, Grasso P. 1976. Studies on the effects of orally administered di-(2-ethylhexyl) phthalate in the ferret. Toxicology 6(3):341-56.

Lake BG, Foster JR, Collins MA, Stubberfield CR, Gangolli SD, Srivastava SP. 1982. Studies on the effects of orally administered dicyclohexyl phthalate in the rat. Acta Pharmacol Toxicol 51:217–26.

Lake BG, Harris RA, Grasso P, Gangolli SD. 1978. Studies on the metabolism and biological effects of n-butyl benzyl phthalate in the rat. BIBRA, Projet N^{o} BB-76-312. Rapport n^{o} : 232/78 [cité dans ECB 2007, NICNAS 2008, US CPSC 2010d].

Lake BG, Phillips JC, Linnell JC, Gangolli SD. 1977b. The in vitro hydrolysis of some phthalate diesters by hepatic and intestinal preparations from various species. Toxicol Appl Pharmacol 39(2):239-48.

Lamb IV JC, Chapin RE, Teague J, Davis Lawton A, Reel JR. 1987. Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. Toxicol Appl Pharmacol 88(2):255-69.

Lambrot R, Muczynski V, Lécureuil C, Angenard G, Coffigny H, Pairault C, Moison D, Frydman R, Habert R, Rouiller-Fabre V. 2009. Phthalates impair germ cell development in the human fetal testis in vitro without change in testosterone production. Environ Health Perspect 117(1):32-7.

Langer S, Weschler CJ, Fischer A, Beko G, Toftum J, Clause G. 2010. Phthalate and PAH concentrations in dust collected from Danish homes and daycare centers. Atmos Environ 44:2294–301.

LaRocca J, Binder AM, McElrath TF, Michels KB. 2014. The impact of first trimester phthalate and phenol exposure on IGF2/H19 genomic imprinting and birth outcomes. Environ Res 133:396-406.

Latini G, Wittassek M, Del Vecchio A, Presta G, De Felice C, Angerer J. 2009. Lactational exposure to phthalates in southern Italy. Environ Int 35(2):236-9.

Leblanc GA. 1980. Acute toxicity of priority pollutants to water flea (Daphnia magna). Bull Environ Contam Toxicol 24:684-91.

Lee BM, Koo HJ. 2007. Hershberger assay for antiandrogenic effects of phthalates. J Toxicol Environ Health 70(15–16):1365–70.

Lee SM, Lee JW, Koo BW, Kim MK, Choi DH, Choi IG. 2007. Dibutyl phthalate biodegradation by the white rot fungus, Polyporus brumalis. Biotechnol Bioeng 97:1516–22.

Lefaux R. 1968. Chimie et toxicologie des matières plastiques. Paris, Compagnie française d'éditions, xv, 582 p. [cité dans NICNAS 2008, US CPSC 2011].

Leitz J, Kuballa T, Rehm J, Lachenmeier DW. 2009. Chemical Analysis and Risk Assessment of Diethyl Phthalate in Alcoholic Beverages with Special Regard to Unrecorded Alcohol. PLOS ONE 4(12)

Lertsirisopon R, Soda S, Sei K, Ike M. 2009. Abiotic degradation of four phthalic acid esters in aqueous phase under natural sunlight irradiation. J Environ Sci (China) 21(3):285–90.

Lertsirisopon R, Soda S, Sei K, Ike M, Fujita M. 2006. Biodegradability of four phthalic acid esters under anaerobic condition assessed using natural sediment. J Environ Sci (China) 18(4):793-6.

Letinksi DJ, Connelly MJ, Peterson DR, Parkerton TF. 2002. Slow-stir water solubility measurements of selected alcohols and diesters. Chemosphere 48:257-65.

Leyder F, Boulanger P. 1983. Ultraviolet absorption, aqueous solubility, and octanol-water partition for several phthalates. Bull Environ Contam Toxicol 30:152-7.

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.

Li B, Chi J, Wu WX, Wang ZK. 2007. Effect of nutrients and light on biodegradation of diubtyl phthalate and di-2-ethylhexyl phthalate in Haihe Estuary. Bull Environ Contam Toxicol 79:80–3.

Li Z, Xue F, Xu L, Chifang P, Kuang H, Ding T, Xu C, Sheng C, Gong Y, Wang L. 2011. Simultaneous determination of nine types of phthalate residues in commercial milk products using HPLC-ESI-MS-MS. J Chromatogr Sci 49: 338-43.

Liang D-W, Zhang T, Fang HHP, He J. 2008. Phthalates biodegradation in the environment. Appl Microbiol Biotechnol 80:183-98.

Liang Z, Luo Q, Fan H, Lv S, Zeng Y. 2013. Determination of phthalate esters in the children's products using ultrasonic extraction and gas chromatography. Adv Mater Res 807-9:124-9.

Lin ZP, Ikonomou MG, Jing H, Mackintosh C, Gobas FAPC. 2003. Determination of phthalate ester congeners and mixtures by LC/ESI-MS in sediments and biota of an urbanized marine inlet. Environ Sci Technol 37(10):2100-8.

Lind PM, Lind L. 2011. Circulating levels of bisphenol A and phthalates are related to carotid atherosclerosis in the elderly. Atherosclerosis 218(1):207-13.

Lind PM, Roos V, Rönn M, Johansson L, Ahlström H, Kullberg J, Lind L. 2012a. Serum concentrations of phthalate metabolites are related to abdominal fat distribution two years later in elderly women. Environ Health 11:21.

Lind PM, Zethelius B, Lind L. 2012b. Circulating Levels of Phthalate Metabolites Are Associated With Prevalent Diabetes in the Elderly. Diabetes Care. Juillet 2012;35(7):1519–24.

Lington A, Bird M, Plutnick R and Quance J. 1987. Evaluation of the chronic oral toxicity and carcinogenic potential of diisononyl phthalate (DINP) in rats. Toxicologist 7(1):405, 101. [cité dans ECJRC 2003].

Lington AW, Bird MG, Plutnick RT, Stubblefield WA, Scala RA. 1997. Chronic toxicity and carcinogenic evaluation of diisononyl phthalate in rats. Fund Appl Tox 36:79–89.

Liu H, Liang H, Liang Y, Zhang D, Wang C, Cai H, Shvartsev SL. (2010). Distribution of phthalate esters in alluvial sediment: A case study at JiangHan Plain, Central China. Chemosphere 78(4):382-8.

Liu K, Lehmann KP, Sar M, Young SS, Gaido KW. 2005. Gene expression profiling in utero exposure to phthalate esters reveals new gene targets in the etiology of testicular dysgenesis. Biol Reprod 73:180–92 [cité dans NICNAS 2005].

Liu P, Tian T, Barreto J, Chou J. (2013). Assessment and analysis of phthalate esters, in Lake Pontchartrain, by SPME combining with GC-MS. Environ Technol (United Kingdom) 34(4):453–62.

Liu PS, Lin CM. 2002. Phthalates Suppress the Calcium Signaling of Nicotinic Acetylcholine Receptors in Bovine Adrenal Chromaffin Cells. Tox Appl Pharmacol 183:92–8.

Lopez-Carrillo L, Hernandez-Ramirez RU, Calafat AM. 2010. Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. Environ Health Perspect 118:539-44.

[BDPSNH] Base de données des produits de santé naturels homologués [base de données en ligne]. 2008. Version 1.0. Ottawa (Ont.), Santé Canada. Accessible à l'adresse : http://webprod5.hc-sc.gc.ca/lnhpd-bdpsnh/index-fra.jsp

[BDPSNH] Base de données des produits de santé naturels homologués [base de données en ligne]. 2014. Ottawa (Ont.), Santé Canada. [Dernière modification le 8 mai 2009]. Ottawa (Ont.), Santé Canada.

Lu KY, Tseng FW, Wu CJ, and Liu PS. 2004. Suppression by phthalates of the calcium signaling of human nicotinic acetylcholine receptors in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. Toxicology 200:113–21.

Ma P, Yan B, Zeng Q, Liu X, Wu Y, Jiao M, Liu C, Wu J. 2014. Oral exposure of Kunming mice to diisononyl phthalate indices hepatic and renal tissue injury through the accumulation of ROS. Protective effect of melatonin. Food Chem Toxicol 68:247-256.

Ma Y, Hashi Y, Ji F, Lin J-M. 2010. Determination of phthalates in fruit jellies by dispersive SPE coupled with HPLC-MS. J Sep Sci 33:251–7.

Mackintosh C. 2002. Distribution of phthalate esters in a marine food web. School of Resource and Environmental Management. Projet présenté pour répondre partiellement aux exigences de la maîtrise en gestion des ressources. Rapport N° 295. Avril 2002. Université Simon Fraser. p. 357.

Mackintosh CE, Maldonado J, Hongwu J, Hoover N, Chong A, Ikonomou MG, Gobas FAPC. 2004. Distribution of phthalate esters in a marine aquatic food web: Comparison to polychlorinated biphenyls. Environ Sci Technol 38(7):2011-20.

Mackintosh CE, Maldonado JA, Ikonomou MG, Gobas FAPC. 2006. Sorption of phthalate esters and PCBs in a marine ecosystem. Environ Sci Technol 40(11):3481-8.

Madsen PL, Thyme JB, Henrikenk K, Moldrup P, Roslev P. 1999. Kinetics of di-(2-ethylhexyl)phthalate mineralization in sludge-amended soil. Environ Sci Technol 33:2601-6.

Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, Chellakooty M, Schmidt IM, Suomi AM, Virtanen HE, Petersen DV, et al., 2006. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. Environ Health Perspect 114(2):270–6.

Mankidy R, Wiseman S, Ma H, Giesy JP. 2013. Biological impact of phthalates. Toxicol Lett 217:50–8.

Martinez-Nava GA, Burguete-Garcia AI, Lopez-Carrillo L, Hernández-Ramirez RU, Madrid-Marina V, Cebrián ME. 2013. PPARγ and PPARGC1B polymorphisms modify the association between phthalate metabolites and breast cancer risk. Biomarkers. 18(6): 493-501.

Mathieu-Denoncourt J, Wallace SJ, de Solla SR, Langlois VS. 2015. Plasticizer endocrine disruption: highlighting developmental and reproductive effects in mammals and non-mammalian aquatic species. Gen Comp Endocrinol. Article sous presse.

Mayer FL. 1976. Residue dynamics of di-2-ethylhexyl phthalate in fathead minnows (Pimephales promelas). J Fish Res Board Can = J Off rech pêch Can 33:2610–3.

McCarty LS, Arnot JA, Mackay D. 2013. Evaluation of critical body residue data for acute narcosis in aquatic organisms. Environ Toxicol Chem 32(10):2301-14.

McCarty LS, Mackay D. 1993. Enhancing ecotoxicological modeling and assessment: body residues and modes of toxic action. Environ Sci Technol 27(9):1719-28.

McConnell ML. 2007. Distribution of phthalate monoesters in an aquatic food web. School of Resource and Environmental Management. Projet réalisé dans le cadre de la maîtrise en gestion des ressources. Rapport N° 426. Spring 2007. Burnaby (Colombie-Britannique) : Université Simon Fraser. p. 78.

McIntyre BS, Barlow NJ, Foster PM. Male rats exposed to linuron in utero exhibit permanent changes in anogenital distance, nipple retention, and epididymal malformations that result in subsequent testicular atrophy. Toxicol Sci. Janvier 2002;65(1):62–70.

McIntyre BS, Barlow NJ, Foster PMD. 2001. Androgen-mediated development in male rat offspring exposed to flutamide in utero: Permanence and correlation of early postnatal changes in anogenital distance and nipple retention with malformations in androgen-dependent tissues. Toxicol Sci 62(2):236-49.

McIntyre BS, Barlow NJ, Foster PMD. 2002. Male rats exposed to linuron in utero exhibit permanent changes in anogenital distance, nipple retention, and epididymal malformations that result in subsequent testicular atrophy. Toxicol Sci 65(1):62-70.

McIntyre BS, Barlow NJ, Wallace DG, Maness SC, Gaido KW, Foster PMD. 2000. Effects of in utero exposure to linuron on androgen-dependent reproductive development in the male Crl:CD(SD)BR rat. Toxicol Appl Pharmacol 167(2):87-99.

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. J Appl Toxicol 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 diisoheptyl phthalate in rodents. Reprod Toxicol 21:241-52.

McKinnell C, Sharpe RM, Mahood K, Hallmark N, Scott H, Ivell R, Staub C, Jégou B, Haag F, Koch-Nolte F, et al., 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):4536–44.

Meeker JD, Ferguson KK. 2011. Relationship between urinary phthalate and bisphenol A concentrations and serum thyroid measures in U.S. adults and adolescents from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2008. Environ Health Perspect 119(10):1396-402.

Meeker JD, Ferguson KK. 2014. Urinary Phthalate Metabolites Are Associated With Decreased Serum Testosterone in Men, Women, and Children From NHANES 2011–2012. J Clin Endocrinol Metab 99(11): 4346-4352.

Meeker JD, Hu H, Cantonwine DE. 2009. Urinary phthalate metabolites in relation to preterm birth in Mexico City. Environ Health Perspect 117(10):1587-92.

Melnick RL, Morrissey RE, Tomaszewski KE. 1987. Studies by the national toxicology program on di(2-ethylhexyl)phthalate. Toxicol Ind Health 3(2):99–118.

Mendiola J, Stahlhut RW, Jørgensen N, Liu F, Swan SH. 2011. Shorter anogenital distance predicts poorer semen quality in young men in Rochester, New York. Environ Health Perspect 119(7):958-63.

Mentlein R, Butte W. 1989. Hydrolysis of phthalate esters by purified rat and human liver carboxylesterases. Biochem Pharmacol 38(18):3126–8.

Miao M, Yuan W, He Y, Zhou Z, Gao E, Li G, L D. 2011. In utero exposure to bisphenol-A and anogenital distance of male offspring. Birth Defects Res A 91:867–72.

Mieritz MG, Frederiksen H, Sorensen K. 2012. Urinary phthalate excretion in 555 healthy Danish boys with and without pubertal gynecomastia. Int J Androl 35:227-35.

Min KB, Min JY. 2014. Urinary phthalate metabolites and the risk of low bone mineral density and osteoporosis in older women. J Clin Endocrinol Metab 99(10):E1997-2003.

Mint A, Hotchkiss SAM. 1993. Percutaneous absorption of dimethyl phthalate and di-n-butyl phthalate through rat and human skin in vitro. Dans : Prediction of percutaneous penetration. Brain KR, J. V., Hadgraft J and Walters KA, editor. Cardiff. Cité au European Chemicals Bureau (2003): STS Publishing. 646–57 pp.

Mint A, Hotchkiss SAM, Caldwell J. 1994. Percutaneous absorption of diethyl phthalate through rat and human skin in vitro. Toxicol In Vitro 8(2):251-6.

Miodovnik A, Engel SM, Zhu C, et al., 2011. Endocrine disruptors and childhood social impairment. Neurotoxicology. 2011 Mar;32(2):261–7.

Mitchell RT, Childs AJ, Anderson RA, Van Den Driesche S, Saunders PTK, McKinnell C, Wallace WHB, Kelnar CJH, Sharpe RM. 2012. Do phthalates affect steroidogenesis by the human fetal testis? Exposure of human fetal testis xenografts to di-n-butyl phthalate. J Clin Endocrinol Metab 97(3):E341–8.

Monsanto. 1981a. Sub-acute inhalation toxicity of Santicizer 160 as an aerosol-vapour administrated for four weeks to Sprague-Dawley rats. Projet N^{o} ML-79-016/790047. Rapport N^{o} MSL 1497 [cité dans ECB 2007, NICNAS 2008].

Monsanto. 1981b. Sub-acute inhalation toxicity of Santicizer 160 as an aerosol-vapour administrated for four weeks to Sprague-Dawley rats. Projet N^{o} ML-79-016/790047. Rapport N^{o} MSL 1497 [cité dans NICNAS 2008].

Monsanto. 1982a. Thirteen-week inhalation toxicity of Santicizer 160 plasticizer vapour-aerosol to Sprague-Dawley rats. Projet N° 790179/ML-79-114. Rapport N^{o} MSL-2713 [cité dans ECB 2007, NICNAS 2008].

Monsanto Environmental Health Laboratory. 1982b Ames/Salmonella Mutagenicity Assay of Santicizer 278. St. Louis. Rapport inédit [cité dans Robust Summary - ACC Phthalates Esters Panel] [cité par la US EPA, 2006; 2010].

Monsanto Research Corporation. 1982c. Salmonella Mutagenicity Assay of Santicizer 261. Rapport inédit. Accessible à l'adresse : http://www.epa.gov/hpvis/index.html

Montuori P, Jover E, Morgantini M, Bayona JM, Triassi M. 2008. Assessing human exposure to phthalic acid and phthalate esters from mineral water stored in polyethylene terephthalate and glass bottles. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess 25(4):511-8.

Moore MR. 1998a. Oncogenicity study in rats with di(isononyl) phthalate including ancillary hepatocellular proliferation and biochemical analyses. Covance Laboratories, Inc., Vienne, VA 22182. Pour Aristech Chemical Corporation, Pittsburgh, PA 15230. 13 mai 1998. Covance 2598-104 [cité dans US CPSC 2010b].

Moore MR. 1998b. Oncogenicity study in mice with di(isononyl) phthalate including ancillary hepatocellular proliferation and biochemical analyses. Covance Laboratories, Inc., Vienne, VA 22182. Pour Aristech Chemical Corporation, Pittsburgh, PA 15230. 29 janvier 1998. Covance 2598-105 [cité dans NICNAS 2008, US CPSC 2010b].

Moore MR. 1998c. Oncogenicity study in mice with di(isononyl) phthalate including ancillary hepatocellular proliferation and biochemical analyses. Covance Laboratories, Inc., Vienne, VA 22182. Pour Aristech Chemical Corporation, Pittsburgh, PA 15230. 29 janvier 1998. Covance 2598-105 [cité dans US CPSC 2010b].

Morin A. 2003. Distribution of phthalate esters in marine mammal food chain from Canada's Eastern Arctic. Mémoire de maîtrise. Université Simon Fraser, Colombie-Britannique Rapport N° 338, 1–89 pp.

Morrissey RE, Lamb JC 4th, Morris RW, Chapin RE, Gulati DK, Heindel JJ. 1989. Results and evaluations of 48 continuous breeding reproduction studies conducted in mice. Fundam Appl Toxicol 13:747–77.

Mosher DF, Doyle MJ, Jaffe EA. 1982. Synthesis and secretion of thrombospondin by cultured human endothelial cells. J Cell Biol 93:343–8.

[MPBPVPWIN] Melting Point Boiling Point Vapour Pressure Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2010. Version 1.43. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accessible à l'adresse : http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

[MSDS] Material Safety Data Sheet. 2011. Benzyl 2-ethylhexyl phthalate (CAS RN 27215-22-1). Portland (OR) : TCI America. [Cité onsulté en décembre 2014]. Accessible à l'adresse : www.msdsonline.com

[MSDS] Material Safety Data Sheet. 2012. Isobutyl cyclohexyl phthalate (CAS RN 5334-09-8). West Chester (PA) : Chem Service Inc. [Cité en décembre 2014]. Accessible à l'adresse : www.msdsonline.com

[MSDS] Material Safety Data Sheet. 2014. Diisooctyl phthalate (CAS RN 27554-26-3). Version 1. West Chester (PA) : Chem Service Inc. [cité en décembre 2014]. Accessible à l'adresse : www.msdsonline.com

Murphy J. 2001. Additives for Plastics Handbook – deuxième édition. Oxford (UK): Elsevier Advanced Technology. p. 171.

Mylchreest E, Sar M, Cattley RC, Foster PMD. 1999. Disruption of androgen-regulated male reproductive development by di(n- butyl) phthalate during late gestation in rats is different from flutamide. Toxicol Appl Pharmacol 156(2):81-95.

Mylchreest E, Wallace DG, Cattley RC, Foster PMD. 2000. Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to di(n-butyl) phthalate during late gestation. Toxicol Sci 55(1):143-51.

Nagao T, Ohta R, Marumo H, Shindo T, Yoshimura S, Ono H. 2000. Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive study. Reprod Toxicol 14:513-32.

Nakada N, Nyunoya H, Nakamura M, Hara A, Iguchi T, Takada H. 2004. Identification of estrogenic compounds in wastewater effluent. Environ Toxicol Chem 23(12):2807-15.

Nakajin S, Sinoda S, Ohno S, Nakazawa H, Makino T. 2001. Effect of phthalate esters and alkylphenols on steroidogenesis in human adrenocortical H295R cells. Environ Toxicol Pharmacol 10:103–10.

Nanni N, Fiselier K, Grob K, Di Pasquale M, Fabrizi L, Aureli P, Coni E. 2011. Contamination of vegetable oils marketed in Italy by phthalic acid esters. Food Control 22: 209-14.

[NAS] National Academies of Science. 2008. Phthalates and Cumulative Risk Assessment: The Task Ahead. Committee on the Health Risks of Phthalates, National Research Council. Numéro d'ISBN : 0-309-12842-0. Accessible à l'adresse : http://www.nap.edu/catalog/12528.html

Nativelle C, Picard K, Valentin I, Lhuguenot JC, Chagnon MC. 1999. Metabolism of n-butyl benzyl phthalate in the female Wistar rat. Identification of new metabolites. Food Chem Toxicol 37(8):905-17.

Ng KM, Chu I, Bronaugh RL, Franklin CA, Somers DA. 1992. Percutaneous absorption and metabolism of pyrene, benzo[a]pyrene, and di(2-ethylhexyl) phthalate: Comparison of in vitro and in vivo results in the hairless guinea pig. Toxicol Appl Pharmacol 115(2):216-23.

[NICNAS] National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. 2008X. Phthalates Hazard Compendium. A summary of physiochemical and human health hazard data for 24 ortho-phthalate chemicals. Australian Government Department of Health and Ageing. Accessible à l'adresse :

http://www.nicnas.gov.au/__data/assets/pdf_file/0008/4958/Phthalate-Hazard-Compendium.pdf

[NICNAS] National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. 2008a. Existing Chemical Hazard Assessment Report. Diisobutyl Phthalate. Australian Government Department of Health and Ageing. Accessible à l'adresse : http://www.nicnas.gov.au/__data/assets/pdf_file/0006/4965/DIBP-hazard-assessment.pdf

[NICNAS] National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. 2008b. Existing Chemical Hazard Assessment Report. Butylbenzyl Phthalate. Australian Government Department of Health and Ageing. Accessible à l'adresse : http://www.nicnas.gov.au/__data/assets/pdf_file/0009/4959/BBP-hazard-assessment.pdf

[NICNAS] National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. 2008c. Existing Chemical Hazard Assessment Report. Diisoheptyl Phthalate. Australian Government Department of Health and Ageing. Accessible à l'adresse : http://www.nicnas.gov.au/__data/assets/pdf_file/0020/4970/DiHepP-hazard-assessment.pdf

[NICNAS]. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. 2010. Priority Existing Chemical Assessment Report. Number 32. Diethylhexyl Phthalate. Australian Government Department of Health and Ageing. Accessible à l'adresse : http://www.nicnas.gov.au/chemical-information/pec-assessments

[NICNAS]. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. 2011. Priority Existing Chemical Assessment Report. Number 33. Diethyl Phthalate. Australian Government Department of Health and Ageing. Accessible à l'adresse : http://www.nicnas.gov.au/chemical-information/pec-assessments

Niino T, Asakura T, Ishibashi T, Itoh T, Sakai S, Ishiwata H, Yamada T, Onodera S. 2003. A simple and reproducible testing method for dialkyl phthalate migration from polyvinyl chloride products into saliva simulant. J Food Hyg Soc Japan 44:13–8.

Nishihara T, Nishikawa J, Kanayama T, Dakeyama F, Saito K, Imagawa M, Takatori S, Kitagawa Y, Hori S, Utsumi H. 2000. Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. J Health Sci 46(4):282–98.

Nomura Y, Mitsui N, Bhawal UK, Sawajiri M, Tooi O, Takahashi T, Okazaki M. 2006. Estrogenic activity of phthalate esters by in vitro VTG assay using primary-cultured Xenus hepatocytes. Dent Mater J 25(3):533–7.

Norman A, Börjeson H, David F, Tienpont B, Norrgren L. 2007. Studies of uptake, elimination, and late effects in Atlantic salmon (Salmo salar) dietary exposed to Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) during early life. Arch Environ Contam Toxicol 52:235–42.

Norrgren L, Blom A, Andersson PL, Borjesson H, Larsson DGJ and Olsson P-E. 1999. Effects of potential xenoestrogens (DEHP, nonylphenol and PCB) on sexual differentiation in juvenile Atlantic salmon (Salmo salar). Aquat Ecosyst Health Manage 2/3: 311-7.

[NRC] National Research Council. 2012. Material Emissions Testing for Phthalates. Rapport inédit.

[NTP] National Toxicology Program. 1982a. Carcinogenesis Bioassay of Butyl Benzyl Phthalate in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Study). NTP-80-25, NIH Publication No. 82-1769. Technical Report Series No. 213.

[NTP] National Toxicology Program. 1982b. Carcinogenesis Bioassay of Butyl Benzyl Phthalate in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Study). NTP-80-25, NIH Publication No. 82-1769. Technical Report Series No. 213.

[NTP] National Toxicology Program. 1983. Salmonella mutagenesis test results. NTP Technical Bulletin 9:5–6.

[NTP] National Toxicology Program. 1990. Final Report on the Developmental Toxicity of Butyl Benzyl Phthalate in CD-1-Swiss Mice. NTP Report No. 90-114 [cité dans NICNAS 2008].

[NTP] National Toxicology Program. 1995. Toxicity Report Series Number 30 by Marsman DS. Technical Report on Toxicity Studies of Dibutyl Phthalate (CAS No. 84-74-2) Administered in Feed to F334/N Rats and B6C3F1 Mice. NIH Publication 95-3353. National Toxicology Program, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. April 1995.

[NTP] National Toxicology Program. 1997a. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Butyl Benzyl Phthalate (CAS No. 85-68-7) in F344/N Rats (Feed Studies). Report No. NTP TR 458. NIH Publication No. 97-3374: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health [cité dans NICNAS 2008].

[NTP] National Toxicology Program. 1997b. Effects of Dietary Restriction on Toxicology and Carcinogenesis Studies in F344/N Rats and B6C3F1 Mice. NTP Technical Report No. 460. NIH Publication No. 97-3376 [cité dans ECB 2007, NICNAS 2008, US CPSC 2010d].

[NTP] National Toxicology Program. 1997c. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Butyl Benzyl Phthalate (CAS No. 85-68-7) in F344/N Rats (Feed Studies). Report No. NTP TR 458. NIH Publication No. 97-3374: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health.

[NTP] National Toxicology Program. 1997d. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Butyl Benzyl Phthalate (CAS No. 85-68-7) in F344/N Rats (Feed Studies). Report No. NTP TR 458. NIH Publication No. 97-3374: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health [cité dans NICNAS 2008].

NTP Expert Panel. 2002. NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of butyl benzyl phthalate. Reprod Toxicol 16:453-87.

[NTP-CERHR] National Toxicology Program. 2003. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di-isononyl Phthalate (DINP). NTP CERHR MON. Mars 2003;(2):i–III90.

Nuodex Inc. 1982a. Acute Inhalation Toxicity - Rats. TSCA OTS84003A, Document ID: 878210255.

Nuodex Inc. 1982b. Acute Dermal Toxicity - Rabbits. TSCA OTS84003A, Document ID: 878210253.

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2008. Guidance Document on Mammalian Reproductive Toxicity Testing and Assessment. Number 43. ENV/JM/MONO(2008)16. Accessible à l'adresse : http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2008)16&doclanguage=en

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. eChemPortal. SIDS Initial Assessment Profile, SIAM 19, du 19 au 22 octobre 2014. Accessible à l'adresse : http://webnet.oecd.org/hpv/UI/handler.axd?id=3744a3ff-ef6d-4a04-ba90-f311d99e62d0 [cité en 2014]

OCDE – Boîte à outils QSAR [Outil de références croisées]. 2012. Version 3.0. Paris (FR), Organisation de coopération et de développement économiques, Direction de l'Environnement. [Cité en juin 2014]. Accessible à l'adresse : http://www.oecd.org/fr/env/ess/risques/projetdelocdesurlesrelationsquantitativesdestructure-activiteqsars.htm

[OEHHA] Office of Environmental Health Hazard Assessment. 2013a. Evidence on the carcinogenicity of butyl benzyl phthalate (BBP). Reproductive and Cancer Hazard Assessment Branch. California Environmental Protection Agency. Accessible à l'adresse : http://www.oehha.ca.gov/Prop65/hazard_ident/pdf_zip/BBP_HID10042013.pdf

[OEHHA] Office of Environmental Health Hazard Assessment. 2013b. Evidence on the carcinogenicity of diisononyl phthalate (DINP). Reproductive and Cancer Hazard Assessment Branch. California Environmental Protection Agency. Accessible à l'adresse : http://www.oehha.ca.gov/Prop65/hazard_ident/pdf_zip/DINP_HID100413.pdf

[OEHHA] Office of Environmental Health Hazard Assessment. 2013c. Chemical listed effective December 20, 2013 as known to the state of California to cause cancer: Diisononyl Phthalate (DINP). Accessible à l'adresse : http://www.oehha.org/prop65/CRNR_notices/list_changes/122013P65list.html

Oehlmann J, Schulte-Oehlmann U, Kloas W, Jagnytsch O, Lutz I, Kusk KO, Wollenberger L, Santos EM, Paull GC, Van Look KJW, and Tyler CR. 2009. A critical analysis of the biological impacts of plasticizers on wildlife. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 364(1526):2047–62.

O'Grady DP, Howard PH, Werner AF. 1985. Activated sludge biodegradation of 12 commercial phthalate esters. Appl Environ Micro 49(2):443–5. In: EURAR 2003a.

Ohnishi T, Yoshida T, Igarashi A, Muroi M, Tanamoto K. 2008. Effects of possible endocrine disruptors on MyD88-independent TLR4 signaling. FEMS Immunol Med Microbiol 52:293–5.

Oishi S and Hiraga K. 1980a. Testicular atrophy induced by phthalic acid esters: Effect on testosterone and zinc concentrations. Toxicol Appl Pharmacol 53(1):35-41.

Oishi S and Hiraga K. 1980b. Effect of phthalic acid esters on mouse testes. Toxicol Lett 5(6):413–6.

Okubo T, Suzuki T, Yokoyama Y, Kano K, Kano I. 2003. Estimation of Estrogenic and Anti-estrogenic Activities of Some Phthalate Diesters and Monoesters by MCF-7 Cell Proliferation Assay in vitro. Biol Pharm Bull 26:1219–24.

Olsen L, Lind L, Lind PM. 2012. Associations between circulating levels of bisphenol A and phthalate metabolites and coronary risk in the elderly. Ecotoxicol Environ Safety 80:179–83.

Ono H, Saito Y, Imai K, Kato M. 2004. Subcellular distribution of di-(2-ethylhexyl)phthalate in rat testis. J Toxicol Sci 29(2):113-24.

Oshima M, Ohno S, Nakajin S. 2005. Inhibitory Effects of Some Possible Endocrine-Disrupting Chemicals on the Isozymes of Human 11B-Hydroxysteroid Dehydrogenase and Expression of their mRNA in Gonads and Adrenal Glands. Environ Sci 12(4):219–30.

Otton SV, Sura S, Blair J, Ikonomou MG, Gobas FAPC. 2008. Biodegradation of mono-alkyl phthalate esters in natural sediments. Chemosphere 71:2011-6.

Page BD, Lacroix GM. 1992. Studies into the transfer and migration of phthalate esters from aluminium foil-paper laminates to butter and margarine. Food Addit Contam 9(3):197-212.

Page BD, Lacroix GM. 1995. The occurrence of phthalate ester and di-2-ethylhexyl adipate plasticizers in Canadian packaging and food sampled in 1985–1989: A survey. Food Addit Contam 12(1):129-51.

Parkerton T, Winkelmann D. 2004. An assessment of the persistence, bioaccumulation, and inherent toxicity of selected phthalates, trimellitates, adipates, and related monoesters on the Canadian Domestic Substances List (DSL). Rédigé pour : Phthalate

Esters Panel of the American Chemistry Council. 9 Août 2004. Annandale (NJ) : ExxonMobil Biomedical Sciences Inc.

Payan JP, Marty JP, Fabry JP, Beydon D, Boudry I, Ferrari E, Canel F, Grandclaude MC, Vincent CM. 2001. In vivo and in vitro percutaneous absorption of [(14)C]di-N-butylphthalate in rat. Drug Metab Dispos 29(6):843-54.

Pelling D, Phillips JC, Cunninghame ME. 1997. Absorption of hydrophilic and lipophilic compounds through epidermal and subepidermal strata of rat skin in vitro. Toxicol In Vitro 12(1):47-55.

Peng XW, Li XG. 2012. Compound-specific isotope analysis for aerobic biodegradation of phthalate acid esters. Talanta 97: 445-449.

[PhysProp] Interactive PhysProp Database [base de données en ligne]. 2006. Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation [consulté le 17 février 2012]. Accessible à l'adresse : http://www.syrres.com/esc/physdemo.htm

Petersen JH, Jensen LK. 2010. Phthalates and food-contact materials: enforcing the 2008 European Union plastics legislation. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess 27(11):1608–16.

Peterson DR, Staples CA. 2003. Degradation of phthalate esters in the environment. Dans : Staples, C.A. (Éd.), Phthalate esters. Dans : Handbook of Environmental Chemistry, V.3. Part Q. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Hong Kong-London-Milan- Paris-Tokyo, p. 85-124.

Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, Petit C, Calafat AM, Ye X, Silva MJ, Brambilla C, Pin I, Charles MA, Cordier S, Slama R. 2012. Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. Environ Health Perspect 120(3):464-70.

Phokha W, Kessler W, Csanady GA, Filser JG. 2002. Toxicokinetics of di(2-ethylhexyl) phthalate and mono(2-ethylhexyl) phthalate in non-pregnant and pregnant rats. [Résumé] Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 365(Suppl 1: R497):128.

[PhysProp] Interactive PhysProp Database [base de données en ligne]. 2006. Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accessible à l'adresse : www.syrres.com/what-we-do/databaseforms.aspx?id=386

Piersma AH, Verhoef A, Dormans JAMA, Elvers LH, de Valk V, te Biesebeek JD, Pieters MN, Slob W. 1999. Developmental and testicular toxicity of butyl benzyl phthalate in the rat and the impact of study design. Rijksinstitut Voor Volksgezondheid en Milieu (National Institute of Public Health and the Environment) Bilthoven, Netherlands. RIVM. Rapport n° 650040 001 [cité dans NICNAS 2008].

Piersma AH, Verhoef A, Dormans JAMA, Elvers LH, de Valk V, te Biesebeek JD, Pieters MN, Slob W. 2000. Developmental and testicular toxicity of butyl benzyl phthalate in the rat and the impact of study design. Rijksinstitut Voor Volksgezondheid

en Milieu (National Institute of Public Health and the Environment) Bilthoven, Netherlands. RIVM. Rapport N° 650040 001 [cité dans ECB 2007, NICNAS 2008].

Piersma AH, Verhoef A, Dortant PM. 1995. Evaluation of the OECD 421 reproductive toxicity screening test protocol using butyl benzyl phthalate. Toxicology 99:191–7 [cité dans NICNAS 2008].

Polanska K, Ligocka D, Sobala W, Hanke W. 2014. Phthalate exposure and child development: the Polish Mother and Child Cohort Study. Early Hum Dev. 90(9): 477-485.

Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli VE, Procter BG, Chu I. 1997. Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate in the rat. Food Chem Toxicol 35(2):225-39.

Étude présentée. 2014a. Projet non publié et confidentiel présenté à Environnement Canada dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques. Gatineau (Qc), Environnement Canada, Division de la mobilisation et de l'élaboration de programmes Référence interne : 1979 study_16883-83-3_Other.

Étude présentée. 2014b. Projet non publié et confidentiel présenté à Environnement Canada dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques. Gatineau (Qc), Environnement Canada, Division de la mobilisation et de l'élaboration de programmes Référence interne : 1979 study_68515-40-2_Other_3.

Étude présentée. 2014c. Projet non publié et confidentiel présenté à Environnement Canada dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques. Gatineau (Qc), Environnement Canada, Division de la mobilisation et de l'élaboration de programmes Référence interne : 1986 study_85-68-7_Other_2.

Étude présentée. 2014d. Projet non publié et confidentiel présenté à Environnement Canada dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques. Gatineau (Qc), Environnement Canada, Division de la mobilisation et de l'élaboration de programmes Référence interne : 2008 study_85-68-7_Other

[PubChem] PubChem Compound [Internet database]. Accessible à l'adresse : http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/. Bethesda (MD) : National Library of Medicine, États-Unis. [Cité le 12 mai 2014].

Rakkestad KE, Dye CJ, Yttri KE, Holme JA, Hongslo JK, Schwarze PE, Becher R. 2007. Phthalate levels in Norwegian indoor air related to particle size fraction. J Environ Monit 9:1419–25.

Randall RC, Ozretich RJ, Boese LB. 1983. The acute toxicity of butyl benzyl phthalate to the saltwater fish English sole, Parophrys vetulus. Environ Sci Technol 17(11): 670-2.

Ratzlaff D. 2004. Bioconcentration and Biotransformation of Selected Phthalate Esters in Rainbow Trout (Oncorhynchus mykiss). Projet de recherche. Université Simon Fraser.

Redman AD, Parkerton TF, Paumen ML, McGrath JA, Haan KD, Toro DM. 2014. Extension and validation of the target lipid model for deriving predicted no-effect concentrations for soils and sediments. Environ Toxicol Chem 9999:1–9.

Ren H, Aleksunes LM, Wood C, Vallanat B, George MH, Klaassen CD, Corton JC. 2010. Characterization of peroxisome proliferator-activated receptor alpha-independent effects of PPARalpha activators in the rodent liver: di- (2-ethylhexyl) phthalate also activates the constitutive-activated receptor. Toxicol Sci 113:45–59.

Rhodes C, Orton TC, Pratt IS, Batten PL, Bratt H, Jackson SJ, Elcombe CR. 1986. Comparative pharmacokinetics and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in rats and marmosets: extrapolation of effects in rodents to man. Environ Health Perspect. Mars;65:299–307.

Rhodes JE, Adams WJ, Biddinger GR, Robillard KA, Gorsuch JW. 1995. Chronic toxicity of 14 phthalate-esters to Daphnia-magna and rainbow-trout (Oncorhynchus-mykiss). Environ Toxicol Chem 14(11):1967-76.

RIVM (1998). Phthalate release from soft PVC baby toys. Institut national de la santé publique et de la protection de l'environnement – RIVM. Rapport du Groupe de consensus néerlandais. RIVM – Rapport 31 3320 002, Könemann WH (éd.), Bilthoven, Pays-Bas. Accessible à l'adresse :
http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/613320002.pdf

Robinson EC. 1991. Lack of neuropathological changes in rats after exposure to butyl benzyl phthalate. J Toxicol Environ Health 32:345–7 [cité dans ECB 2007, NICNAS 2008].

Roslev P, Madsen PL, Thyme JB, Henriksen K. 1998. Degradation of phthalate and di-(2-ethylhexyl) phthalate by indigenous and inoculated microorganisms in sludge-amended soil. Appl Environ Microbiol 64:4711-9.

Rowland IR, Cottrell RC, Phillips JC. 1977. Hydrolysis of phthalate esters by the gastro-intestinal contents of the rat. Food Cosmet Toxicol 15(1):17-21.

Rubin HE, Subba-Rao RV, Alexander M. 1982. Rates of mineralization of trace concentrations of aromatic compounds in lake water and sewage samples. Appl Environ Microbiol 43:1133–8.

Rüdel H, Schmidt S, Kordel W, Klein W. 1993. Degradation of pesticides in soil: comparison of laboratory experiments in a biometer system and outdoor lysimeter experiments. Sci Total Environ 132:181–200.

Rudel RA, Camann DE, Spengler JD, Korn LR, Brody JG. 2003. Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. Environ Sci Technol 37:4543-53.

Rudel RA, Dodson RE, Perovich LJ, Morello-Frosch R, Camann DE, Zuniga MM, Yau AY, Just AC, Green Brody J. 2010. Semivolatile endocrine-disrupting compounds in paired indoor and outdoor air in two northern California communities. Environ Sci Technol 44(17): 6583-90.

Saeger VW, Tucker ES. 1976. Biodegradation of phthalic acid esters in river water and activated sludge. Appl Environ Microbiol 31:29-34.

Saillenfait A, Sabaté J, Gallissot F. 2003. Comparative embryotoxicities of butyl benzyl phthalate, mono-n-butyl phthalate and mono-benzyl phthalate in mice and rats: In vivo and in vitro observations. Reprod Toxicol 17(5):575-83.

Saillenfait AM, Gallissot F, Sabate JP. 2009. Differential developmental toxicities of di-n-hexyl phthalate and dicyclohexyl phthalate administered orally to rats. J Appl Toxicol 29:510–21.

Saillenfait AM, Payan JP, Fabry JP, Beydon D, Langonne I, Gallissot F, Sabate JP. 1998. Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of di-n-butyl phthalate administered to pregnant rats. Toxicol Sci 45(2):212-24.

Saillenfait AM, Sabaté JP, Gallissot F. 2005. RÉSUMÉ : Developmental toxic effects of di-iso-butyl phthalate administered by gavage to rats. British Toxicology Society Congress, Warwick, March 21–23, 2005. Toxicology 213(3):231–2. Résumé dans Saillenfait et al. (2006) [cité dans Saillenfait & Laudet-Hesbert 2005, ECHA, 2009, RTECS, 2010].

Saillenfait AM, Sabaté JP, Gallissot F. 2006. Developmental toxic effects of diisobutyl phthalate, the methyl-branched analogue of di-n-butyl phthalate, administered by gavage to rats. Toxicol Lett 165(1):39-46.

Saillenfait AM, Sabaté JP, Gallissot F. 2008. Diisobutyl phthalate impairs the androgen-dependent reproductive development of the male rat. Reprod Toxicol 26(2):107-15.

Sannino A. 2009. Survey of phthalate levels in Italian oily foods contained in glass jars with PVC gaskets. Food Addit Contam Part B Surveill 2(2):166–70.

Santana J, Giraudi C, Marengo E, Robotti E, Pires S, Nunes I, Gaspar EM. 2014. Preliminary toxicological assessment of phthalate esters from drinking water consumed in Portugal. Environ Sci Pollut Res Int 21:1380–90.

Santé Canada, Liste critique des ingrédients des cosmétiques. 2007a. Ottawa (Ont.), Santé Canada, Sécurité des produits de consommation. Accessible à l'adresse : http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/cosmet-person/hot-list-critique/index-fra.php

Santé Canada. 1998. Exposure factors for assessing total daily intake of priority substances by the general population of Canada. Rapport non publié. Ottawa (ON): Health Canada, Environmental Health Directorate.

Santé Canada. 2007b. Market Evaluation: Analysis of phthalate content in children's toys. Bureau de la sécurité des produits de consommation. Projet n° 850950.

Santé Canada. 2010. Rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les measures de la santé Cycle 1. http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/chms-ecms/index-fra.php Téléchargé le 27 novembre 2013.

Santé Canada. 2013. Deuxième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête cahadienne sur les measures de la santé Cycle 2 (2009 à 2011). ISBN: 978-0-660-20754-4. http://publications.gc.ca/collections/collection_2013/sc-hc/H128-1-10-601-1-fra.pdf.

Santé Canada. 2014. Survey 2014–15: Determination of a Series of 34 Phthalates in Plastic Consumer Products. Bureau de la sécurité des produits de consommation. Projet n° 2014-2047.

Santé Canada. 2015a. 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. Ottawa (Ont.), Santé Canada. Accessible à l'adresse : http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/group/phthalate/index-fra.php

Santé Canada. 2015b. Supporting documentation: Evaluation of epidemiologic studies on phthalate compounds and their metabolites. Ottawa (Ont.), Santé Canada. Disponible sur demande à l'adresse : substances@ec.gc.ca

Santé Canada. 2015c. Supporting documentation: Carcinogenicity of phthalates – Common MOA by tumor types. Ottawa (Ont.), Santé Canada. Disponible sur demande à l'adresse : substances@ec.gc.ca

Sargis RM, Johnson DN, Choudhury RA, Brady MJ. 2010. Environmental Endocrine Disruptors Promote Adipogenesis in the 3T3-L1 Cell Line through Glucocorticoid Receptor Activation. Obesity 18:1283–8.

Sastry VMVS, Rao GRK. 1995. Dioctyl phthalate, and anti-bacterial compound from the marine brown alga – Saragassum wightii. J App Phycol 7:1985–6.

Sathyanarayana S, Barrett E, Butts S, Wang C, and Swan SH. 2014. Phthalate Exposure and Reproductive Hormone Concentrations in Pregnancy. Reproduction. 147(4): 401-409.

Sato M, Adachi T, Tanaka A, Yamaha T. 1984. Biochemical studies on phthalic esters. IV. Metabolism of diheptyl phthalate in rats. Drug Metab Dispos 12(4):517-22.

Sato T, Nagase H, Sato K, Niikawa M, Kito H. 1994. Enhancement of the mutagenicity of amino acid pyrolysates by phthalate esters. Environ Mol Mutagen 24(4):325–31.

Satoh K, Nagai F, Aoki N. 2001. Several Environmental Pollutants Have Binding Affinities for Both Androgen Receptor and Estrogen Receptor α. J Health Sci 47(5):495–501.

Schecter A, Lorber M, Guo Y, Wu Q, Yun SH, Kannan K, Birnbaum LS. 2013. Phthalate concentrations and dietary exposure from food purchased in New York State. Environ Health Perspect 121(4):473–94, 494e1-4. doi:10.1289/ehp.1206367.

Schenker U, Macleod M, Scheringer M, Hungerbühler K. 2005. Improving data quality for environmental fate models: a least-squares adjustment procedure for harmonizing physicochemical properties of organic compounds. Environ Sci Technol 39: 8434-41.

Scheunert I, Vockel D, Schmitzer J, Morte F. 1987. Biomineralization Rates of 14C-labelled organic chemicals in aerobic and anaerobic suspended soil. Chemosphere 16(5):1031-41.

Schmid P, Schlatter C. 1985. Excretion and metabolism of di(2-ethylhexyl)phthalate in man. Xenobiotica 15(3):251–6.

Schmitzer JL, Scheunert I, Korte F. 1988. Fate of bis(2-ethylhexyl)(14C)phthalate in laboratory and outdoor soil-plant systems. J Agric Food Chem 36:210-5.

Scholz N. 2003. Ecotoxicity and biodegradation of phthalate monoesters. Chemosphere 53(8):921-6.

Schulz CO and Rubin RJ. 1973. Distribution, metabolism, and excretion of di-2-ethylhexyl phthalate in the rat. Environ Health Perspect 3:123-9.

SciFinder [base de données en ligne]. 2013. Columbus (OH) : American Chemical Society [cité le 11 octobre 2013]. Accès restreint. Accessible à l'adresse : https://scifinder.cas.org/scifinder/

Scott RC, Dugard PH, Ramsey JD, Rhodes C. 1987. In vitro absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skin. Environ Health Perspect 74:223-7.

Seckin E, Fromme H, Volkel W. 2009. Determination of total and free mono-n-butyl phthalate in human urine samples after medication of a di-n-butyl phthalate containing capsule. Toxicol Lett 188(1):33-7.

Seed JL. 1982. Mutagenic activity of phthalate esters in bacterial liquid suspension assays. Environ Health Perspect 45:111–4 [cité dans IUCLID 2000].

Shanker R, Ramakrishna C, Seth PK. 1985. Degradation of some phthalic acid esters in soil. Envir Pollut 39:1-7.

Shao XL, Zou YM, Wang FX, Zhang Z, Wang SM, Han SL, Chen ZL. 2013. Determination of phthalate acid esters in water and sediment samples by GC-MS. Adv Mater Res 610-3:157-62.

Shibko SI, Blumenthal H. 1973. Toxicology of phthalic acid esters used in food-packaging material. Environ Health Perspect 3:131-7.

Shiue I. 2013.Urine phthalate concentrations are higher in people with stroke: United States National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES), 2001–2004. Eur J Neurol 20(4):728-31.

Shiue I. 2014a. Higher urinary heavy metal, arsenic, and phthalate concentrations in people with high blood pressure: US NHANES, 2009-2010. Blood Press. 23(6): 363-369.

Shiue I. 2014b. Higher urinary heavy metal, phthalate, and arsenic but not parabens concentrations in people with high blood pressure, U.S. NHANES, 2011-2012. Int J Environ Res Public Health 11(6):5989-99.

Shiue I, Hristova K. 2014. Higher urinary heavy metal, phthalate and arsenic concentrations accounted for 3-19% of the population attributable risk for high blood pressure: US NHANES, 2009-2012. Hypertens Res 37(12):1075-81.

Short RD, Robinson EC, Lington AW, Chin AE. 1987. Metabolic and peroxisome proliferation studies with di(2-ethylhexyl)phthalate in rats and monkeys. Toxicol Ind Health 3(2):185-95.

Silva MJ, Barr DB, Reidy JA, Kato K, Malek NA, Hodge CC, Hurtz D,3rd, Calafat AM, Needham LL, Brock JW. 2003. Glucuronidation patterns of common urinary and serum monoester phthalate metabolites. Arch Toxicol 77(10):561-7.

Silva MJ, Barr DB, Reidy JA, Malek NA, Hodge CC, Caudill SP, Brock JW, Needham LL, Calafat AM. 2004b. Urinary levels of seven phthalate metabolites in the U.S. population from the national health and nutrition examination survey (NHANES) 1999-2000. Environ Health Perspect 112(3):331–8.

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, Reidy JA, Herbert AR, Preau JL Jr, Needham LL, Calafat AM. 2004a. Detection of phthalate metabolites in human amniotic fluid. Bull Environ Contam Toxicol 72(6):1226-31.

Silva MJ, Reidy JA, Samandar E, Herbert AR, Needham LL, Calafat AM. 2005b. Detection of phthalate metabolites in human saliva. Arch Toxicol 79(11):647-52.

Silva MJ, Samandar E, Preau JL,Jr, Reidy JA, Needham LL, Calafat AM. 2007b. Quantification of 22 phthalate metabolites in human urine. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 860(1):106-12.

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

Simmon VF, Kauhanen K, Tardiff RG. 1977. Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. Progress in Genetic Toxicology Vol. 2, Developments in toxicology and environmental sciences. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam [cité dans IUCLID 2000].

SimpleTreat [sewage treatment plant removal model]. 1997. Version 3.0. Bilthoven (Pays-Bas) : Institut national de la santé publique et de l'environnement – RIVM. Disponible auprès de : Institut national de la santé publique et de l'environnement – RIVM, Laboratoire d'évaluation des risques écologiques, PO Box 1, 3720 BA Bilthoven, Pays-Bas.

Sivamurthy K, Swamy BM, Pujar BG. 1991. Transformation of dimethyl-terephthalate by the fungus sclerotium rolfsii. FEMS Microbiol Lett 79:37–40.

Sjoberg P, Bondesson U, Gray TJ, Ploen L. 1986. Effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate and five of its metabolites on rat testis in vivo and in in vitro. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 58(3):225-33.

Sjoberg P, Bondesson U, Kjellen L, Lindquist NG, Montin G, Ploen L. 1985a. Kinetics of di-(2-ethylhexyl) phthalate in immature and mature rats and effect on testis. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 56(1):30–7.

Sjoberg P, Bondesson U, Kjellen L, Lindquist NG, Montin G, Ploen L. 1985b. Kinetics of di-(2-ethylhexyl) phthalate in immature and mature rats and effect on testis. Acta Pharmacol Toxicol 56(1):30–7.

Smith JH, Isenberg JS, Pugh G Jr, Kamendulis LM, Ackley D, Lington AW, Klaunig JE. 2000. Comparative in vivo hepatic effects of Diisononyl phthalate (DINP) and related C7-C11 dialkyl phthalates on gap junctional intercellular communication (GJIC), peroxisomal beta-oxidation (PBOX), and DNA synthesis in rat and mouse liver. Toxicol Sci 54:312-21.

Sohoni P, Sumpter JP. 1998. Several environmental oestrogens are also anti-androgens. J Endocrinol 158:327–39.

Sosiak A, Hebben T. 2005. A preliminary survey of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in treated municipal wastewaters and receiving rivers of Alberta. Septembre 2005. Edmonton (Alberta) : Environmental Monitoring and Evaluation Branch, Alberta Environment.

Spade DJ, Hall SJ, Saffarini CM, Huse SM, McDonnell EV, Boekelheide K. 2014. Differential response to abiraterone acetate and di-n-butyl phthalate in an androgen-sensitive human fetal testis xenograft bioassay. Toxicol Sci 138(1):148-60.

[SPIN] Substances in Preparations in Nordic Countries [base de données en ligne]. 2006. Copenhague (Danemark) : Conseil des ministres des pays nordiques. [Cité en 2014]. Accessible à l'adresse : http://195.215.202.233/DotNetNuke/default.aspx

Srivastava SP, Srivastava S, Saxena DK, Chandra SV, Seth PK. 1990. Testicular effects of di-n-butyl phthalate (DBP): biochemical and histopathological alterations. Arch Toxicol 64:148–52.

Staples CA, Adams WJ, Parkerton TF, Gorsuch JW, Biddinger GR, Reinert KH. 1997. Aquatic toxicity of eighteen phthalate esters. Environ Toxicol Chem 16 (5):875–91.

Staples CA, Guinn R, Kramarz K, Lampi M. 2011. Assessing the chronic aquatic toxicity of phthalate ester plasticizers. Human Ecol Risk Assess 17:1057–76.

Staples CA, Peterson DR, Parkerton TF, Adams WJ. 1997. The environmental fate of phthalate esters: A literature review. Chemosphere 35(4):667-749.

Staples CA. 2003. The Handbook of Environmental Chemistry. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Volume 3. 353 pp.

Statistique Canada, 2004. Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes – Nutrition (ESCC). Information détaillée pour 2004 (Cycle 2.2). Ottawa (Ont.), Statistique Canada. Accessible à l'adresse : http://www23.statcan.gc.ca/imdb/p2SV_f.pl?Function=getSurvey&SurvId=1629&InstaId=7498

Statsek NK. 1974. Hygienic studies of some esters of phthalic acid and of polyvinylchloride materials plasticized by them. Gig. Sanit. 6:25-58 [cité dans ECJRC 2007].

[STP Model] Fugacity-based Sewage Treatment Plant Model. 2006. Version 2.11. Peterborough (Ont.) : Trent University, Canadian Environmental Modelling Centre. [Modèle s'appuyant sur celui de Clark et al., 1995].

Stringer R, Labunska I, Santillo D, Johnston P, Siddorn J, Stephenson A. 2000. Concentrations of Phthalate Esters and Identification of Other Additives in PVC Children's Toys. Environ Sci Pollut Res 7(1):27–36.

Stroheker T, Regnier JF, Lassurguere J, Chagnon MC. 2006. Effect of in utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate: Distribution in the rat fetus and testosterone production by rat fetal testis in culture. Food Chem Toxicol 44(12):2064-9.

Struijs J, Stoltenkamp J. 1990. Headspace determination of evolved carbon dioxide in biodegradability screening test. Ecotoxicol Environ Safe 19:2004–11.

Sugiyama SI, Shimada N, Miyoshi H, Yamauchi K. 2005. Detection of thyroid system-disrupting chemicals using in vitro and in vivo screening assays in Xenopus laevis. Toxicol Sci 88(2):367-74.

Sun Q, Li L, Jiang Z, Xin S, Wu S, Yu L. 2013. Characterization of phthalate plasticizer from bottled beverages by GC-MS. Appl Mech Mater 401–3:590–3.

Suzuki E, Kunimoto M, Nishizuka M, Imagawa M. 2004. Evaluation of ability of chemicals to bind frog (Xenopus laevis) estrogen receptor by in vitro binding assay. J Health Sci 50:685–8.

Suzuki T, Yaguchi K, Suzuki S, Suga T. 2001. Monitoring of phthalic acid monesters in river water by solid-phase extraction and GC-MS determination. Environ Sci Technol 35(18):3757-63.

Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H. 2012. Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. Int J Androl 35(3):236–44.

Swan SH, Main K, Kruse R, Stewart S, Redmon B, Ternand C, Sullivan S. 2006. Anogenital distance and phthalate exposure: Swan et al. respond [7]. Environ Health Perspect 114(1):A20–1.

Takahara Y, Kinashi Y, Takahara Y, Hichiya H, Okada K, Murata M, Shigeyama M, Hanioka N. 2014. Butylbenzyl phthalate hydrolysis in liver microsomes of humans, monkeys, dogs, rats and mice. Biol Pharm Bull 37(4):703–6.

Takeuchi S, Mitsuru I, Kobayashi S, Jin, K, Matsuda T, Kojima H. 2005. Differential effects of phthalate esters on transcriptional activities via human estrogen receptors α and β, and androgen receptor. Toxicology 210:223–33.

Tanaka A, Adachi T, Takahashi T, Yamaha T. 1975. Biochemical studies on phthalic esters I. Elimination, distribution and metabolism of di-(2-ethylhexyl)phthalate in rats. Toxicology 4(2):253–64.

Tanaka A, Matsumoto A, Yamaha T. 1978. Biochemical studies on phthalic esters. III. Metabolism of dibutyl phthalate (DBP) in animals. Toxicology 9(1–2):109–23.

[TaPL3] Long Range Transport and Persistence Level III Model [Internet]. 2000. Version 2.10. Peterborough (Ont.): Trent University, Canadian Environmental Modelling Centre. Accessible à l'adresse : http://www.trentu.ca/academic/aminss/envmodel/models/TaPL3.html.

Teitelbaum SL, Mervish N, Moshier EL, Vangeepuram N, Galvez MP, Calafat AM, Silva MJ, Brenner BL, Wolff MS. 2012. Associations between phthalate metabolite urinary concentrations and body size measures in New York City children. Envrion Res 112:186-93.

Teirlynck OA, Belpaire F. 1985. Disposition of orally administered di-(2-ethylhexyl) phthalate and mono-(2-ethylhexyl) phthalate in the rat. Arch Toxicol 57(4):226–30.

Téllez-Rojo MM, Cantoral A, Cantonwine DE, Schnaas L, Peterson K, Hu H, Meeker JD. 2013. Prenatal urinary phthalate metabolites levels and neurodevelopment in children at two and three years of age. Sci Total Environ. 461-462 : 386-90.

Thankamony A, Lek N, Carroll D, Williams M, Dunger DB, Acerini CL, Ong KK, Hughes IA. 2014. Anogenital distance and penile length in infants with hypospadias or cryptorchidism: comparison with normative data. Environ Health Perspect 122:207–11.

Toda C, Okamoto Y, Ueda K, Hashizume K, Itoh K, Kojima N. 2004. Unequivocal oestrogen receptor-binding affinity of phthalate esters featured with ring hydroxylation and proper alkyl chain size. Arch Biochem Biophys 431:16–21.

Tollefsen KE. 2002. Interaction of estrogen mimics, singly and in combination, with plasma sex steroid-binding proteins in rainbow trout (Oncorhynchus mykiss). Aquatic Toxicol 56:215–25.

[TOPKAT] Toxicity Prediction by Komputer Assisted Technology [Internet]. 2001. Version 6.1. San Diego (CA): Accelrys Software Inc. [cité le 14 septembre 2006]. Accessible à l'adresse : http://www.accelrys.com/solutions/scientific-need/predictive-toxicology.html

[TOXNET] Toxicology Data Network [base de données disponible sur Internet]. 2012. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine [cité le 22 octobre 2013]. Accessible à l'adresse : http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html

Trasande L, Attina TM, Sathyanarayana S, Spanier AJ, Blustein J. 2013. Race/ethnicity-specific associations of urinary phthalates with childhood body mass in a nationally representative sample. Environ Health Perspect. 121(4): 501-6.

Trasande L, Sathyanarayana S, Spanier AJ, Trachtman H, Attina TM, Urbina EM. 2013b. Urinary phthalates are associated with higher blood pressure in childhood. J Pediatr 163(3):747–53.

Trasande L, Sathyanarayana S, Trachtman H. 2014. Dietary phthalates and low-grade albuminuria in US children and adolescents. Clin J Am Soc Nephrol. 9(1): 100-109.

Trasande L, Spanier AJ, Sathyanarayana S, Attina TM, Blustein J. 2013a. Urinary phthalates and increased insulin resistance in adolescents. Pediatrics. 132(3): e646-55.

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) in rats. Reprod Toxicol 18:241-64.

Upson K, Sathyanarayana S, De Roos AJ, Thompson ML, Scholes D, Dills R, Holt VL. 2013. Phthalates and risk of endometriosis. Environ Res 126 91-97.

Uren-Webster TM, Lewis C, Filby AL, Paull GC, Santos EM. 2010. Mechanisms of toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate on the reproductive health of male zebrafish. Aquatic Toxicol 99:360-9.

[US CPSC] United States Consumer Product Safety Commission. 2010a. Toxicity review for Diisobutyl phthalate (DiBP). Bethesda (MD). Accessible à l'adresse : http://www.cpsc.gov//PageFiles/125773/dibp.pdf

[US CPSC] United States Consumer Product Safety Commission. 2010b. Toxicity review of diisononyl phthalate (DINP). Bethesda (MD). Accessible à l'adresse : http://www.cpsc.gov//PageFiles/126539/toxicityDINP.pdf

[US CPSC] United States Consumer Product Safety Commission. 2010c. Toxicity Review of Di(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP). Bethesda (MD). Accessible à l'adresse : http://www.cpsc.gov//PageFiles/126533/toxicityDEHP.pdf

[US CPSC] United States Consumer Product Safety Commission. 2010d. Toxicity Review of Benzyl-n-butyl Phthalate. Bethesda (MD). Accessible à l'adresse : http://www.cpsc.gov//PageFiles/126527/toxicityBBP.pdf

[US CPSC CHAP]. United States Consumer Product Safety Commission Chronic Hazard Advisory Panel. 2014. Chronic Hazard Advisory Panel on Phthalates and Phthalate Alternatives Final Report. Accessible à l'adresse : http://www.cpsc.gov/PageFiles/169902/CHAP-REPORT-With-Appendices.pdf

[US EPA] United States Environmental Protection Agency. 2010. Screening-level hazard characterization phthalate esters category. Avril, 2010. Accessible à l'adresse : http://www.epa.gov/hpvis/hazchar/Category_%20Phthalate%20Esters_March%202010.pdf

[US EPA] United States Environmental Protection Agency. 2012. Phthalates action plan. Révisé le 14 mars 2012. Washington (DC): United States Environmental Protection Agency.

[US EPA] US Environmental Protection Agency. Non-confidential 2006 IUR Company/Chemical Records. 2014b. Washington (DC): US EPA. [Cité le 29 mai 2014]. Accessible à l'adresse : http://cfpub.epa.gov/iursearch/index.cfm.

[US EPA] US Environmental Protection Agency. Non-confidential IUR Production Volume Information. 2014a. Washington (DC): US EPA. [Cité le 29 mai 2014]. Accessible à l'adresse : http://www.epa.gov/oppt/cdr/tools/data/2002-vol.html.

[US FDA] U.S. Food and Drug Administration. List of Indirect Additives Used in Food Contact Substances. Accessible à l'adresse : http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/PackagingFCS/IndirectAdditives/default.htm [Cité en 2014]

[VCCLab] Virtual Computational Chemistry Laboratory. 2005. ALOGPS 2.1 non-Java interface. [Cité en mai-2014]. Accessible à l'adresse : http://www.vcclab.org/lab/alogps/

Vega D, Bastide J. 2003. Dimethylphthalate hydrolysis by specific microbial esterase. Chemosphere 51:663–8.

Vethaak AD, Lahr J, Schrap SM, Belfroid AC, Rijs GBJ, Gerritsen A, de Boer J, Bulder AS, Grinwis GCM, Kuiper RV, Legler J, Murk TAJ, Peijnenburg W, Verhaar HJM, de Voogt P. 2005. An integrated assessment of estrogenic contamination and biological effects in the aquatic environment of the Netherlands. Chemosphere 59:511-24.

Wang IJ, Lin CC, Lin YJ, Hsieh WS, Chen PC. 2014. Early life phthalate exposure and atopic disorders in children: A prospective birth cohort study. Environment International. 62 48-54.

Wang JL, Chen LJ, Shi HC, Qian Y. 2000. Microbial degradation of phthalic acid esters under anaerobic digestion of sludge. Chemosphere 41(8):1245–8.

Wang JL, Xuan Z, Wu WZ. 2004. Biodegradation of phthalic acid esters (PAEs) in soil bioaugmented with acclimated activated sludge. Process Biochemistry 39(12):1837–41.

Wang X, Yang Y, Zhang L, Ma Y, Han J. 2013. Endocrine disruption by di-(2-ethylhexyl)-phthalate in Chinese rare minnow Gobiocypris rarus. Environ Toxicol Chem 32(8):1846–54.

Wang X, Yuan X, Hou Z, Miao J, Zhu H, Song C. 2009. Effect of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on microbial biomass C and enzymatic activities in soil. Eur J Soil Biol 45:370–6.

Wang Z, Heymsfield SB, Chen Z, Zhu S, Pierson RN. 2010.Estimation of percentage body fat by dual-energy x-ray absorptiometry: evaluation by in vivo human elemental composition. Phys Med Biol 55(9):2619-35.

Waterman SJ, Keller LH, Trimmer GW, Freeman JJ, Nikiforov AI, Harris SB, Nicolich MJ, McKee RH. 2000. Two-generation reproduction study in rats given di-isononyl phthalate in the diet. Reprod Toxicol 14:21–36.

Watkins DJ, Téllez-Rojo MM, Ferguson KK, Lee JM, Solano-Gonzalez M, Blank-Goldenberg C, Peterson KE, Meeker JD. 2014. In utero and peripubertal exposure to phthalates and BPA in relation to female sexual maturation. Environmental Research. 134: 233-241.

Webster GM. 2003. Dietary uptake and biotransformation of phthalate esters in Staghorn Sculpin. Mémoire de maîtrise, Université Simon Fraser, C.-B. N^{o} de projet 335, p. 101.

Werner AC. 1952. Vapor pressures of phthalate esters. Ind Eng Chem 44:2736–40 [cité dans MPBPVPWIN 2010].

Weschler CJ, Nazaroff WW. 2010. SVOC partitioning between the gas phase and settled dust indoors. Atmos Environ 44:3609-3620.

Whyatt RM, Liu X, Rauh VA, Calafat AM, Just AC, Hoepner L, Diaz D, Quinn J, Adibi J, Perera FP, Factor-Litvak P. 2012. Maternal prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and child mental, psychomotor, and behavioral development at 3 years of age. Environ Health Perspect 120:290–5.

Wil Research Laboratories Inc. (2003) A dietary two-generation reproductive toxicity study of diisoheptyl phthalate in rats. N^{o} de l'étude Wil-438002. Rapport non publié. Cité dans NICNAS (2008).

Wil Research Laboratories Inc. (2003) A dietary two-generation reproductive toxicity study of di-isoheptyl phthalate in rats. N^{o} de l'étude Wil-438002. Rapport non publié. Cité dans NICNAS (2008).

Williams DT, Blanchfield BJ. 1974. Retention, excretion and metabolism of di-(2-ethylhexyl) phthalate administered orally to the rat. Bull Environ Contam Toxicol 11(4):371–8.

Williams DT, 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 R, Jones-Otazo H, Petrovic S, Mitchell I, Bonvalot Y, Williams D, Richardson GM. 2013. Revisiting dust and soil ingestion rates based on hand-to-mouth transfer. Hum Ecol Risk Assess 19(1):158-188.

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. Toxicol Lett 146(3):207–15.

Wine RN, Li LH, Barnes LH, Gulati DK, Chapin RE. 1997. Reproductive toxicity of di-n-butylphthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. Environ Health Perspect 105(1):102.

Wittassek M, Koch H, Angerer J, Bruning T. 2011. Assessing exposure to phthalates – the human biomonitoring approach. Mol Nutr Food Res 55:7–31.

Wolfe NL, Steen WC, Burns LA. 1980. Phthalate ester hydrolysis: Linear free energy relationships. Chemosphere 9:403-8.

Wolff MS, Engel SM, Berkowitz GS. 2008. Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. Environ Health Perspect 116(8):1092-7.

Wolff MS, Teitelbaum SL, McGovern K, Windham GC, Pinney SM, Galvez M, Calafat AM, Kushi LH, Biro FM. 2014. Phthalate exposure and pubertal development in a longitudinal study of US girls. Human Reproduction. 29(7): 1558-1566.

[WSKOWWIN] Water Solubility for Organic Compounds Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2010. Version 1.42. Washington (DC): US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. Accessible à l'adresse : www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm

Xie Z, Ebinghaus R, Temme C, Lohmann R, Caba A, Ruck W. 2007. Occurrence and air-sea exchange of phthalates in the Arctic. Environ Sci Technol 41(13):4555–60.

Xing Y, Wu J. 2014. Determination of 15 PAEs in fatty food by SPE-GC/MS. Appl Mech Mater 469:458–63.

Xu Q, Yin X, Wang M, Wang H, Zhang N, Shen Y, Xu S, Zhang L, Zhongze G. 2010. Analysis of phthalate migration from plastic containers to packaged cooking oil and mineral water. J Agric Food Chem 58:11311–7.

Xue MG, Wang SF, Huang CX, Xia NN. 2010. The analysis of organic contaminants in printing paper food packaging materials. Proceedings of the 17th IAPRI World Conference on Packaging. ISSN: 978-1-935068-36-5.

Yalkowsky SH, He Y, Jain P. 2010. Handbook of aqueous solubility data. 2e édition. Boca Raton (FL): CRC Press, Taylor & Francis Group.

Yamasaki K, Okuda H, Takeuchi T, Minobe Y. 2009. Effects of in utero through lactational exposure to dicyclohexyl phthalate and p, p-DDE in Sprague–Dawley rats. Toxicol Lett 189:14–20.

Yan H, Pan G. 2004. Increase in biodegradation of dimethyl phthalate by Closterium lunula using inorganic carbon. Chemosphere 55:1281-5.

Yan H, Pan G, Liang PL. 2002. Effect and mechanism of inorganic carbon on the biodegradation of dimethyl phthalate by Chlorella pyrenoidosa. J Environ Sci Health Part A 37:553–62.

Yang Q, Nagano T, Shah Y, Cheung C, Ito S, Gonzalez FJ. 2007. The PPARα-Humanized Mouse: A Model to Investigate Species Differences in Liver Toxicity Mediated by PPARα. Toxicol Sci 101(1):132-139.

Yano K, Ohno S, Nakajima Y, Toyoshima S, Nakajin S. 2003. Effects of Various Chemicals Including Endocrine Disruptors and Analogs on the Secretion of Th1 and Th2 Cytokines from Anti CD3-Stimulated Mouse Spleen Cells. J Health Sci 49(3):195–204.

Ye T, Kang M, Huang Q, Fang C, Chen Y, Shen H, Dong S. 2014. Exposure to DEHP and MEHP from hatching to adulthood causes reproductive dysfunction and endocrine disruption in marine medaka (Oryzias melastigma). Aquatic Toxicol 146:115-26.

Yolton K, Xu Y, Strauss D, Altaye M, Calafat AM, Khoury J. 2011. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and infant neurobehavior. Neurotoxicol Teratol 33(5):558-66.

Yuan SY, Liu C, Liao CS, Chang BV. 2002. Occurrence and microbial degradation of phthalate esters in Taiwan river sediments. Chemosphere 49:1295-9.

Yuan K, Zhao B, Li XW, Hu GW, Su Y, Chu Y, Akingbemi BT, Lian QQ, Ge RS. 2012. Effects of phthalates on 3b-hydroxysteroid dehydrogenase and 17b-hydroxysteroid dehydrogenase 3 activities in human and rat testes. Chem Biol Interact 195:180–8.

Yuwatini E, Hata N, Taguchi S. 2006. Behavior of di-(2-ethylhexyl) phthalate discharged from domestic waste water into aquatic environment. J Environ Monitor 8:191–6.

Zacharewski TR, Meek MD, Clemons JH, Wu ZF, Fielden MR, Matthews JB. 1998. Examination of the in vitro and in vivo oestrogenic activities of eight commercial phthalate esters. Toxicol Sci 46:282–93.

Zeiger E. 1982. Phthalate Ester Testing in the National Toxicology Program's Environmental Mutagenesis Test Development Program. Environ. Health Perspect. 45:99-101. [Tel que cité dans IUCLID, 2000].

Zeiger E, Haworth S, Mortelmans K, Speck W. 1985. Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl) phthalate and related chemicals in Salmonella. Environ Mutagen 7:213-32. [Tel que cité dans IUCLID, 2000].

Zeng F, Cui K, Li X, Fu J, Sheng G. 2004. Biodegradation kinetics of phthalate esters by Pseudomonas fluoresences FS1. Process Biochem 39:1125–9.

Zeng F, Cui K, Xie Z, Liu M, Li Y, Lin Y, Zeng Z, Li F. 2008a. Occurrence of phthalate esters in water and sediment of urban lakes in a subtropical city, Guangzhou, South China. Environ Int 34:372–80.

Zeng F, Cui K, Xie Z, Wu L, Liu M, Sun G, Zeng Z. 2008b. Phthalate esters (PAEs): Emerging organic contaminants in agricultural soils in peri-urban areas around Guangzhou, China. Environ Pollut 156(2):425–34.

Zeng F, Cui K, Xie Z, Wu L, Luo D, Chen L, Lin Y, Liu M, Sun G. 2009. Distribution of phthalate esters in urban soils of subtropical city, Guangzhou, China. J Hazard Mater 164:1171–8.

Zhang Y, Meng X, Chen L, Li D, Zhao L, Zhao Y, Li L, Shi H. 2014. Age and sex-specific relationships between phthalate exposures and obesity in Chinese children at puberty. PLoS One. 9(8): e104852.

Zhang Z, Hu Y, Zhao L, Li J, Bai H, Zhu D, Hu J. 2011. Estrogen agonist/antagonist properties of dibenzyl phthalate (DBzP) based on in vitro and in vivo assays. Toxicol Lett 207(1):7-11.

Zhao B, Chu Y, Hunag Y, Hardy DO, Lin S, Ge RS. 2010. Structure-dependent inhibition of human and rat 11B-hydroxysteroid dehydrogenase 2 activities by phthalates. Chem Biol Interact 183:79-84.

Zhou D, Wang H, Zhang J. 2011. Di-n-butyl phthalate (DBP) exposure induces oxidative stress in epididymis of adult rats. Toxicol Ind Health 27(1):65–71.

Zhu J, Harner T, Kubwabo C, While P, Shoeib M, Wilford B, Feng Y-L. 2007. Semi-volatile organic pollutants in indoor air and indoor dust in Ottawa residences and implications for human exposure. Accessible à l'adresse : http://www.inive.org/members_area/medias/pdf/Inive/IAQVEC2007/Zhu.pdf

Zhu XB, Tay TW, Andriana BB, Alam MS, Choi EK, Tsunekawa N, Kanai Y, Kurohmaru M. 2010. Effects of di-iso-butyl phthalate on testes of prepubertal rats and mice. Okajimas Folia Anat Jpn 86(4):129–36.

Annexes

Annexe A. Identité et propriétés physicochimiques des substances analogues

Tableau A-1. Identité des substances BBP, DPhP, DBP, DIOP et DEHP

Abréviation (n° CAS)	Formule chimique	Masse moléculaire (g/mol)	SMILES
BBP (85-68-7)	$C_{19}H_{20}O_4$	312,35	O=C(Occ1ccccc1)c2ccccc2(C(=O)OCCCC)
DPhP (84-62-8)	$C_{20}H_{14}O_4$	318,33	O=C(OC1=CC=CC=C1)C1=CC=CC=C1C(=O)OC1=CC=CC=C1
DBP (84-74-2)	$C_{16}H_{22}O_4$	278,34	O=C(OCCCC)c1ccccc1(C(=O)OCCCC)
DIOP (27554-26-3)	$C_{24}H_{38}O_4$	390,56	75 % CCCCI(C)COC(C1=CC=CC=C1IC(C)C(C)CCC)=O)=O 25 % OIOCCCCCC(C)C)C1=CC=CI1C(OCCCCCC(C)C)=O
DEHP (117-81-7)	$C_{24}H_{38}O_4$	390,56	O=C(OCC(CC)CCCC)c1ccccc1(C(=O)OCC(CC)CCCC)

Tableau A-2. Propriétés physicochimiques des substances BBP, DPhP, DBP, DIOP et DEHP

Abréviation (n° CAS)	Forme physique*	Point de fusion (ºC)	Point d'ébullition (ºC)	Pression de vapeur (Pa)
BBP (85-68-7)	Liquide	< -35 (exp)[a]	370 (exp)[a]	1,1 (25 °C) (exp)[a]
DPhP (84-62-8)	Solide	73 (exp)[b]	255 (exp)[b]	0,082 (exp)[b]
DBP (84-74-2)	Liquide	< -70 (exp)[a]	340 (exp)[a]	$9,7 \times 10^{-3}$ (25 °C) (exp)[a]

Abréviation (n° CAS)	Forme physique*	Point de fusion (ºC)	Point d'ébullition (ºC)	Pression de vapeur (Pa)
DIOP (27554-26-3)	Liquide	-4[d]	370 (exp)[c]	$7,3 \times 10^{-4}$ (25 °C) (exp)[c]
DEHP (117-81-7)	Liquide	-50 (exp)[a]	374 (exp)[a]	$3,0 \times 10^{-5}$ (25 °C) (exp)[a]

Abréviations : exp = valeur expérimentale
*D'après le point de fusion
[a] [ECHA] 2007–2014a
[b] PhysProp 2006
[c] HSDB 1983–2014
[d] MSDS 2014

Tableau A-3. Propriétés physicochimiques des substances BBP, DPhP, DBP, DIOP et DEHP (suite)

Abréviation (n° CAS)	Hydrosolulbilité (mg/L)	Constante de la loi de Henry ($Pa \cdot m^3$/mole)	Log K_{oe} (sans unité)	Log K_{ce} (sans unité)	Log K_{oa} (sans unité)
BBP (85-68-7)	2,69 (exp)[a]	$4,28 \times 10^{-3}$ (estimation selon les liaisons chimiques)[b]	4,91 (exp)[a]	3,8 (mod)[b]	9,2 (mod)[b]
DPhP (84-62-8)	0,082 (exp)[c]	$3,1 \times 10^{-3}$ (estimation selon les liaisons chimiques)	4,36 (médiane des valeurs obtenues par modélisation)[d]	4,12	10
DBP (84-74-2)	11,4 13 (exp)[e]	0,124	4,46	3,06	8,6

Abréviation (n° CAS)	**Hydrosolulbilité (mg/L)**	**Constante de la loi de Henry ($Pa \cdot m^3$/mole)**	**Log K_{oe} (sans unité)**	**Log K_{ce} (sans unité)**	**Log K_{oa} (sans unité)**
DIOP (27554-26-3)	0,09 (exp)[f]	1,20 (estimation selon les liaisons chimiques)[b]	75 % : 7,52 (médiane des valeurs obtenues par modélisation)[d] 25 % : 7,96 (médiane des valeurs obtenues par modélisation)[d]	4,9 (mod)[b]	11,3 (mod)[b]
DEHP (117-81-7)	$3,0 \times 10^{-3}$ (20 °C) (exp)[a] 0,40 (25 °C) P	1,20 (estimation selon les liaisons chimiques)[b]	7,14 (exp)[a]	5,1 (mod)[b]	12 (mod)[b]

Abréviations : exp = valeur expérimentale; mod = valeur modélisée
[a] [ECHA] c2007–2014a
[b] EPI Suite, 2012
[c] PhysProp, 2006
[d] La médiane des valeurs obtenues par modélisation provient de Epi Suite, 2012, [VCCLab] 2005 et ACD/Percepta, c1997–2012
[e] Wolfe *et al.*, 1980
[f] HSDB, 1983–2014

Annexe B. Propriétés physicochimiques des substances du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne

Tableau B-1. Propriétés physicochimiques des phtalates à chaîne moyenne

Nº CAS Abréviation	Forme physique	Point de fusion (ºC)	Point d'ébullition (ºC)	Masse volumique (kg/m^3)	Pression de vapeur (Pa)
84-69-5 DIBP	Liquide[a]	-64[†] (exp)[b] -52 (exp)[i]	296,5[†] (exp)[d] 320 (exp)[i]	1 049 (exp)[d]	0,01[†] (exp, 20 °C)[i] $6,3 \times 10^{-3}$ (exp, 25 °C)[e] 0,313 (mod, 25 °C)[c]
84-64-0 BCHP	Liquide[d]	25[†] (exp)[f]	~ 205 (exp)[d] 366,48 (mod)[c]	1 076 (exp)[d]	$6,36 \times 10^{-4}$[†] ($4,77 \times 10^{-7}$ mm Hg; exp, 25 °C)[g] $7,13 \times 10^{-3}$ (mod, 25 °C)[c]
5334-09-8 CHIBP	Liquide[j]	Aucune donnée	359,48 (mod)[c]	Aucune donnée	$1,05 \times 10^{-2}$[†] (mod, 25 °C)[c]
84-61-7 DCHP	Solide[i]	63–65 (exp)[a] 65,6 (exp)[i] 66[†] (exp)[d]	220–230 (exp)[a] 225 (exp)[d] 322 65,6 (exp)[i] 394,85 (mod)[c]	787 (exp)[i]	$3,8 \times 10^{-6}$ (exp, 20 °C)[a] $8,8 \times 10^{-6}$[†] (exp, 25 °C)[a] $1,16 \times 10^{-4}$ ($8,69 \times 10^{-7}$ mm Hg; exp, 25 °C)[g] $6,1 \times 10^{-4}$ (mod, 25 °C)[c]
27987-25-3 DMCHP	Aucune donnée	Aucune donnée	411,33 (mod)[c]	Aucune donnée	$1,98 \times 10^{-4}$[†] (mod, 25 °C)[c]
71888-89-6 DIHepP	Liquide[a]	-40[†] (exp)[a]	393,74 (mod)[c]	994 (exp)[a]	< 1 (exp, 20 °C)[a] $9,33 \times 10^{-5}$[†] (calc, 25 °C)[h] $1,08 \times 10^{-3}$ (mod, 25 °C)[c]

N° CAS Abréviation	**Forme physique**	**Point de fusion (ºC)**	**Point d'ébullition (ºC)**	**Masse volumique (kg/m^3)**	**Pression de vapeur (Pa)**
523-31-9 DBzP	Solide*	44[†] (exp)[f]	436,79 (mod)[c]	Aucune donnée	$9{,}34 \times 10^{-5}$[†] (mod, 25 °C)[c]
16883-83-3 B84P	Liquide[a]	Aucune donnée	473,87 (mod)[c]	1 096 (exp)[i]	$8{,}48 \times 10^{-7}$[†] (mod, 25 °C)[c]
27215-22-1 BIOP	Liquide[k]	Aucune donnée	419,87 (mod)[c]	Aucune donnée	$6{,}68 \times 10^{-5}$[†] (mod, 25 °C)[c]
68515-40-2 B79P	Liquide[a]	Aucune donnée	390 (exp)[a] 419,87 (mod)[c]	1 059 (exp)[i]	$6{,}25 \times 10^{-4}$[†] (mod, 25 °C)[c]

Abréviations : calc = valeur calculée; exp = valeur expérimentale; mod = valeur modélisée
[†] Indique les valeurs choisies pour la modélisation.
* D'après le point de fusion
[a] Commission européenne, 2000
[b] HSDB, 1983–
[c] MPBPVPWIN, 2010
[d] Haynes et Lide, 2010
[e] Daubert et Danner, 1989
[f] PhysProp, 2006
[g] Werner, 1952
[h] Cousins et Mackay, 2000
[i] ECHA, c2007–2014
[j] MSDS, 2012
[k] MSDS, 2011

Tableau B-2. Propriétés physicochimiques des substances du sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne (suite)

N° CAS Abréviation	Hydrosolubilité (mg/L)	Constante de la loi de Henry ($Pa \cdot m^3$/mole)	Log K_{oe} (sans unité)	Log K_{co} (sans unité)	Log K_{oa} (sans unité)
84-69-5 DIBP	20,3[†] (exp, 20 °C)[a] 6,2 (exp, 24 °C)[b]	0,12 (mod, estimation selon les liaisons chimiques, 25°C)[d]	4,11[†] (exp)[a]	2,99 (moyenne des prédictions du modèle)[h]	8,41 (mod)[i]
84-64-0 BCHP	3,67[†] (médiane des prédictions du modèle)[c]	$9,64 \times 10^{-2}$ (mod, estimation selon les liaisons chimiques, 25 °C)[d]	5,22[†] (médiane des prédictions du modèle)[g]	3,69 (moyenne des prédictions du modèle)	9,82 (mod)[i]
5334-09-8 CHIBP	4,85[†] (médiane des prédictions du modèle)[c]	$9,64 \times 10^{-2}$ (mod, estimation selon les liaisons chimiques, 25 °C)[d]	5,13[†] (médiane des prédictions du modèle)[g]	3,63 (médiane des prédictions du modèle)	9,74 (mod)[i]
84-61-7 DCHP	0,2[†] (exp, 20 °C)[j] 4,0 (exp, 24 °C)[b]	$7,49 \times 10^{-2}$ (mod, estimation selon les liaisons chimiques, 25 °C)[d]	4,82 (exp)[i] 5,76[†] (médiane des prédictions du modèle)[g]	3,79 (médiane des prédictions du modèle)	10,72 (mod)[i]
27987-25-3 DMCHP	0,275[†] (médiane des prédictions du modèle)	0,132 (mod, estimation selon les liaisons chimiques, 25 °C)[d]	6,75[†] (médiane des prédictions du modèle)[g]	4,61 (médiane des prédictions du modèle)	11,31 (mod)[i]
71888-89-6 DIHepP	0,017[†] (exp, 22 °C)[k]	33,5 (cal)[f]	6,15[l]	4,69 (médiane des prédictions du modèle)[h]	10,97 (mod)[i]
523-31-9 DBzP	0,51[†] (médiane des prédictions du modèle)[c]	$1,48 \times 10^{-4}$ (mod, estimation selon les liaisons chimiques, 25° C)[d]	5,09[†] (médiane des prédictions du modèle)[g]	4,13 (moyenne des prédictions du modèle)[h]	12,30 (mod)[i]
16883-83-3 B84P	0,81[†] (exp, 22 °C)[j]	$5,58 \times 10^{-5}$ (mod, estimation selon les liaisons chimiques, 25°C)[d]	6,76[†] (médiane des prédictions du modèle)[g]	5,38 (moyenne des prédictions du modèle)[h]	14,65 (mod)[i]

N° CAS Abréviation	**Hydrosolubilité (mg/L)**	**Constante de la loi de Henry ($Pa \cdot m^3$/mole)**	**Log K_{oe} (sans unité)**	**Log K_{co} (sans unité)**	**Log K_{oa} (sans unité)**
27215-22-1 BIOP	0,22[†] (médiane des prédictions du modèle)[c]	$1,33 \times 10^{-2}$ (mod, estimation selon les liaisons chimiques, 25 °C)[d]	5,87[†] (médiane des prédictions du modèle)[g]	4,63 (moyenne des prédictions du modèle)[h]	11,93 (mod)[i]
68515-40-2 B79P	0,3[†] (exp, 25 °C)[j]	$1–1,76 \times 10^{-2}$ (mod, estimation selon les liaisons chimiques, 25 °C)[d]	5,5[†] (exp)[j]	4,3 (moyenne des prédictions du modèle)[h]	11,93 (mod)[i]

Abréviations : exp = valeur expérimentale; log K_{co} = coefficient de partage carbone organique-eau; log K_{oe} = coefficient de partage octanol-eau; log K_{oa} = coefficient de partage carbone organique-air; mod = valeur modélisée

Remarque : Les valeurs entre parenthèses sont les valeurs initialement indiquées par les auteurs ou estimées par les modèles.

[†] Indique les valeurs choisies pour la modélisation.

[a] Leyder et Boulanger, 1983

[b] Yalkowsky *et al.*, 2010

[c] WSKOWWIN, 2010

[d] HENRYWIN, 2011

[e] Le rapport « pression de vapeur / hydrosolubilité » est estimé à l'aide des valeurs modélisées de la pression de vapeur (MPBPVPWIN, 2010) et de l'hydrosolubilité (WSKOWWIN, 2010).

[f] Le rapport « pression de vapeur / hydrosolubilité » est estimé à l'aide des valeurs empiriques de la pression de vapeur et/ou de l'hydrosolubilité.

[g] KOWWIN, 2010

[h] KIIWIN, 2010

[i] KOAWIN, 2010

[j] Commission européenne, 2000

[k] Letinski *et al.*, 2002

[l] VCCLab, 2005

Annexe C. Résultats de la modélisation de la fugacité de niveau III (EQC, 2011) pour les esters phtaliques à chaîne moyenne

Tableau C-1. Pourcentage de la substance se répartissant dans chaque milieu

Substance	Rejet à 100 % dans	Air	Eau	Sol	Sédiments
DIBP	l'air	39,56	10,12	50,13	0,2
DIBP	l'eau	0	98,02	0	1,94
DIBP	le sol	0	0	99,63	0
BCHP	l'air	21,09	7,94	70,36	0,6
BCHP	l'eau	0	92,92	0	7,04
BCHP	le sol	0	0	99,92	0
CHIBP	l'air	36,39	9,62	53,35	0,64
CHIBP	l'eau	0	93,7	0	6,27
CHIBP	le sol	0	0	99,91	0
DCHP	l'air	2,65	4,22	91,19	1,92
DCHP	l'eau	0	68,4	0	31,5
DCHP	le sol	0	0	99,94	0
DMCHP	l'air	10,19	5,46	78,98	5,37
DMCHP	l'eau	0	50,39	0	49,59
DMCHP	le sol	0	0	99,96	0
DIHepP	l'air	21,85	7,44	62,79	7,92
DIHepP	l'eau	0	48,38	0	51,54
DIHepP	le sol	0	0	99,97	0
DBzP	l'air	0,1	4,36	93,68	1,88
DBzP	l'eau	0	69,9	0	30,1
DBzP	le sol	0	0	99,93	0
B84P	l'air	0,03	2,63	84,97	12,37
B84P	l'eau	0	17,54	0	82,46
B84P	le sol	0	0	99,97	0
BIOP	l'air	5,81	4,52	84,63	5,05
BIOP	l'eau	0	47,2	0	52,77
BIOP	le sol	0	0	99,97	0
B79P	l'air	3,69	4,66	88,61	3,03
B79P	l'eau	0	60,59	0	39,4
B79P	le sol	0	0	99,95	0

Annexe D : Bioaccumulation

Tableau D-1. Données empiriques sur les FBC des analogues des esters phtaliques à chaîne moyenne

Substance	Organisme d'essai	Durée de l'exposition (jours)	Concentration de l'exposition (µg/L)	Base de calcul du FBC	FBC	Référence
BBP	Truite arc-en-ciel	61	100	Concentration totale dans l'eau	918	Ratzlaff, 2004
BBP	Truite arc-en-ciel	61	100	Concentration dissoute librement définie sur le plan opérationnel	1 890	Ratzlaff, 2004
BBP	Truite arc-en-ciel	61	100	Concentration dissoute librement prédite	11 500	Ratzlaff, 2004
BBP	Crapet arlequin	3	34	BBP intact[1]	9,4 (poisson entier)	Carr *et al.*, 1997
BBP	Crapet arlequin	3	34	Radioactivité totale	194 (poisson entier)	Carr *et al.*, 1997
BBP	Crapet arlequin	21	9,7	Radioactivité totale	663	Barrows *et al.*, 1980
BBP	Crapet arlequin	21	2	Radioactivité totale	188	Heidolph et Gledhill, 1979
BBP	Crapet arlequin	Non spécifié	34	Radioactivité totale	449	Carr *et al.*, 1992
DEHP	Méné tête-de-boule	56	-1,9 - 62	Radioactivité totale	155–886	Mayer, 1976
DEHP	Méné tête-de-boule	56	-1,9 - 62	DEHP mesuré par CG[2]	91– 569	Mayer, 1976

[1] Les auteurs font référence au BBP intact comme étant la quantité de composé d'origine mesurée.
[2] Le FBC est calculé à l'aide de la valeur utilisée pour l'analyse par chromatographie en phase gazeuse du DEHP dans un échantillon combiné de quatre poissons.

Tableau D-2. Données modélisées sur la bioaccumulation des esters phtaliques à chaîne moyenne

Substance	Constante de vitesse pour 10 g de poisson (k_M)	FBC[1] (L/kg ph) BCFBAF v3.01	FBA[1,2] (L/kg ph) Arnot et Gobas, 2003
DIBP	11,63	34,29[3]	34,7
BCHP	3,424	112,8[3]	114,8
CHIBP	3,852	101,1	102,3
DCHP	1,639	185[3]	234,4
DBzP	3,52[4]	96	112,2
DMCHP	0,5091	237,1	398,1
DIHepP	1,324	121,6	239,9
B79P[5]	12,33-13,02	30,19-31,82[3]	30,2–31,6
BIOP	5,871	35,82	61,7
B84P	3,52[4]	45	53,7

[1] Poissons de niveau trophique intermédiaire, incluant une estimation du taux de biotransformation.
[2] Prédictions du FBA, calculées selon Arnot *et al.*, 2003, d'après une efficacité de l'absorption alimentaire de 1 %.
[3] Prédictions fondées sur les propriétés physicochimiques saisies par l'utilisateur.
[4] k_M modifiée en fonctions des valeurs indiquées dans Arnot *et al.*, 2008b.
[5] Plages des prédictions obtenues en utilisant les structures C7 et C9.

Tableau D-3. Données empiriques sur la bioaccumulation des esters phtaliques à chaîne moyenne et des analogues BBP et DEHP

Substance	Organisme	Critère d'effet toxicologique	Valeur	Référence
DIBP	Algues vertes, *Enteromorpha intestinalis*	FBA, ph[1]	229 L/kg	Mackintosh, 2002
DIBP	Chabot armé, *Leptocottus armatus*	FBA, ph[1]	78 L/kg	Mackintosh, 2002
DIBP	Muscle d'aiguillat commun, *Squalus acanthias*	FBA, ph[1]	251 L/kg	Mackintosh, 2002
DIBP	Algues vertes, *Enteromorpha intestinalis*	FABS, normalisé pour les lipides	0,812 kg CO/kg lipides	Mackintosh, 2002
DIBP	Chabot armé, *Leptocottus armatus*	FABS, normalisé pour les lipides	1,05 kg CO/kg lipides	Mackintosh, 2002

DIBP	Muscle d'aiguillat commun, *Squalus acanthias*	FABS, normalisé pour les lipides	0,122 kg CO/kg lipides	Mackintosh, 2002
DIBP	Béluga, *Delphinapterus leucas*	FABS, normalisé pour les lipides	4,19 kg CO/kg lipides	Morin, 2003
DIBP	Morue polaire, *Boreogadus saida*	FABS, normalisé pour les lipides	2,75 kg CO/kg lipides	Morin, 2003
DIHepP[2]	Algues vertes, *Enteromorpha intestinalis*	FBA, ph[1]	331 L/kg	Mackintosh, 2002
DIHepP[2]	Moule bleue, *Mytilus edulis*	FBA, ph[1]	426 L/kg	Mackintosh, 2002
DIHepP[2]	Chabot armé, *Leptocottus armatus*	FBA, ph[1]	115 L/kg	Mackintosh, 2002
DIHepP[2]	Algues vertes, *Enteromorpha intestinalis*	FABS, normalisé pour les lipides	0,449 kg CO/kg lipides	Mackintosh 2002
DIHepP[2]	Chabot armé, *Leptocottus armatus*	FABS, normalisé pour les lipides	0,526 kg CO/kg lipides	Mackintosh, 2002
BBP	Algues vertes, *Enteromorpha intestinalis*	FBA, ph[1]	2 692 L/kg	Mackintosh, 2002
BBP	Chabot armé, *Leptocottus armatus*	FBA, ph[1]	631 L/kg	Mackintosh, 2002
BBP	Muscle d'aiguillat commun, *Squalus acanthias*	FBA, ph[1]	912 L/kg	Mackintosh, 2002
BBP	Algues vertes, *Enteromorpha intestinalis*	FABS, normalisé pour les lipides	0,671 kg CO/kg lipides	Mackintosh, 2002

BBP	Chabot armé, *Leptocottus armatus*	FABS, normalisé pour les lipides	0,611 kg CO/kg lipides	Mackintosh, 2002
BBP	Muscle d'aiguillat commun, *Squalus acanthias*	FABS, normalisé pour les lipides	0,0353 kg CC/kg lipides	Mackintosh, 2002
DEHP	Algues vertes, *Enteromorpha intestinalis*	FBA, ph[1]	1 096 L/kg	Mackintosh, 2002
DEHP	Chabot armé, *Leptocottus armatus*	FBA, ph[1]	41 L/kg	Mackintosh, 2002
DEHP	Muscle d'aiguillat commun, *Squalus acanthias*	FBA, ph[1]	37 L/kg	Mackintosh, 2002
DEHP	Algues vertes, *Enteromorpha intestinalis*	FABS, normalisé pour les lipides	0,277 kg CO/kg lipides	Mackintosh, 2002
DEHP	Chabot armé, *Leptocottus armatus*	FABS, normalisé pour les lipides	0,0496 kg CO/kg lipides	Mackintosh, 2002
DEHP	Muscle d'aiguillat commun, *Squalus acanthias*	FABS, normalisé pour les lipides	0,0018 kg CO/kg lipides	Mackintosh, 2002

[1] Le calcul des FBA est basé sur la concentration totale dans l'eau, et inclut tant les phtalates libres que les phtalates liés à des particules en suspension de petite et de moyenne taille. Les valeurs ont été converties à partir de la valeur logarithmique tirée de l'étude.
[2] L'étude identifie la substance comme étant un mélange isomérique diisoheptyle.

Tableau D-4. Valeurs de bioamplification empiriques pour les analogues d'esters phtaliques à chaîne moyenne

Substance	Nombre de niveaux trophiques	Critère d'effet toxicologique	Valeur	Référence
DIBP	2	FBAm	1,52	Morin, 2003
DIBP	4	FART	0,86	Mackintosh *et al.*, 2004
DIBP	4	FART	0,4	McConnell, 2007

DIHepP	4	FART	0,94	Mackintosh *et al.*, 2004
DIHepP	4	FART	0,54	McConnell, 2007

Abréviations : FBAm = facteur de bioamplification; FART = facteur d'amplification dans le réseau trophique

Tableau D-5. Facteurs empiriques de bioamplification des esters phtaliques à chaîne moyenne

Substance	Nombre de niveaux trophiques	Critère d'effet toxicologique	Valeur	Référence
BBP	2	FBAm	1,07	Morin, 2003
BBP	4	FART	0,89	Mackintosh *et al.*, 2004
BBP	4	FART	0,38	McConnell, 2007

Abréviations : FBAm = facteur de bioamplification; FART = facteur d'amplification dans le réseau trophique

Annexe E. Valeurs de toxicité

Tableau E-1. Données empiriques sur la toxicité des esters phtaliques à chaîne moyenne pour les organismes aquatiques

Substance	Organisme	Type d'essai	Critère d'effet	Valeur (mg/L)	Référence
DIBP	*Oryzias latipes*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	3	ECHA c2007–2014b
DIBP	*Oryzias latipes*	toxicité chronique (21 j)	CSEO	0,39	ECHA c2007–2014b
DIBP	Tête-de-boule, *Pimephales promelas*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	0,9	ECHA c2007–2014b, Geiger *et al.*, 1985
DIBP	Tête-de-boule, *Pimephales promelas*	toxicité aiguë (96 h)	CE_{50}, comportement	0,73	ECHA c2007–2014b, Geiger *et al.*, 1985
DIBP	Harpacticoïde, *Nitocra spinipes*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	3	ECHA c2007–2014b, Linden *et al.*, 1979
DIBP	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité aiguë (48 h)	CE_{50}, mobilité	4,8	ECHA c2007–2014b
DIBP	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité chronique (21 j)	CSEO (reproduction)	0,27 (mesurée)	ECHA c2007–2014b
DIBP	Algue verte, *Pseudokirchneriella subcapitata*	toxicité chronique (72 h)	CE_{50}, taux de croissance	1,8	ECHA c2007–2014b
DIBP	Algue verte, *Pseudokirchneriella subcapitata*	toxicité chronique (72 h)	CSEO, taux de croissance	0,37	ECHA c2007–2014b
DIBP	Algue verte, *Desmodesmus subspicatus*	toxicité chronique (72 h)	CE_{50}, taux de croissance	1,7 (mesurée)	ECHA c2007–2014b
DIBP	Algue verte, *Desmodesmus subspicatus*	toxicité chronique (72 h)	CSEO, taux de croissance	0,35 (mesurée)	ECHA c2007–2014b
DIBP	Algue verte, *Desmodesmus subspicatus*	toxicité chronique (72 h)	CMEO, taux de croissance	0,9 (mesurée)	ECHA c2007–2014b
DIBP	Algue verte, *Desmodesmus subspicatus*	toxicité chronique (72 h)	CE_{50}, biomasse	0,56 (mesurée)	ECHA c2007–2014b

Substance	Organisme	Type d'essai	Critère d'effet	Valeur (mg/L)	Référence
DIBP	Algue verte, *Desmodesmus subspicatus*	toxicité chronique (72 h)	CSEO, biomasse	0,35 (mesurée)	ECHA c2007–2014b
DIBP	Algue verte, *Desmodesmus subspicatus*	toxicité chronique (72 h)	CMEO, biomasse	0,9 (mesurée)	ECHA c2007–2014b
DIBP	Algue verte, *Desmodesmus subspicatus*	toxicité chronique (72 h)	CE_{10}, taux de croissance	0,36 (mesurée)	ECHA c2007–2014b
DIBP	Algue verte, *Desmodesmus subspicatus*	toxicité chronique (72 h)	CE_{20}, taux de croissance	0,64 (mesurée)	ECHA c2007–2014b
DIBP	Algue verte, *Desmodesmus subspicatus*	toxicité chronique (72 h)	CE_{10}, biomasse	0,28 (mesurée)	ECHA c2007–2014b
DIBP	Algue verte, *Desmodesmus subspicatus*	toxicité chronique (72 h)	CE_{20}, biomasse	0,36 (mesurée)	ECHA c2007–2014b
DIBP	Microorganismes	(14 j)	CSEO, taux de respiration CO_2 – évolution	14,5[a]	ECHA c2007–2014b
DCHP	*Oryzias latipes*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	> 2	ECHA c2007–2014b
DCHP	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité aiguë (48 h)	CSEO	> 2	ECHA c2007–2014b
DCHP	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité chronique (21 j)	CL_{50}	1,04 (mesurée)	ECHA c2007–2014c
DCHP	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité chronique (21 j)	CE_{50}	0,679 (mesurée)	ECHA c2007–2014c
DCHP	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité chronique (21 j)	CSEO (mortalité)	0,181 (mesurée)	ECHA c2007–2014c
DCHP	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité chronique (21 j)	CMEO	0,572 (mesurée)	ECHA c2007–2014c
DCHP	Algue verte, *Pseudokirchnerella subcapitata*	toxicité chronique (72 h)	CSEO	> 2	ECHA c2007–2014c

Substance	Organisme	Type d'essai	Critère d'effet	Valeur (mg/L)	Référence
DIHepP	Truite arc-en-ciel, *Oncorhynchus mykiss*	toxicité aiguë (96 h)	CSEO, survie	0,2[b]	US EPA, 2010
DIHepP	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité chronique (21 j)	CSEO (mortalité, croissance, reproduction)	0,92[b]	US EPA, 2010
DIHepP[c]	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité chronique (21 j)	CSEO (reproduction)	1[b]	Brown *et al.*, 1998
B84P	Tête-de-boule, *Pimephales promelas*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	> 1 000[d]	ECHA, c2007–2013
B84P	Tête-de-boule, *Pimephales promelas*	toxicité aiguë (96 h)	CSEO	1 000[d]	US EPA, 2010
B84P	Tête-de-boule, *Pimephales promelas*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	> 5[d]	ECHA, c2007–2013
B84P	Tête-de-boule, *Pimephales promelas*	(14 j)	CE_{50}	> 0,3[d]	ECHA, c2007–2013
B84P	Tête-de-boule, *Pimephales promelas*	toxicité chronique (30 j)	CTMA	> 0,3[d]	ECHA, c2007–2013
B84P	Truite steelhead, *Salmo gairdneri*	toxicité aiguë (96 h)	CSEO	1 000[d]	US EPA, 2010
B84P	Truite arc-en-ciel, *Oncorhynchus mykiss*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	> 1 000[d]	ECHA, c2007–2013
B84P	Truite arc-en-ciel, *Oncorhynchus mykiss*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	> 5[d]	ECHA, c2007–2013
B84P	Crapet arlequin, *Lepomis macrochirus*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	> 0,3[d]	ECHA, c2007–2013
B84P	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité aiguë (48 h)	CL_{50}	7,5[d] (nominale)	Étude présentée, 2014a; ECHA, c2007–2014g
B84P	Algue verte, *Pseudokirchneriella subcapitata*	toxicité chronique (96 h)	CE_{50}, nombre de cellules	> 1 000[d]	ECHA, c2007–2014g

Substance	Organisme	Type d'essai	Critère d'effet	Valeur (mg/L)	Référence
B84P	Algue verte, *Pseudokirchneriella subcapitata*	toxicité chronique (96 h)	CMEO, réduction du nombre de cellules, de la teneur en chlorophylle	≥ 360 (nominale)[d]	US EPA, 2010
B84P	Algue verte, *Pseudokirchneriella subcapitata*	toxicité chronique (96 h)	CE_{50}, biomasse	> 5[d]	ECHA, c2007–2014g
B79P	Tête-de-boule, *Pimephales promelas*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	> 0,3[e]	ECHA, c2007–2013
B79P	Tête-de-boule, *Pimephales promelas*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	> 1 000[e]	ECHA, c2007–2014d
B79P	Tête-de-boule, *Pimephales promelas*	toxicité aiguë (14 j)	CE_{50}	> 0,3[e]	ECHA, c2007–2014d
B79P	Tête-de-boule, *Pimephales promelas*	toxicité chronique (30 j)	CTMA	> 0,3[e]	ECHA, c2007–2014d
B79P	Truite arc-en-ciel, *Oncorhynchus mykiss*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	> 1 000[e]	ECHA, c2007–2014d
B79P	Truite arc-en-ciel, *Oncorhynchus mykiss*	toxicité aiguë (96 h)	CSEO	1 000[e]	US EPA, 2010
B79P	Truite arc-en-ciel, *Oncorhynchus mykiss*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	> 0,3[e]	ECHA, c2007–2014d
B79P	Crapet arlequin, *Lepomis macrochirus*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	> 0,3[e]	ECHA, c2007–2014d
B79P	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité aiguë (48 h)	CL_{50}	4,5[e] (nominale)	Étude présentée, 2014a
B79P	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité aiguë (48 h)	CE_{50}	0,3[e]	ECHA, c2007–2014d
B79P	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité aiguë (48 h)	CSEO	< 1	ECHA, c2007–2014d

Substance	Organisme	Type d'essai	Critère d'effet	Valeur (mg/L)	Référence
B79P	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité chronique (22 j)	CSEO, reproduction	0,039	ECHA, c2007–2014d
B79P	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité chronique (21 j)	CSEO (reproduction)	1[e]	Brown *et al.*, 1998
B79P	Algue verte, *Selenastrum capriconutum*	toxicité chronique (96 h)	CE_{50}, nombre de cellules	521[e]	ExxonMobil, 2006
B79P	Algue verte, *Selenastrum capriconutum*	toxicité chronique (96 h)	CE_{50}, in vivo chlorophylle a	674[e]	ExxonMobil, 2006
BIOP	B79P en tant qu'analogue				

Abréviations/définitions : CE_{50} = concentration d'une substance provoquant un effet chez 50 % des organismes expérimentaux; CL_{50} = concentration d'une substance ayant un effet létal chez 50 % des organismes expérimentaux; CI_{50} = concentration d'une substance ayant un effet inhibiteur chez 50 % des organismes expérimentaux. Estimation ponctuelle de la concentration d'une substance expérimentale qui provoque une diminution de 50 % d'une mesure biologique quantitative, comme le taux de croissance; (D)CSEO = la concentration/dose sans effet observé est la concentration/dose la plus élevée dans un essai de toxicité à laquelle on n'observe aucun effet statistiquement significatif par rapport aux témoins; (D)CMEO = la concentration/dose minimale avec effet observé est la concentration/dose la plus faible dans un essai de toxicité à laquelle on observe un effet statistiquement significatif par rapport aux témoins; CTMA = concentration toxique maximale acceptable, généralement un intervalle allant de la (D)CSEO à la (D)CMEO ou la moyenne géométrique de ces concentrations/doses.

* Ces références ne précisant aucun numéro de registre CAS, l'identité du phtalate a été établie d'après le nom chimique.

[a] Cette concentration dépasse le seuil de solubilité du DIBP (n° CAS 84-69-5), qui est de 6,2 mg/L (HSDB, 2013).

[b] Cette concentration dépasse le seuil de solubilité du DIHepP (n° CAS 71888-89-6), qui est de 0,002446 mg/L (suite EPI; US EPA, 2012).

[c] Désigné par le terme « di-iso-heptyl phthalate » dans l'étude, en anglais.

[d] Cette concentration dépasse le seuil de solubilité du B84P (n° CAS 16883-83-3), qui est de 0,00147 mg/L (US EPA, 2010).

[e] Cette concentration dépasse le seuil de solubilité du B79P (n° CAS 68515-40-2), qui est de 0,0864 mg/L (suite EPI; US EPA, 2012).

Tableau E-2. Données empiriques relatives à la toxicité, pour les organismes aquatiques, des analogues utilisés dans l'évaluation écologique

Substance	Organisme	Type d'essai	Critère d'effet	Valeur (mg/L)	Référence
BBP	Truite arc-en-ciel, *Salmo mykiss*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	0,82	Adams *et al.*, 1995
BBP	Tête-de-boule, *Pimephales promelas*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	1,5	Adams *et al.*, 1995
BBP	Crapet arlequin, *Lepomis macrochirus*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	1,7	Adams *et al.*, 1995

Substance	Organisme	Type d'essai	Critère d'effet	Valeur (mg/L)	Référence
BBP	Embryon de poisson zèbre, *Danio rerio*	toxicité aiguë (72 h)	CL_{50}	0,72	Chen *et al.*, 2014
BBP	Crapet arlequin, *Lepomis macrochirus*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	48	Buccafusco *et al.*, 1981
BBP	Crapet arlequin, *Lepomis macrochirus*	toxicité aiguë (48 h)	CL_{50}	1,7	Gledhill *et al.*, 1980
BBP	Carlotin anglais, *Parophrys vetulus*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	0,55	Randall *et al.*, 1983
BBP	Méné tête-de-mouton, *Cyprinodon variegatus*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	> 0,68	Adams *et al.*, 1995
BBP	Méné tête-de-mouton, *Cyprinodon variegatus*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	3	Gledhill *et al.*, 1980
BBP	Méné tête-de-mouton, *Cyprinodon variegatus*	toxicité aiguë (96 h)	CSEO	360	Heitmuller *et al.*, 1981
BBP	Tête-de-boule, *Pimephales promelas*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	2,1	Gledhill *et al.*, 1980
BBP	Tête-de-boule, *Pimephales promelas*	toxicité chronique (30 j)	CSEO	0,14	Leblanc, 1980
BBP	Tête-de-boule, *Pimephales promelas*	toxicité chronique (21 j)	CSEO (fécondité, fertilité et éclosabilité)	> 0,0646	Étude présentée, 2014d; ECHA, c2007–2014e
BBP	Tête-de-boule, *Pimephales promelas*	toxicité chronique (126 j)	CSEO (survie, longueur et poids des alevins)	> 0,0675	Étude présentée, 2014d; ECHA, c2007–2014e
BBP	*Oryzias latipes*	toxicité chronique (42 j)	CSEO	0,15	NITE, 2010

Substance	Organisme	Type d'essai	Critère d'effet	Valeur (mg/L)	Référence
BBP	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité aiguë (48 h)	CE_{50}	> 0,96	Adams *et al.*, 1995
BBP	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité aiguë (48 h)	CE_{50}	1,6	Barera et Adams
BBP	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité aiguë (96 h)	CE_{50}	3,7	Gledhill *et al.*, 1980
BBP	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité aiguë (48 h)	CL_{50}	92	Leblanc, 1980
BBP	Mysis, *Mysidopsis bahia*	toxicité aiguë (48 h)	CL_{50}	> 0,9	Adams *et al.*, 1995
BBP	Mysis, *Americamysis bahia*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	0,9	Gledhill *et al.*, 1980
BBP	Mysis, *Mysidopsis bahia*	toxicité chronique (28 j)	CSEO	0,075	Étude présentée, 2014c
BBP	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité chronique (21 j)	CSEO	0,52	NITE, 2010
BBP	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité chronique (21 j)	CSEO	0,28	Rhodes *et al.*, 1995
BBP	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité chronique (21 j)	CSEO	0,26	Adams et Heidolph, 1984
BBP	*Hyalella azteca*	toxicité chronique (10 j)	CL_{50}	0,46	Call *et al.*, 2001
BBP	*Lumbriculus variegatus*	toxicité chronique (10 j)	CL_{50}	1,23	Call *et al.*, 2001
BBP	*Chironomus tentans*	toxicité chronique (10 j)	CSEO	0,64	Call *et al.*, 2001
BBP	Algue verte, *Selenastrum capricornutum*	toxicité chronique (96 h)	CE_{50}	0,21	Adams *et al.*, 1995

Substance	Organisme	Type d'essai	Critère d'effet	Valeur (mg/L)	Référence
BBP	Algue verte, *Selenastrum capricornutum*	toxicité chronique (96 h)	CSEO	< 0,10	Adams *et al.*, 1995
BBP	Algue verte, *Pseudokirchneriella subcapitata*	toxicité chronique (96 h)	CE_{50}	0,6	Gledhill *et al.*, 1980
BBP	Diatomées *Skeletonema costatum*	toxicité chronique (96 h)	CE_{50}	0,4	Gledhill *et al.*, 1980
BBP	Diatomée, *Navicula pelliculosa*	toxicité chronique (96 h)	CE_{50}	0,6	Gledhill *et al.*, 1980
DPhP	Tête-de-boule, *Pimephales promelas*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	0,08	Geiger *et al.*, 1985
DIOP	Mené tête-de-boule, *Pimphales promelas*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	> 0,14	Adams *et al.*, 1995
DIOP	Mené tête-de-boule, *Pimphales promelas*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	> 0,29	Adams *et al.*, 1995
DIOP	Truite arc-en-ciel, *Salmo mykiss*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	> 0,23	Adams *et al.*, 1995
DIOP	Méné tête-de-mouton, *Cyprinodon variegatus*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	> 0,48	Adams *et al.*, 1995
DIOP	Crapet arlequin, *Lepomis macrochirus*	toxicité aiguë (96 h)	CL_{50}	> 0,13	Adams *et al.*, 1995
DIOP	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité chronique (21 j)	CSEO, mortalité et reproduction	0,062	Rhodes *et al.*, 1995
DIOP	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité chronique (21 j)	CSEO, mortalité et reproduction	0,14	Rhodes *et al.*, 1995
DIOP	Daphnie, *Daphnia magna*	toxicité aiguë (48 h)	CE_{50}	> 0,16	Adams *et al.*, 1995
DIOP	Moucheron, *Paratanytarsus parthenogeneticus*	toxicité chronique (96 h)	CE_{50}	> 0,12	Adams *et al.*, 1995

Substance	Organisme	Type d'essai	Critère d'effet	Valeur (mg/L)	Référence
DIOP	Algue verte, *Selenastrum capricornutum*	toxicité chronique (96 h)	CE_{50}	> 0,13	Adams *et al.*, 1995
DIOP	Mysis, *Mysidopsis bahia*	toxicité chronique (96 h)	CE_{50}	> 0,55	Adams *et al.*, 1995

Tableau E-3. Valeurs modélisées de la toxicité des phtalates à chaîne moyenne pour les organismes aquatiques

Nom	CL_{50} pour les poissons à 96 h (mg/L)	CL_{50} pour les daphnies à 48 h (mg/L)	CE_{50} ou CL_{50}* pour les algues (mg/L)	Modèle
DIBP[1]	1,479	2,212	0,724	ECOSAR v1.00
BCHP[1]	0,467	0,619	0,183	ECOSAR v1.00
CHIBP	0,515[2]	0,688	0,205[2]	ECOSAR v1.00
DCHP[1]	0,178	0,213[2]	0,058	ECOSAR v1.00
DBzP[1, 3]	0,818	1,130	0,346	ECOSAR v1.00
DMCHP	0,064[2]	0,069[2]	0,017[2]	ECOSAR v1.00
DIHepP[1, 3]	0,040	0,041	0,010[2]	ECOSAR v1.00
B79P[1, 4]	0,049–0,164	0,050–0,193	0,012–0,052	ECOSAR v1.00
B79P	0,0045	n.d.	n.d.	TOPKAT v6.1
B79P[1, 4]	0,22	1,74–1,77[3]	0,21–0,23	CPOPs 2008
B79P[4]	0,697–0,763[3]	29,82–31,11[3]	1,29–1,36[3]	AIEPS v2.05
BIOP	0,108[2]	0,122[2]	0,032[2]	ECOSAR v1.00
BIOP[1]	0,14	1,18[3]	0,11	CPOPs 2008
BIOP	0,504[3]	13,89[3]	1,75[3]	AIEPS v2.05
B84P[1]	0,086	0,092	0,023	ECOSAR v1.00

Abréviations : n.d. = non disponible
*ECOSAR v1.00 prédit la CE_{50} à 96 h, AIEPS prédit la CE_{50} à 72 h et CPOPs prédit la CL_{50} pour les algues.
[1] Prédictions fondées sur les propriétés physicochimiques saisies par l'utilisateur.
[2] Avertissement d'ECOSAR au sujet de l'insolubilité possible du composé.
[3] Les prédictions dépassent le seuil d'hydrosolubilité.
[4] Plages de valeurs pour les prédictions réalisées au moyen des structures C7 et C9.

Tableau E-4. Critères d'effet secondaires pour le BBP et le DEHP chez les organismes aquatiques

Substance	Organisme	Durée de l'essai (jours)	Critère(s) d'effet	Concentration efficace (mg/L) ou dose efficace (mg/kg)	Référence
BBP	Méné tête-de-boule	126	Induction de la VTG	> 0,0675 mg/L	Étude présentée, 2014d; ECHA, c2007–2014e
BBP	Méné tête-de-boule	21	Fécondité IGS Induction de la VTG Caractéristiques sexuelles secondaires chez les mâles	> 0,071 mg/L	Harries *et al.*, 2000
BBP	Truite arc-en-ciel	18	Induction de la VTG	500 mg/kg	Christiansen *et al.*, 2000
BBP	Truite arc-en-ciel	7	Abondance des récepteurs des œstrogènes dans le foie Induction de la synthèse de protéines dans la *zona radiata*	> 50 mg/kg	Knudsen *et al.*, 1998
BBP	Éleuthéro-embryons transgéniques d'*Oryzias melastigma*	1	Signal de fluorescence verte	1,5 mg/L	Chen *et al.*, 2014
BBP	Truite arc-en-ciel, récepteur des œstrogènes dans le foie	S. O., essai in vitro	Diminution d'environ 40 % de la liaison de l'E2	0,3 mg/L (valeur présentée : 10^{-6} M)	Jobling *et al.*, 1995

Substance	**Organisme**	**Durée de l'essai (jours)**	**Critère(s) d'effet**	**Concentration efficace (mg/L) ou dose efficace (mg/kg)**	**Référence**
BBP	Truite arc-en-ciel, *Oncorhynchus mykiss*, récepteur des œstrogènes dans le foie	S. O., essai in vitro	Entraîne un déplacement de 10 % à 25 % de l'E2 lié de façon spécifique	51,5 mg/L (valeur présentée : 165 µM)	Knudsen et Pottinger 1999
BBP	Truite arc-en-ciel, *Oncorhynchus mykiss*, protéine de liaison aux stéroïdes sexuels plasmatiques	S. O., essai in vitro	Inhibition de 50 % la liaison de l'E2 à la protéine de liaison aux stéroïdes sexuels plasmatiques	1 124 mg/L (valeur présentée : $3,6 \times 10^{-3}$ M)	Tollefsen 2002
BBP	*Xenopus laevis*, récepteur des œstrogènes	S. O., essai in vitro	Inhibition de 50 % de la liaison de l'E2 au récepteur des œstrogènes de type α	7,4 mg/L (valeur présentée : $1,9 \times 10^{-5}$ M)	Suzuki *et al.*, 2004
BBP	*Xenopus laevis*	S. O., essai in vitro	Induction de la VTG	> 31 mg/L (valeur présentée : 1×10^{-4} M)	Norman *et al.*, 2006
BBP	*Xenopus laevis*	S. O., essai in vitro	Inhibition de 50 % de l'activité T_3-dépendante de la luciférase	12,5 mg/L (valeur présentée : 40 µM)	Sugiyama *et al.*, 2005
BBP	*Xenopus laevis*	S. O., essai in vitro	Inhibition de > 50 % des transcrits du TR-β	1,25 mg/L (valeur présentée : 4 µM)	Sugiyama *et al.*, 2005
BBP	Têtards de *Xenopus laevis*	5	Inhibition de 48 % des transcrits du TR-β	1,25 mg/L (valeur présentée : 4 µM)	Sugiyama *et al.*, 2005
DEHP	*Oryzias latipes*	5	Induction de la VTG	> 0,1 mg/L	Kim *et al.*, 2002[1]
DEHP	*Oryzias latipes*	3 mois	Induction de la VTG	> 0,05 mg/L (mâles)[2] 0,001 mg/L (femelles)[2]	Kim *et al.*, 2002

Substance	Organisme	Durée de l'essai (jours)	Critère(s) d'effet	Concentration efficace (mg/L) ou dose efficace (mg/kg)	Référence
DEHP	*Oryzias latipes*	3 mois	IGS	0,01 mg/L (femelles) > 0,05 mg/L (mâles)	Kim *et al.*, 2002
DEHP	*Oryzias latipes*	3 mois	Analyse histologique – oocytes Analyse histologique – testicules	0,001 mg/L > 0,05 mg/L	Kim *et al.*, 2002
DEHP	Tête-de-boule, *Pimephales promelas* (femelle)	472	Induction de la VTG	0,005 mg/L dans l'eau et 125 mg/kg dans la nourriture	ECHA c2007–2014f
DEHP	Tête-de-boule, *Pimephales promelas* (mâle)	472	Induction de la VTG	Statistiquement non significative	ECHA c2007–2014f
DEHP	Poisson zèbre, *Danio rerio* (femelle)	21	Induction de la VTG	2×10^{-5} mg/L	Carnevali *et al.*, 2010
DEHP	Poisson zèbre, *Danio rerio* (femelle)	21	Augmentation de l'IGS	Statistiquement non significative	Carnevali *et al.*, 2010
DEHP	*Gobiocypris rarus*	21	Induction de la VTG	CMEO 0,0128 mg/L (femelles) CMEO 0,0394 mg/L (mâles)	Wang *et al.*, 2013[1]
DEHP	*Gobiocypris rarus*	21	Augmentation de l'IGS	0,117 mg/L (mâles et femelles)	Wang *et al.*, 2013[1]
DEHP	*Gobiocypris rarus*	21	Augmentation du rapport T/E2 chez les femelles et diminution chez les mâles.	0,0394 mg/L	Wang *et al.*, 2013[1]

Substance	Organisme	Durée de l'essai (jours)	Critère(s) d'effet	Concentration efficace (mg/L) ou dose efficace (mg/kg)	Référence
DEHP	*Oryzias melastigma*	6 mois	Induction de la VTG (mâle) Diminution du rapport T/E2 (mâle) Changements histologiques (mâles et femelles)	0,1 mg/L	Ye *et al.*, 2014[1]
DEHP	Saumon atlantique, *Salmo salar*	4 mois (28 jours d'exposition)	IHS Augmentation du nombre de poissons intersexués	> 1 500 mg/kg 1 500 mg/kg	Norman *et al.*, 2007
DEHP	Saumon atlantique, *Salmo salar* (injection intrapéritonéale)	17	Induction de la VTG	> 160 mg/kg pc	Norrgren *et al.*, 1999
DEHP	Poisson zèbre, *Danio rerio* (injection intrapéritonéale)	10	IHS Induction de la VTG	5 000 mg/kg	Uren-Webster *et al.*, 2010
DEHP	*Xenopus laevis*	S. O., essai in vitro	Inhibition de 50 % de l'activité T_3-dépendante de la luciférase	> 19,53 mg/L (valeur présentée : > 50 µM)	Sugiyama *et al.*, 2005
DEHP	*Xenopus laevis*	S. O., essai in vitro	Inhibition de > 29 %des transcrits du TR-β	19,53 mg/L (valeur présentée : 50 µM)	Sugiyama *et al.*, 2005
DCHP	*Xenopus laevis*	S. O., essai in vitro	Inhibition de 50 % de l'activité T_3-dépendante de la luciférase	0,43 mg/L (valeur présentée : 11 µM)	Sugiyama *et al.*, 2005

Substance	**Organisme**	**Durée de l'essai (jours)**	**Critère(s) d'effet**	**Concentration efficace (mg/L) ou dose efficace (mg/kg)**	**Référence**
DCHP	*Xenopus laevis*	S. O., essai in vitro	Inhibition de 42 % des transcrits du TR-β	6,6 mg/L (valeur présentée : 20 µM)	Sugiyama *et al.*, 2005

Abréviation : S. O. = sans objet (la durée n'est pas pertinente en ce qui concerne les essais in vitro)

Annexe F-1. Estimation des doses journalières

Tableau F-1a. Estimations de la tendance centrale et de la (limite supérieure) des doses journalières de DIBP par groupe d'âge (µg/kg p.c./jour)

Voie d'exposition	0–0,5 an[a] Lait maternel[b]	0–0,5 an[a] Préparation pour nourrissons[c]	0–0,5 an[a] Autre lait	0,5–4 ans[d]	5–11 ans[e]	12–19 ans[f]	20–59 ans[g]	60 ans et +[h]
Air ambiant[i]	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001 (0,0014)	< 0,001 (0,0011)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Air intérieur[j]	0,032 (0,42)	0,032 (0,42)	0,032 (0,42)	0,068 (0,89)	0,053 (0,70)	0,030 (0,40)	0,026 (0,34)	0,023 (0,30)
Eau potable[k]	-	-	-	-	-	-	-	-
Aliments et boissons[l]	1,5 (5,4)	F (0,12)	F (0,12)	0,024 (0,065)	0,018 (0,048)	0,011 (0,034)	0,004 (0,017)	0,0033 (0,012)
Sol[m]	-	-	-	-	-	-	-	-
Poussière[n]	0,026 (0,081)	0,026 (0,081)	0,026 (0,081)	0,018 (0,057)	0,0087 (0,027)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Dose orale totale	**1,6 (5,9)**	**0,058 (0,62)**	**0,058 (0,62)**	**0,11 (1,0)**	**0,080 (0,78)**	**0,041 (0,43)**	**0,03 (0,36)**	**0,026 (0,31)**

[a] Présumé peser 7,5 kg, respirer 2,1 m^3 d'air par jour, boire 0,2 L par jour (autre que préparation pour nourrissons) et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998). La médiane et le 90[e] centile des doses alimentaires estimées (aliments) pour le groupe des < 6 mois, tels que présentés au tableau F-1b, ont été utilisés pour représenter la dose alimentaire dans ce groupe d'âge (enfants nourris de préparation pour nourrissons et d'autres types de lait).

[b] Les enfants de 0 à 6 mois sont présumés ingérer 0,742 L de lait maternel par jour (USEPA, 2011). Fromme *et al.* (2011) ont signalé la concentration du composé d'origine (DIBP) et de son métabolite (MIBP) dans le lait maternel en Allemagne. Ces données ont été utilisées comme analogues ici. Les concentrations médiane (11,8 µg/L) et maximale (43,8 µg/L) de MIBP ont été utilisées pour caractériser l'exposition. Dans ce cas, la concentration du métabolite (MIBP) a été utilisée avec un facteur de correction (rapport de la masse moléculaire du composé d'origine/masse moléculaire du métabolite). Santé Canada a détecté du DIBP dans 8 % des 305 échantillons de lait maternel (communication personnelle adressée par la Direction des aliments au BERSE, novembre 2014). Ces données n'ont pas été utilisées pour quantifier les doses puisque l'on estime que la majeure partie du DIBP sera rapidement métabolisée en MIBP; ainsi, le MIBP devrait être présent en plus grande quantité (et détecté plus fréquemment) que le DIBP dans le lait maternel (Koch *et al.*, 2012). Le MIBP n'a pas été dosé dans les échantillons de l'étude MIREC.

[c] Des doses probabilistes (médiane et 90[e] centile) ont été incluses dans le tableau des doses alimentaires. Les concentrations dans les préparations pour nourrissons ont été tirées de Bradley *et al.* (2013b) – du DIBP a été détecté dans 1 des 16 échantillons de préparation à une concentration de 13 µg/kg.

[d] Présumé peser 15,5 kg, respirer 9,3 m^3 d'air par jour, boire 0,7 L d'eau par jour et ingérer 100 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998). La médiane et le 90[e] centile des doses alimentaires estimées (aliments) pour le groupe des 1 à 3 ans, tels que présentés au tableau F-1b, ont été utilisés pour représenter la dose alimentaire dans ce groupe d'âge.

[e] Présumé peser 31,0 kg, respirer 14,5 m^3 d'air par jour, boire 1,1 L d'eau par jour et ingérer 65 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998). La médiane et le 90[e] centile des doses alimentaires estimées (aliments) pour le groupe des 4 à 8 ans, tels que présentés au tableau F-1b, ont été utilisés pour représenter la dose alimentaire dans ce groupe d'âge.

[f] Présumé peser 59,4 kg, respirer 15,8 m^3 d'air par jour, boire 1,2 L d'eau par jour et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998). La médiane et le 90[e] centile les plus élevés des doses alimentaires estimées (aliments) pour le groupe des 9 à 13 ans, tels que présentés au tableau F-1b, ont été utilisés pour représenter la dose alimentaire dans ce groupe d'âge.

[g] Présumé peser 70,9 kg, respirer 16,2 m^3 d'air par jour, boire 1,5 L d'eau par jour et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998). La médiane et le 90e centile les plus élevés des doses alimentaires estimées (aliments) pour le groupe des 19 à 30 ans, tels que présentés au tableau F-1b, ont été utilisés pour représenter la dose alimentaire dans ce groupe d'âge.

[h] Présumé peser 72,0 kg, respirer 14,3 m^3 d'air par jour, boire 1,6 L d'eau par jour et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998). La médiane et le 90e centile les plus élevés des doses alimentaires estimées (aliments) pour le groupe des 51 à 70 ans, tels que présentés au tableau F-1b, ont été utilisés pour représenter la dose alimentaire dans ce groupe d'âge.

[i] Aucune donnée canadienne sur la concentration du DIBP dans l'air ambiant n'a été recensée. Rudel *et al.* (2010) ont mesuré le DIPB dans des échantillons extérieurs (40 maisons) du nord de la Californie. Les concentrations utilisées pour caractériser l'exposition sont de 0,0036 µg/m^3 (médiane) et de 0,018 µg/m^3 (maximale).

[j] Aucune donnée canadienne sur la concentration du DIBP dans l'air intérieur n'a été recensée. Rudel *et al.* (2010) ont mesuré le DIPB dans 40 maisons du nord de la Californie. Les concentrations médiane (0,13 µg/m^3) et maximale (1,7 µg/m^3) ont été utilisées pour caractériser l'exposition.

[k] Aucune donnée sur les concentrations de phtalates dans l'eau potable n'a été recensée. Les concentrations de DIBP dans l'eau embouteillée établies lors d'une enquête canadienne (Cao, 2008) ont été utilisées pour évaluer l'exposition de façon semi-quantitative; l'intervalle dans le groupe le plus exposé est présenté dans le texte.

[l] Des doses probabilistes (médiane et 90e centile) ont été incluses dans le tableau des doses alimentaires. Les doses et la méthodologie sont décrites à l'annexe F-2 (voir le tableau F-1a). Remarque : Comme les groupes d'âge et de sexe ne correspondent pas parfaitement, la dose la plus élevée dans un groupe d'âge a été utilisée dans le tableau. P. ex., la dose chez les hommes de 51 à 70 ans a été incluse dans la colonne du groupe des 60 ans et plus (unisexe) puisque la dose dans ce groupe était la plus élevée de tous les groupes de 51 à 70 ans. F dénote des variations importantes; par conséquent, aucune estimation n'est donnée.

[m] Aucune donnée sur les concentrations de DIBP dans le sol au Canada ou ailleurs n'a été répertoriée.

[n] L'ingestion de poussière intérieure est considérée comme une source importante d'exposition intérieure aux phtalates, y compris au DIBP, et la quantité de poussière intérieure ingérée chaque jour est basée sur Wilson *et al.* (2013). Les concentrations médiane (5,17 µg/g) et au 95e centile (16,2 µg/g) de DIBP dans la poussière intérieure ont été utilisées pour caractériser l'exposition (Kubwabo *et al.*, 2013).

Tableau F-1b. Estimations probabilistes des doses alimentaires journalières de DIBP (µg/kg/jour)

Groupe ANREF	Médiane	90e centile
< 6 mois	F	0,12[a]
6 mois–1 an	0,021	0,076 [a]
1–3 ans	0,024	0,065
4–8 ans	0,018	0,048
H : 9–13 ans	0,011	0,034
F : 9–13 ans	0,0093	0,029
H : 14–18 ans	0,0067	0,026
F : 14–18 ans	0,0050	0,018
H : 19–30 ans	0,0040	0,017
F : 19–30 ans	0,0042	0,016
H : 31–50 ans	0,0039	0,015
F : 31–50 ans	0,0034	0,013
H : 51–70 ans	0,0033	0,012
F : 51–70 ans	0,0027	0,011
H : > 71 ans	0,0030	0,0011
F : > 71 ans	0,0031	0,0011

[a] Ces valeurs doivent être interprétées avec prudence puisque la variation cumulative était > 16 %.
F Ces valeurs ont été supprimées puisque la variation cumulative était > 33 %.

Tableau F-2. Estimations de la tendance centrale et de la (limite supérieure) des doses journalières de DCHP par groupe d'âge (µg/kg p.c./jour)

Voie d'exposition	0–0,5 an[a] Lait maternel[b]	0–0,5 an[a] Préparation pour nourrissons[c]	0–0,5 an[a] Autre lait	0,5–4 ans[d]	5–11 ans[e]	12–19 ans[f]	20–59 ans[g]	60 ans et +[h]
Air intérieur[k]	< 0,001 (0,069)	< 0,0010 (0,069)	< 0,001 (0,069)	0,0018-0,15	0,0014 (0,12)	< 0,001 (0,065)	< 0,001 (0,056)	< 0,001 (0,049)
Poussière[o]	0,0010 (0,0051)	0,0010 (0,0051)	0,0010 (0,0051)	< 0,001 (0,0035)	< 0,001 (0,0017)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Dose orale totale	**0,0010 (0,074)**	**0,0010 (0,074)**	**0,0010 (0,074)**	**0,0018 (0,15)**	**0,0014 (0,12)**	**< 0,001 (0,065)**	**< 0,001 (0,056)**	**< 0,001 (0,049)**

[a] Présumé peser 7,5 kg, respirer 2,1 m^3 d'air par jour, boire 0,2 L par jour (autre que préparation pour nourrissons) et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[b] Les données de l'étude P4 indiquent que le MCHP (métabolite du DCHP) n'a été détecté dans aucun échantillon de lait maternel (n = 56) (données non publiées, communication personnelle, septembre 2013).
[c] Chez les enfants nourris au moyen de préparations pour nourrissons, la dose journalière présumée est de 0,75 kg de préparation par jour.
[d] Présumé peser 15.5 kg, respirer 9,3 m^3 d'air par jour, boire 0,7 L d'eau par jour et ingérer 100 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[e] Présumé peser 31,0 kg, respirer 14,5 m^3 d'air par jour, boire 1,1 L d'eau par jour et ingérer 65 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[f] Présumé peser 59,4 kg, respirer 15,8 m^3 d'air par jour, boire 1,2 L d'eau par jour et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[g] Présumé peser 70,9 kg, respirer 16,2 m^3 d'air par jour, boire 1,5 L d'eau par jour et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[h] Présumé peser 72,0 kg, respirer 14,3 m^3 d'air par jour, boire 1,6 L d'eau par jour et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[i] Aucune donnée canadienne ou autre sur la concentration du DCHP dans l'air ambiant n'a été répertoriée. Par conséquent, vu l'absence de données, les doses n'ont pas été calculées (marqué comme « - »).
[j] La notation scientifique est fournie entre parenthèses pour les valeurs qui ne sont pas de vrais zéros ou qui ont été arrondies.
[k] Le DCHP a été mesuré dans 102 échantillons à Cape Cod et a été détecté à une fréquence de 21 % (LD : 2 ng/m^3, intervalle : ND–280 ng/m^3).
[l] Aucune donnée sur les concentrations de DCHP dans l'eau potable au Canada ou ailleurs n'a été recensée. Par conséquent, vu l'absence de données, les doses n'ont pas été calculées (marqué comme « - »).
[m] Les valeurs d'exposition estimées produites grâce aux analyses probabilistes montrent que les doses alimentaires de DCHP sont négligeables. Les doses ne sont donc pas présentées et sont indiquées comme « - ».
[n] Aucune donnée sur les concentrations de DCHP dans le sol au Canada ou ailleurs n'a été recensée. Par conséquent, vu l'absence de données, les doses n'ont pas été calculées (marqué comme « - »).
[o] La quantité de poussière intérieure ingérée chaque jour est basée sur Wilson *et al.* (2013). Les concentrations médiane (0,21 µg/g) et au 95[e] centile (3,4 µg/g) de DCHP ont été utilisées pour caractériser l'exposition (Kubwabo *et al.*, 2013).

Tableau F-3. Estimations de la tendance centrale et de la (limite supérieure) des doses journalières de DMCHP par groupe d'âge (µg/kg p.c./jour)

Voie d'exposition	0–0,5 an[a] Lait maternel[b]	0–0,5 an[a] Préparation pour nourrissons[c]	0–0,5 an[a] Autre lait	0,5–4 ans[d]	5–11 ans[e]	12–19 ans[f]	20–59 ans[g]	60 ans et +[h]
Poussière[i]	0,0027 (0,054)	0,0027 (0,054)	0,0027 (0,054)	0,0018 (0,038)	< 0,001 (0,018)	< 0,001	< 0,001	< 0,001

[a] Présumé peser 7,5 kg, respirer 2,1 m^3 d'air par jour, boire 0,2 L par jour (autre que préparation pour nourrissons) et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[b] Aucune donnée n'a été recensée concernant le DMCHP ou ses métabolites dans le lait maternel.
[c] Chez les enfants nourris au moyen de préparations pour nourrissons, la dose journalière présumée est de 0,75 kg de préparation par jour.
[d] Présumé peser 15,5 kg, respirer 9,3 m^3 d'air par jour, boire 0,7 L d'eau par jour et ingérer 100 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[e] Présumé peser 31,0 kg, respirer 14,5 m^3 d'air par jour, boire 1,1 L d'eau par jour et ingérer 65 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[f] Présumé peser 59,4 kg, respirer 15,8 m^3 d'air par jour, boire 1,2 L d'eau par jour et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[g] Présumé peser 70,9 kg, respirer 16,2 m^3 d'air par jour, boire 1,5 L d'eau par jour et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[h] Présumé peser 72,0 kg, respirer 14,3 m^3 d'air par jour, boire 1,6 L d'eau par jour et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[i] L'ingestion de poussière intérieure est considérée comme une source importante d'exposition intérieure aux phtalates, y compris au DMCHP, et la quantité de poussière intérieure ingérée chaque jour est basée sur Wilson *et al.* (2013). Les concentrations médiane (0,53 µg/g) et au 95[e] centile (10,7 µg/g) ont été utilisées pour caractériser l'exposition (Kubwabo *et al.*, 2013).

Tableau F-4. Estimations de la tendance centrale et de la (limite supérieure) des doses journalières de DBzP par groupe d'âge (µg/kg p.c./jour)

Voie d'exposition	0–0,5 an[a] Lait maternel[b]	0–0,5 an[a] Préparation pour nourrissons[c]	0–0,5 an[a] Autre lait	0,5–4 ans[d]	5–11 ans[e]	12–19 ans[f]	20–59 ans[g]	60 ans et +[h]
Poussière[i]	0,016 (0,097)	0,016 (0,097)	0,016 (0,097)	0,011 (0,068)	0,0051 (0,032)	< 0,001 (0,0011)	< 0,001 (0,0011)	< 0,001 (0,0011)

[a] Présumé peser 7,5 kg, respirer 2,1 m^3 d'air par jour, boire 0,2 L par jour (autre que préparation pour nourrissons) et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[b] Aucune donnée n'a été recensée concernant le DBzP ou ses métabolites dans le lait maternel.
[c] Chez les enfants nourris au moyen de préparations pour nourrissons, la dose journalière présumée est de 0,75 kg de préparation par jour.
[d] Présumé peser 15,5 kg, respirer 9,3 m^3 d'air par jour, boire 0,7 L d'eau par jour et ingérer 100 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[e] Présumé peser 31,0 kg, respirer 14,5 m^3 d'air par jour, boire 1,1 L d'eau par jour et ingérer 65 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[f] Présumé peser 59,4 kg, respirer 15,8 m^3 d'air par jour, boire 1,2 L d'eau par jour et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[g] Présumé peser 70,9 kg, respirer 16,2 m^3 d'air par jour, boire 1,5 L d'eau par jour et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).

[h] Présumé peser 72,0 kg, respirer 14,3 m^3 d'air par jour, boire 1,6 L d'eau par jour et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[i] L'ingestion de poussière intérieure est considérée comme une source importante d'exposition intérieure aux phtalates, y compris au DBzP, et la quantité de poussière intérieure ingérée chaque jour est basée sur Wilson *et al.* (2013). Les concentrations médiane (3,09 µg/g) et au 95e centile (19,1 µg/g) ont été utilisées pour caractériser l'exposition (Kubwabo *et al.*, 2013).

Tableau F-5. Estimations de la tendance centrale et de la (limite supérieure) des doses journalières de B84P en utilisant le B79P comme analogues par groupe d'âge (µg/kg p.c./jour)

Voie d'exposition	0–0,5 an[a] Lait maternel[b]	0–0,5 an[a] Préparation pour nourrissons[c]	0–0,5 an[a] Autre lait	0,5–4 ans[d]	5–11 ans[e]	12–19 ans[f]	20–59 ans[g]	60 ans et +[h]
Poussière[i]	0,0063 (0,047)	0,0063 (0,047)	0,0063 (0,047)	0,0044 (0,033)	0,0020 (0,015)	< 0,001	< 0,001	< 0,001

[a] Présumé peser 7,5 kg, respirer 2,1 m^3 d'air par jour, boire 0,2 L par jour (autre que préparation pour nourrissons) et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[b] Aucune donnée n'a été recensée concernant le B84P ou ses métabolites dans le lait maternel.
[c] Chez les enfants nourris au moyen de préparations pour nourrissons, la dose journalière présumée est de 0,75 kg de préparation par jour.
[d] Présumé peser 15,5 kg, respirer 9,3 m^3 d'air par jour, boire 0,7 L d'eau par jour et ingérer 100 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[e] Présumé peser 31,0 kg, respirer 14,5 m^3 d'air par jour, boire 1,1 L d'eau par jour et ingérer 65 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[f] Présumé peser 59,4 kg, respirer 15,8 m^3 d'air par jour, boire 1,2 L d'eau par jour et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[g] Présumé peser 70,9 kg, respirer 16,2 m^3 d'air par jour, boire 1,5 L d'eau par jour et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[h] Présumé peser 72,0 kg, respirer 14,3 m^3 d'air par jour, boire 1,6 L d'eau par jour et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[i] L'ingestion de poussière intérieure est considérée comme une source importante d'exposition intérieure aux phtalates à l'intérieur, et la quantité de poussière intérieure ingérée chaque jour est basée sur Wilson *et al.* (2013). Les concentrations médiane (1,2 µg/g) et au 95[e] centile (9,2 µg/g) ont été utilisées pour caractériser l'exposition (Kubwabo *et al.*, 2013).

Tableau F-6. Estimations de la tendance centrale et de la (limite supérieure) des doses journalières de DIHepP par groupe d'âge (µg/kg p.c./jour)

Voie d'exposition	0–0,5 an[a] Lait maternel[b]	0–0,5 an[a] Préparation pour nourrissons[c]	0–0,5 an[a] Autre lait	0,5–4 ans[d]	5–11 ans[e]	12–19 ans[f]	20–59 ans[g]	60 ans et +[h]
Poussières[i]	0,096 (1,1)	0,096 (1,1)	0,096 (1,1)	0,067 (0,79)	0,032 (0,37)	0,0011 (0,013)	0,0011 (0,013)	0,0011 (0,012)

[a] Présumé peser 7,5 kg, respirer 2,1 m^3 d'air par jour, boire 0,2 L par jour (autre que préparation pour nourrissons) et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[b] Aucune donnée n'a été recensée concernant le DIHepP ou ses métabolites dans le lait maternel.
[c] Chez les enfants nourris au moyen de préparations pour nourrissons, la dose journalière présumée est de 0,75 kg de préparation par jour.
[d] Présumé peser 15,5 kg, respirer 9,3 m^3 d'air par jour, boire 0,7 L d'eau par jour et ingérer 100 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).

[e] Présumé peser 31,0 kg, respirer 14,5 m^3 d'air par jour, boire 1,1 L d'eau par jour et ingérer 65 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[f] Présumé peser 59,4 kg, respirer 15,8 m^3 d'air par jour, boire 1,2 L d'eau par jour et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[g] Présumé peser 70,9 kg, respirer 16,2 m^3 d'air par jour, boire 1,5 L d'eau par jour et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[h] Présumé peser 72,0 kg, respirer 14,3 m^3 d'air par jour, boire 1,6 L d'eau par jour et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[i] L'ingestion de poussière intérieure est considérée comme une source importante d'exposition intérieure aux phtalates, y compris aux DIHepP, et la quantité de poussière intérieure ingérée chaque jour est basée sur Wilson *et al.* (2013). Les concentrations médiane (18,9 µg/g) et au 95[e] centile (222,5 µg/g) ont été utilisées pour caractériser l'exposition (Kubwabo *et al.*, 2013).

Tableau F-7. Estimations de la tendance centrale et de la (limite supérieure) des doses journalières de B79P par groupe d'âge (µg/kg p.c./jour)

Voie d'exposition	0–0,5 an[a] Lait maternel[b]	0–0,5 an[a] Préparation pour nourrissons[c]	0–0,5 an[a] Autre lait	0,5–4 ans[d]	5–11 ans[e]	12–19 ans[f]	20–59 ans[g]	60 ans et +[h]
Poussière[i]	0,0063 (0,047)	0,0063 (0,047)	0,0063 (0,047)	0,0044 (0,033)	0,0020 (0,015)	< 0,001	< 0,001	< 0,001

[a] Présumé peser 7,5 kg, respirer 2,1 m^3 d'air par jour, boire 0,2 L par jour (autre que préparation pour nourrissons) et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[b] Aucune donnée n'a été recensée concernant le B79P ou ses métabolites dans le lait maternel.
[c] Chez les enfants nourris au moyen de préparations pour nourrissons, la dose journalière présumée est de 0,75 kg de préparation par jour.
[d] Présumé peser 15,5 kg, respirer 9,3 m^3 d'air par jour, boire 0,7 L d'eau par jour et ingérer 100 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[e] Présumé peser 31,0 kg, respirer 14,5 m^3 d'air par jour, boire 1,1 L d'eau par jour et ingérer 65 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[f] Présumé peser 59,4 kg, respirer 15,8 m^3 d'air par jour, boire 1,2 L d'eau par jour et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[g] Présumé peser 70,9 kg, respirer 16,2 m^3 d'air par jour, boire 1,5 L d'eau par jour et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[h] Présumé peser 72,0 kg, respirer 14,3 m^3 d'air par jour, boire 1,6 L d'eau par jour et ingérer 30 mg de sol par jour. Consommation des groupes d'aliments selon Santé Canada (1998).
[i] L'ingestion de poussière intérieure est considérée comme une source d'exposition intérieure importante aux phtalates, et la quantité de poussière intérieure ingérée chaque jour est basée sur Wilson *et al.* (2013). Les concentrations médiane (1,2 µg/g) et au 95e centile (9,2 µg/g) ont été utilisées pour caractériser l'exposition (Kubwabo *et al.*, 2013).

Annexe F-2 : Détermination des apports alimentaires

Données sur la présence du DIBP et du DCHP

Les données sur la présence du DIBP et du DCHP ont été obtenues d'une étude américaine sur l'alimentation totale (Schecter *et al.*, 2013), et les lacunes dans les données ont été comblées par des données d'une étude britannique sur l'alimentation totale (Bradley *et al.*, 2013b). Lorsque les données sur la présence de ces deux phtalates dans les aliments étaient plus faibles que la limite de détection (LD) analytique, des valeurs correspondant à la moitié de la LD leur ont été attribuées. Cependant, une valeur de 0 (zéro) a été attribuée à tous les échantillons d'une grande catégorie d'aliments quand aucun phtalate n'était présent dans des concentrations supérieures à la LD dans aucun échantillon de cette catégorie.

Données sur la consommation d'aliments et correspondance avec les données sur la présence des composés

Les concentrations de phtalates dans les aliments individuels ont été appariées aux chiffres de consommation pour ces aliments, chiffres qui ont été tirés de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) [Cycle 2.2] sur la nutrition (Statistique Canada, 2004), en vue de la production de données sur la répartition de l'exposition aux phtalates pour divers groupes d'âge-sexe. L'ESCC comportait les renseignements de rappel alimentaire de 24 heures de plus de 35 000 répondants de tous les âges dans tout le Canada.

Si un produit alimentaire faisait partie d'une recette correspondant à un ensemble d'ingrédients analysés, les concentrations de phtalates associées correspondant à la recette étaient alors attribuées à l'ingrédient. Sinon, lorsque le produit alimentaire lui-même correspondait à un ensemble d'aliments analysés, les concentrations de phtalates correspondant au produit alimentaire lui étaient alors assignées. Pour le DIBP et le DCHP, 989 aliments et 23 recettes ont été appariés à des aliments analysés.

Information sur le poids corporel

Pour le calcul des estimations de l'exposition par kilogramme de poids corporel, les poids corporels des nourrissons ont été fixés aux poids corporels moyens calculés avec les données de poids corporel de la Continuing Survey of Food Intakes by Individuals du département de l'Agriculture des États-Unis (CSFII; 1994-1996, 1998). Pour tous les groupes d'âge, les poids corporels déclarés dans l'ESCC, qu'ils aient été mesurés ou autodéclarés, ont été utilisés. Lorsque les données manquaient, la valeur médiane pour le groupe âge-sexe correspondant et le quintile de l'apport énergétique ont été utilisés.

Évaluation probabiliste de l'exposition

Pour chaque aliment consommé par un répondant de l'ESCC, les concentrations de phtalates ont été choisies au hasard dans la liste correspondante des valeurs analysées. Pour chaque répondant, les valeurs d'exposition estimées attribuables à chaque aliment ont été additionnées, ce qui a permis de produire une répartition de l'exposition pour tous les répondants. Ce processus a été répété 500 fois

(500 itérations) pour modéliser la variabilité de la répartition des expositions en raison de la variabilité des concentrations de phtalates. Pour chaque groupe d'âge-sexe, la valeur médiane de l'exposition et celle du 90e centile ont été tirées de la répartition empirique produite par les 500 itérations.

Annexe G. Détermination des apports quotidiens de DIBP d'après les données de biosurveillance

Femmes enceintes (P4) et nourrissons (MIREC CD+) :

$$\text{Apport quotidien de DIBP } \left({}^{\mu g}/_{\text{kg p.c. jour}}\right) = \frac{C_{SOMME}\left(\frac{\text{moles}}{\text{g Cr}}\right) \times \text{TEC} \times \text{MM du DIBP}}{FEU_{SOMME} \times \text{p.c.}}$$

Où, $C_{SOMME}\left(\frac{\text{moles}}{\text{g Cr}}\right)$ = Somme des concentrations molaires des métabolites, TEC : taux d'excrétion de la créatinine sur 24 h (estimé avec l'équation de Mage), FEU_{SOMME} : Somme des fractions d'excrétion urinaire (FEU) des métabolites = 0,91,
MM du DIBP = 278

Étape 1 : Conversion des concentrations

$$C_{\text{métabolite}}\left(\frac{\text{moles}}{\text{g Cr}}\right) = \frac{C_{\text{métabolite}}\left({}^{\mu g}/_{\text{g Cr}}\right)}{MM_{\text{métabolite}}}$$

$$C_{MIBP}\left(\frac{\text{moles}}{\text{g Cr}}\right) = \frac{C_{MIBP}\left({}^{\mu g}/_{\text{g Cr}}\right)}{222 \text{ g/mole}}$$

$$C_{2OH-MIBP}\left(\frac{\text{moles}}{\text{g Cr}}\right) = \frac{C_{2OH-MIBP}\left({}^{\mu g}/_{\text{g Cr}}\right)}{239 \text{ g/mole}}$$

Étape 2 : Additionner les concentrations de l'étape 1

$$C_{SOMME}\left(\frac{\text{moles}}{\text{g Cr}}\right) = \Sigma\, C_{MIBP} + C_{2OH-MIBP}$$

Étape 3 : Additionner les FEU

Les valeurs de FEU pour le MIBP et le 2OH - MIBP sont respectivement de 0,71 et de 0,195. La somme serait donc 0,91.

Étape 4 : Calculer l'apport quotidien de DIBP en utilisant l'équation 1.

ECMS

Analyse statistique : Les données ont été analysées avec les logiciels SAS 9.2 (SAS Institute Inc., É.-U.) et SUDAAN 10.0.1 (RTI International, É.-U.). Les estimations de la variance ont été produites à l'aide des poids bootstrap, compte tenu des 11 degrés de liberté pour le cycle 1 et des 13 degrés de liberté pour le cycle 2, comme il est suggéré dans le guide de l'utilisateur des données de l'ECMS. Toutes les analyses ont été pondérées avec les poids de l'ECMS cycle 1 (sous-échantillons des phtalates) et les poids de l'ECMS cycle 2 (sous-échantillon des contaminants environnementaux dans l'urine) pour qu'elles soient représentatives de la population canadienne. Une valeur correspondant à la LD/2 a été attribuée aux concentrations de phtalates inférieures à la limite de détection.

Estimation du taux d'excrétion de la créatinine (TEC) : Pour chaque étude, le taux d'excrétion de la créatinine des participants a été calculé à l'aide des équations de Mage (Huber *et al.,* 2010). L'ajustement de l'adiposité (discuté dans les renseignements supplémentaires [Huber *et al.*, 2010]) a été appliqué à tous les participants, et l'ajustement de la surface du corps a été appliqué aux enfants de moins de 18 ans. L'IMC médian selon l'âge pour l'ajustement de l'adiposité a été calculé à l'aide de tous les échantillons de l'ECMS. L'ensemble des données de l'ECMS pour les sous-échantillons des phtalates comportait 174 enfants qui dépassaient les limites de taille dans les équations de Mage (186 cm pour les garçons et 172 cm pour les filles). Les équations de Mage ont été appliquées directement aux tailles observées pour l'extrapolation des taux d'excrétion de la créatinine chez ces participants. Les taux d'excrétion prédits pour ces personnes semblaient raisonnables malgré l'extrapolation.

Estimation de l'apport quotidien : L'apport quotidien de DIBP, fondé sur les concentrations urinaires du monoester MIBP, a été estimé pour chaque participant à l'aide de l'équation suivante (David *et al.*, 2000; Koch *et al.*, 2007) :

Équation 1

$$\text{Apport quotidien } (\mu\text{g/kg p.c./jour}) = \frac{\text{CU}_{\text{Cr}}\left(\frac{\mu\text{g}}{\text{g Cr}}\right) \times \text{TEC}\left(\frac{\text{g}}{\text{jour}}\right)}{\text{p.c.(kg)} \times \text{FEU}} \times \frac{\text{MM}_{\text{D}}}{\text{MM}_{\text{M}}}$$

La fraction d'excrétion urinaire (FEU) est définie comme étant la fraction de la dose d'exposition au diester excrétée sous forme de métabolite dans les urines, calculée sur une base molaire. Pour le calcul, une FEU de 0,71 a été utilisée pour le MIBP (Koch

et al., 2012). MM_D et MM_M représentent respectivement les masses moléculaires de la forme diester (DIBP : 278 g/mole) et monoester (MIBP : 222 g/mole).

Les moyennes arithmétiques et géométriques de l'apport quotidien, et les centiles sélectionnés avec leurs intervalles de confiance établis à 95 %, ont été calculés pour la population canadienne selon le groupe d'âge, le sexe et l'état de jeûne. Les statistiques descriptives ont été calculées suivant la procédure DESCRIPT de SUDAAN et la procédure SURVEYREG de SAS.

Annexe H. Résumé de la toxicocinétique des phtalates à chaîne moyenne (PCM)

Une revue de la littérature existante indique que la quasi-totalité des études in vivo sur la toxicocinétique des phtalates à chaîne moyenne (PCM) ont été menées chez des sujets exposés par voie orale ou cutanée (une seule étude chez des sujets exposés par inhalation a été trouvée). Plusieurs études in vitro ont été trouvées; elles analysaient principalement l'absorption par voie cutanée (diffusion cellulaire), l'absorption intestinale (intestin éversé) et le métabolisme (préparations microsomales, homogénats de tissus du foie, des reins, des intestins et des testicules, plasma et enzymes purifiées). La plupart des études ont été menées avec le phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP) chez le rat, mais certaines études ont examiné la toxicocinétique des phtalates à chaîne moyenne chez d'autres rongeurs et chez des espèces autres que les rongeurs.

Voie orale

Il existe des données probantes selon lesquelles les phtalates, indépendamment de la longueur de la chaîne, sont absorbés par le tractus gastro-intestinal (GI) après une exposition par voie orale. Cependant, plusieurs études ont montré que le degré d'absorption des phtalates dans le tractus gastro-intestinal des rats ne présente pas de relation linéaire avec l'augmentation de la dose, probablement en raison de la saturation du mécanisme d'absorption ou de l'hydrolyse d'un diester, en particulier pour les phtalates à longues chaînes de carbone sur la liaison ester. Il y a des similitudes et des différences entre les phtalates quant au métabolisme et à la longueur de la chaîne. Les plus petits phtalates sont hydrolysés à leur monoester respectif dans le tractus gastro-intestinal et sont éliminés sans autres étapes du métabolisme. Les plus gros phtalates, tels que les phtalates à chaîne moyenne, sont hydrolysés à leur monoester respectif dans le tractus gastro-intestinal, mais peuvent aussi subir d'autres étapes du métabolisme oxydatif et produire d'autres métabolites, puis être éliminés tels quels ou comme conjugués.

Absorption

Trois études menées chez l'humain sur l'absorption orale du DEHP ont été trouvées. Une variabilité a été observée dans les taux d'absorption rapportés dans ces études à faible dose (≥ 70 % sur 44 heures à 0,005-0,65 mg/kg [Koch *et al.*, 2005], 70-89 % sur 36 heures à 3 mg/personne [Kurata *et al.*, 2012a] et 11-25 % sur 24 à 58 heures à < 0,5 mg/kg [Schmid et Schlatter 1985]). Toutes les études chez l'animal ont été menées à des doses plus élevées (2,90 à 2 800 mg/kg) et, en raison de la possible saturation à fortes doses, ne sont peut-être pas directement comparables. Cependant, à faibles doses (2,9 mg/kg chez le rat; Daniel et Bratt, 1974) et à des doses relativement faibles chez d'autres animaux (50-100 mg/kg chez le singe, le ouistiti, le rat, le chien et le porc), les taux d'absorption (respectivement, 56-66 % et 30-50 % dans l'urine) sont dans la même plage que ceux observés chez l'humain à des doses très faibles (Short *et al.*, 1987; Ikeda *et al.*, 1980; Rhodes *et al.*, 1986; Lhuguenot *et al.*, 1985). Par conséquent, les données disponibles ne permettent pas de conclure à de

fortes différences entre l'absorption du DEHP dans le tractus gastro-intestinal des humains et dans celui des autres mammifères. Se reporter au tableau 1 pour obtenir un résumé des taux d'absorption du DEHP chez l'animal et l'humain.

Comme dans le cas du DEHP, les études chez l'humain avec d'autres phtalates (DBP, BBP et DIBP) ont été réalisées à des doses très faibles (< 1,3 mg/kg), tandis que les études chez l'animal ont été généralement effectuées à des doses supérieures à 50 mg/kg, à l'exception d'une étude effectuée avec le BBP (Eigenberg *et al.*, 1986a). Le BBP est le seul phtalate pour lequel des données sur de faibles doses chez l'humain et chez l'animal sont disponibles, et une comparaison de leurs taux d'absorption indique que l'absorption est semblable chez les deux espèces (67-84 % sur 24 heures chez l'humain par comparaison à 70-80 % sur 96 heures chez le rat) [Anderson *et al., 2001*; Eigenberg *et al.*, 1986a]. Pour le DBP, les valeurs obtenues chez l'humain (69-92 % sur 8 à 48 heures à 0,255-5 mg/kg) étaient également comparables à celles obtenues chez le rat aux plus faibles doses testées (77-96 % sur 24 à 48 heures à 100 mg/kg) [Williams et Blanchfield 1975; Fennell *et al.*, 2004; Seckin *et al.*, 2009; Anderson *et al.*, 2001; Koch *et al.*, 2012]. Une étude plus récente de Koch *et al.* (2012) menée auprès d'un volontaire de sexe masculin a permis de déterminer qu'environ 92 % de la dose de DBP administrée par voie orale a été éliminée dans les 24 premières heures, tandis que < 1 % de la dose a été éliminée dans l'urine après 48 heures. Se reporter au tableau E-1 pour obtenir un résumé des taux d'absorption des autres phtalates étudiés chez l'animal et l'humain.

Plusieurs études ont montré que l'absorption des phtalates dans le tractus gastro-intestinal des rats et des ouistitis ne présente pas de relation linéaire avec l'augmentation de la dose. Cela peut être dû à la saturation du mécanisme d'absorption ou de l'hydrolyse d'un diester. Aux concentrations présentes dans l'environnement, le DBP est probablement absorbé sous forme de MBP dans le tractus gastro-intestinal des rats en raison de la forte activité des lipases in situ. À des doses relativement élevées (100-250 mg/kg), cependant, l'absorption directe du phtalate non hydrolysé se produit probablement en raison de la saturation enzymatique (Silva *et al.*, 2007a). Saillenfait *et al.* (1998) ont également montré que, à une dose de 500 mg/kg de DBP, 60 % du DBP est absorbé, alors que seulement 48 % est absorbé si la dose est de 1 500 mg/kg (d'après l'excrétion urinaire sur 48 heures). Un écart plus important a été constaté par Eigenberg *et al.* (1986a), c'est-à-dire 70-80 % d'absorption à 2-200 mg/kg et seulement 22 % à 2 000 mg/kg (d'après l'excrétion urinaire sur 96 heures) pour le BBP.

Des observations similaires ont été faites avec du DEHP administré à des ouistitis, où l'absorption a été doublée avec une dose multipliée par 20 (Rhodes *et al.*, 1986). Plus récemment, Kurata *et al.* ont observé une absorption du DEHP environ 3,5 fois plus faible avec une dose multipliée par 25 chez le ouistiti, selon les concentrations plasmatiques (ASC_{tous}). Lorsque le BBP a été administré à des rats, la saturation a semblé se produire entre 475 et 780 mg/kg, étant donné que les taux d'absorption étaient de 58, 54, 43 et 30 % (d'après l'excrétion urinaire sur 24 heures) à 150, 475, 780 et 1 500 mg/kg de BBP, respectivement (Nativelle *et al.*, 1999).

L'absorption semble également différer en fonction de l'âge de l'animal. Les concentrations plasmatiques de MEHP ont été mesurées après une exposition répétée au DEHP (1 000 mg/kg/jour) chez des rats de différents âges (25, 40 et 60 jours) pendant 14 jours. L'ASC plasmatique moyenne des concentrations de MEHP dans le groupe le plus jeune s'est révélée deux fois plus élevée que dans les deux groupes plus âgés (Sjoberg *et al.*, 1986). Sjoberg *et al.* (1985a) ont fait observer que l'absorption est plus élevée chez le jeune rat quand le DEHP est administré par voie orale. Les auteurs ont avancé que cela pourrait être lié à la proportion relative de tissu intestinal plus élevée par rapport au poids corporel et à un plus grand volume circulatoire dans le tissu intestinal chez le jeune rat comparativement au rat âgé. Cela peut se produire chez l'humain, puisque le flux sanguin diminue avec l'âge, mais il n'existe aucune donnée expérimentale sur les différences d'absorption liées à l'âge. Cependant, des travaux récents de Kurata *et al.* (2012a) examinant la toxicocinétique du DEHP chez des ouistitis âgés de 3 mois et de 18 mois n'ont pas permis d'observer des différences d'absorption liées à l'âge d'après les concentrations plasmatiques mesurées.

Tableau H-1. Résumé des pourcentages d'absorption par voie orale des phtalates à chaîne moyenne

Substance	Espèce	Dose[a]	Base	Absorption (% de la dose)	Référence
DEHP	Macaque de Buffon	100 mg/kg	Urine	Au moins 30 % sur 24 h	Short *et al.*, 1987
DEHP	Macaque de Buffon	100 mg/kg (après un prétraitement quotidien à 100 mg/kg pendant 21 jours)	Urine	Environ 40 % sur 4 jours	Short *et al.*, 1987
DEHP	Macaque de Buffon	500 mg/kg (après un prétraitement quotidien à 500 mg/kg pendant 21 jours)	Urine	Environ 10 % sur 4 jours	Short *et al.*, 1987
DEHP	Chien	50 mg/kg (après un prétraitement quotidien à 50 mg/kg pendant 21 à 28 jours)	Urine + bile	30 % sur 4 jours	Ikeda *et al.*, 1980
DEHP	Humain	0,0047/0,0287/ 0,65 mg/kg	Urine	Au moins 70 % sur 44 h	Koch *et al.*, 2005

Substance	Espèce	Dose[a]	Base	Absorption (% de la dose)	Référence
DEHP	Humain	30 mg (< 0,5 mg/kg)	Urine	Au moins 11 à 25 % sur 24 à 58 h	Schmid et Schlatter, 1985
DEHP	Humain	0,31 et 2,8 mg	Urine	47,1 +/- 8,5 % en 48 h	Anderson *et al.*, 2011
DEHP	Humain	3 mg/personne	Urine	69-86 % (mâle) et 80–89 % (femelle) en 36 h	Kurata *et al.*, 2012b
DEHP	Ouistiti	100 mg/kg	Urine Urine + bile	17 % sur 8 h 30 % sur 3 jours, 45 % sur 7 jours	Rhodes *et al.*, 1986
DEHP	Ouistiti	2 000 mg/kg	Urine	4 % sur 7 jours	Rhodes *et al.*, 1986
DEHP	Ouistiti	Dose quotidienne de 2 000 mg/kg aux jours 5 et 14	Urine	2 % sur 24 h après les jours 5 et 14	Rhodes *et al.*, 1986
DEHP	Ouistiti	100 et 2 500 mg/kg	Urine	18,3 % et 9,9 % sur 7 jours	Kurata *et al.*, 2012a
DEHP	Porc	50 mg/kg (après un prétraitement quotidien à 50 mg/kg pendant 21 à 28 jours)	Urine	37 % sur 24 jours, 75 % sur 4 jours	Ikeda *et al.*, 1980
DEHP	Rat	100 mg/kg	Urine	58 % sur 24 h	Kurata *et al.*, 2012a
DEHP	Rat	Diète à 0,001 % Diète à 0,1 % Diète à 0,2 %	Urine	95 % sur 15 jours 95 % sur 15 jours 91,92 % sur 15 jours	Williams et Blanchfield 1974
DEHP	Rat	1,36 µCi	Urine	33 % sur 24 jours, 47,3 % sur 3 jours	Tanaka *et al.*, 1975

Substance	Espèce	Dose[a]	Base	Absorption (% de la dose)	Référence
DEHP	Rat	100 mg/kg	Urine	30 % sur 24 h	Short *et al.*, 1987
DEHP	Rat	1 000 mg/kg	Urine	50-65 % sur 24 jours, 53-70 % sur 8 jours	Williams et Blanchfield 1974
DEHP	Rat	1 000 mg/kg	Urine	44 % (rats de 25 jours) sur 3 jours 26 % (rats de 60 jours) sur 3 jours	Sjoberg *et al.*, 1985a
DEHP	Rat	1 000/6 000/ 12 000 ppm	Urine	Au moins 50-70 % sur 4 h	Short *et al.*, 1987
DEHP	Rat	2,9 mg/kg 2,9 mg/kg (après un prétraitement de 7 jours à 1 000 ppm de DEHP dans l'alimentation)	Urine + bile	56 % sur 7 jours 66 % sur 7 jours	Daniel et Bratt, 1974
DEHP	Rat	200 mg/kg	Urine	34 % sur 24 h	Schulz et Rubin, 1973
DEHP	Rat	2 800 mg/kg	Urine	Au moins 20 % sur 72 h	Teirlynck et Belpaire 1985
DEHP	Rat	50 mg/kg (après un traitement quotidien à 50 mg/kg pendant 21 à 28 jours)	Urine	27 % sur 24 h	Ikeda *et al.*, 1980
DEHP	Rat	50 mg/kg/j pendant 3 jours	Urine	49 % sur 4 jours	Lhuguenot *et al.*, 1985
DEHP	Rat	500 mg/kg/j pendant 3 jours	Urine	63 % sur 4 jours	Lhuguenot *et al.*, 1985
DEHP	Rat	800 mg/kg	Urine	49-79 % sur 8 jours	Williams et Blanchfield, 1974

Substance	Espèce	Dose[a]	Base	Absorption (% de la dose)	Référence
DEHP	Rat	Dose quotidienne de 2 000 mg/kg pendant 14 jours	Urine	50 % sur 24 h suivant les jours 5 et 14	Rhodes *et al.*, 1986
BBP	Humain	253 µg (< 0,05 mg/kg) 506 µg (< 0,05 mg/kg)	Urine	67 % sur 24 h 84 % sur 24 h	Anderson *et al.*, 2001
BBP	Rat	2, 20, 200 mg/kg 2 000 mg/kg	Urine	70-80 % sur 96 h 22 % sur 96 h	Eigenberg *et al.*, 1986a
BBP	Rat	150 mg/kg 475 mg/kg 780 mg/kg 1 500 mg/kg	Urine	58 % sur 24 h 54 % sur 24 h 43 % sur 24 h 30 % sur 24 h	Nativelle *et al.*, 1999
DBP	Hamster	270–2 310 mg/kg	Urine	93,5 % sur 48 h	Williams et Blanchfield, 1975
DBP	Humain	3 600 µg (< 0,18 mg/kg)	Urine	64 % sur 8 h	Seckin *et al.*, 2009
DBP	Humain	250 µg (< 0,05 mg/kg) 510 µg (< 0,01 mg/kg)	Urine Urine	64 % sur 24 h 73 % sur 24 h	Anderson *et al., 2001*
DBP	Humain	5 mg total (< 0,06 mg/kg)	Urine	92,2 % sur 24 h	Koch *et al.*, 2012
DBP	Rat	Deux fois 0,2 ml (radioactif à 85 %; à intervalle de 24 h)	Urine	24,6 % sur 48 h	Albro et Moore, 1974
DBP	Rat	200 mg/kg	Urine	63 % sur 24 h	Foster *et al.*, 1983
DBP	Rat	100-130 mg/kg	Urine	96 % sur 48 h	Williams et Blanchfield, 1975

Substance	Espèce	Dose[a]	Base	Absorption (% de la dose)	Référence
DBP	Rat	100 mg/kg	Urine	77 % sur 24 h	Fennell *et al.*, 2004
DBP	Rat	500 mg/kg 1 500 mg/kg	Urine	60 % sur 48 h 48 % sur 48 h	Saillenfait *et al.*, 1998
DIHepP	Rat	250 mg/kg	Urine + bile	75 % sur 4 jours (bile) et 7 jours (urine)	Sato *et al.*, 1984
DIBP	Humain	5,38 mg (0,06 mg/kg)	Urine	90,3 % sur 24 h	Koch *et al.*, 2012

[a] Chez l'humain, les doses ont été converties en mg/kg afin de permettre la comparaison avec les autres espèces. Le poids corporel (qui n'est pas fourni dans les données des essais) a été fixé à 50 kg de façon arbitraire.

Distribution

La distribution des composés de phtalates à chaîne moyenne après absorption par voie orale a été étudiée in vivo chez plusieurs rongeurs (rats et souris) ainsi que chez d'autres espèces (chiens, porcs, ouistitis, macaques de Buffon et humains). Les études ont principalement porté sur deux phtalates : le DBP et le DEHP. Généralement, il semble que les tissus adipeux, les organes d'absorption et les organes d'élimination soient les principaux dépôts initiaux pour les esters dialkylés, les chercheurs ayant observé une distribution corporelle à des concentrations variables selon le phtalate administré, la dose et les espèces utilisées. Plusieurs études ont également examiné la distribution des phtalates chez la femelle en gestation et le fœtus. La plupart des études chez l'humain portent sur la biosurveillance des phtalates dans le sérum, le liquide amniotique ou le lait maternel dans la population générale (exposition environnementale).

Une étude alimentaire chez le rat (1 000 ppm de DBP marqué dans la nourriture) a révélé une radioactivité particulièrement élevée dans le foie, mais aussi dans les reins et les tissus adipeux. La radioactivité persistait après 96 heures dans les tissus adipeux, alors qu'elle disparaissait rapidement dans les autres tissus après la fin de l'exposition. Les données ont également révélé une accumulation dans les testicules (par rapport à un jour) (1,6 vs 0,3 µg/g) et les tissus adipeux (11,2 vs 8,35 µg/g) chez le rat après quatre semaines d'exposition (Williams et Blanchfield, 1975). Des travaux plus récents chez le rat ont montré que le DBP est rapidement distribué (demi-vie de distribution de 5,77 min.) après l'administration (30 mg/kg, i.v.) et indétectable dans le plasma, une faible excrétion fécale cumulative ayant été observée après 48 heures à la suite d'une administration orale (100 mg/kg, gavage oral) (Chang *et al.*, 2013).

Des études menées sur des animaux exposés à plusieurs reprises n'ont montré aucune preuve d'accumulation du monoester de DEHP dans le plasma. Phokha *et al.* (2002) n'ont rapporté aucun effet cumulatif sur l'aire sous la courbe (ASC) du monoester de MEHP après l'administration orale répétée de DEHP (500 mg/kg/jour, en émulsion aqueuse) chez le rat. Dans une étude réalisée par Clewell *et al.* (2009), les

concentrations maximales de MBP dans le plasma maternel et fœtal de rats exposés au DBP (0,50, 100 et 500 mg/kg dans de l'huile de maïs) aux JG 12 à 19 étaient de 67 et de 55 % inférieures à celles observées après une seule dose (0 ou 500 mg/kg dans de l'huile de maïs).

La distribution tissulaire du DEHP pourrait être régie par son caractère lipophile, puisque des concentrations plus élevées ont été observées dans les tissus adipeux par rapport au foie chez des rats auxquels on a administré du DEHP (0 ou 5 000 ppm dans les aliments) pendant 13 semaines (Poon *et al.*, 1997). À la fin de l'étude, les concentrations dans les tissus adipeux étaient de 23 ppm (mâles) et de 31 ppm (femelles), comparativement à un niveau à peine détectable (3 ppm) dans le foie chez les deux sexes.

Bien que la plupart des études aient montré que le foie et les reins sont initialement les organes de rétention les plus courants chez le rat (Williams et Blanchfield, 1974, 1975), l'accumulation de la radioactivité dans les muscles a également été documentée. Tanaka *et al.* (1975) ont montré qu'après une administration orale unique de 500 mg/kg de DEHP radiomarqué, la distribution de la radioactivité était dans l'ordre suivant après 3 heures : intestins (C_{max} = 51 %) > muscles (4,86 %) > foie (2,75 %) > autres organes. L'élimination du DEHP semble être retardée dans les tissus adipeux.

Dans une étude comparative menée chez différentes espèces, une dose orale unique de DEHP marqué (50 mg/kg) administrée à des rats, des chiens et des porcs miniatures a permis d'observer que la distribution de la radioactivité chez les porcs et les rats était similaire (radioactivité élevée dans le foie et les tissus adipeux à 4 heures, et baisse constante par la suite). La tendance était différente chez les chiens, où la radioactivité était initialement élevée dans le foie et les muscles, tandis qu'elle était très faible dans les tissus adipeux (Ikeda *et al.*, 1980). Dans une autre étude où des rats ont été exposés par voie orale à du DEHP marqué au ^{14}C dans le cycle phényle (2 000 mg/kg/jour) pendant 14 jours, les chercheurs ont observé une distribution tissulaire dans l'ordre suivant : foie (205 µg/g d'équivalent de DEHP) > rein (105 µg/g) > sang (60 µg/g) > testicule (40 µg/g) (Rhodes *et al.*, 1986).

La distribution a semblé différente chez des singes exposés dans les conditions décrites ci-dessus; leurs concentrations tissulaires étaient plus faibles (10-15 % des valeurs enregistrées chez les rats) et les concentrations d'équivalents de DEHP étaient les suivantes : testicules (3,75 µg/g) > reins (3 µg/g) > foie (2,5 µg/g) > sang (1 µg/g) (Short *et al.*, 1987). Chez des ouistitis juvéniles et adultes, la radioactivité la plus élevée du DEHP marqué au ^{14}C administré par voie orale a été observée dans les reins 2 heures après l'administration et a été attribuée à l'élimination d'urine (Kurata *et al.*, 2012a). Aucune distribution anormale de la radioactivité n'a été observée dans les testicules ni les autres organes reproducteurs mâles.

Distribution potentielle chez le fœtus et le nourrisson

L'administration orale quotidienne de DEHP (750 mg/kg p.c. dans de l'huile de maïs) à des rats a montré que le composé d'origine et ses métabolites traversent la barrière placentaire et atteignent les gonades fœtales (Stroheker *et al.*, 2006). Cependant, le foie fœtal contenait une grande partie de la radioactivité (20-31 %) et les concentrations dans les gonades étaient faibles (2-5 %). Plus récemment, Hayashi *et al.* (2012) ont mesuré les concentrations hépatiques de MEHP chez des souris gestantes et leur progéniture, et ont constaté que les concentrations de ce métabolite étaient 1,5 fois plus élevées dans le foie des femelles gravides que dans celui des souris post-partum. En outre, les concentrations de MEHP chez les fœtus étaient 1,7 fois plus élevées que chez les petits pour les mêmes doses de DEHP (0,05 %).

Fennell *et al.* (2004) ont montré la présence du MBP et de son glucuronide dans le plasma maternel, le plasma fœtal et le liquide amniotique chez des rats femelles. Les concentrations de MBP étaient de deux à quatre fois plus élevées dans le plasma maternel que dans le plasma fœtal. Dans le liquide amniotique, le MBP était initialement le principal métabolite, mais 24 heures après l'administration orale, le glucuronide de MBP est devenu le principal métabolite. Les résultats montrent un écart important entre la demi-vie du MBP libre (6 à 11 heures) et celle du glucuronide du MBP (jusqu'à 64 heures) (Fennell *et al.*, 2004). Une augmentation non linéaire de la concentration de MBP a été observée à la fois dans le plasma maternel (dix fois plus élevée) et le plasma fœtal (huit fois plus élevée), tandis que la dose de DBP administrée aux rats n'était que cinq fois plus élevée (100 ou 250 mg/kg/jour) aux JG 12 à 18 (Fennell *et al.*, 2004). Calafat *et al.* (2006a) ont confirmé l'observation selon laquelle le MEHP et le MBP sont principalement non conjugués le jour après l'administration de la dernière dose (alors que dans l'urine maternelle, la concentration des monoesters tant libres que conjugués est importante).

Selon les résultats de nombreuses études démontrant que le DBP et ses métabolites sont rapidement éliminés du corps, certains ont déjà avancé qu'il était peu probable que le DBP soit entreposé dans les tissus maternels et libéré pendant la grossesse et l'allaitement (Foster *et al.*, 1982; Tanaka *et al.*, 1978; Williams et Blanchfield, 1975). En effet, Saillenfait *et al.* ont montré que la quantité de radioactivité dans l'embryon a culminé à 0,12 % de la dose totale administrée six heures après l'administration et a rapidement diminué à des concentrations indétectables par la suite, après l'administration d'une dose orale <u>unique</u> de 1 500 mg/kg de DBP marqué au ^{14}C à des rates gravides au JG 14.

L'effet de doses répétées sur la distribution des métabolites du DBP dans les tissus maternels et le liquide amniotique a été étudié par Clewell *et al.* (2009). Des rates gravides ont été exposées à des doses croissantes de DBP (0, 50, 100 et 500 mg/kg dans de l'huile de maïs) du JG 12 au JG 19. Les concentrations de MBP dans le liquide amniotique diminuaient avec des doses répétées de DBP (500 mg/kg). Aucune diminution du glucuronide de MBP n'a cependant été observée. De fait, les concentrations du glucuronide de MBP dans le liquide amniotique étaient constamment plus élevées dans l'étude où des doses répétées ont été administrées que dans l'étude

où une dose unique a été administrée. Les concentrations hépatiques de MBP chez les mères ont également diminué après des expositions multiples (la C_{max} de MBP après des doses multiples équivalait à 72 % de la concentration après l'administration d'une dose unique). Les concentrations hépatiques de glucuronide de MBP chez les mères n'étaient pas significativement différentes entre les groupes ayant reçu une dose unique et ceux ayant reçu des doses répétées.

L'effet de la dose sur la distribution de la radioactivité du DBP marqué au ^{14}C a aussi été étudié par Saillenfait *et al.* (1998). Une dose orale unique de DBP marqué au ^{14}C (500 ou 1 500 mg/kg dans l'huile minérale) a été administrée à des rats. Dans tous les tissus étudiés (reins, foie, ovaires, estomac, intestin et utérus maternels), la C_{max} et l'ASC du MBP étaient plus élevées à 1 500 mg/kg qu'à 500 mg/kg. Cependant, l'augmentation de l'ASC était disproportionnée chez les embryons et dans le liquide amniotique, les chercheurs ayant observé une multiplication par huit de l'$ASC_{0-\infty}$(fait intéressant, la dose élevée était embryotoxique), ce qui laisse croire à une exposition embryonnaire plus prononcée au MBP à des doses élevées. Ces résultats ont été confirmés dans une étude menée par Calafat *et al.* (2006a). Dans cette étude, l'administration orale de DBP (0, 11, 33, 100 et 300 mg/kg/jour) à des rates gravides a révélé que des doses croissantes entraînent une augmentation de la concentration des métabolites dans le liquide amniotique. Il y avait aussi une relation exponentielle entre les concentrations de MEHP dans le liquide amniotique et l'urine maternelle. Une forte corrélation entre les concentrations de MEHP dans le liquide amniotique et la dose de DEHP administrée à la femelle a été observée lorsque du DEHP (0, 11, 33, 100 ou 300 mg/kg dans l'huile de maïs) a été administré aux mères; les petits étaient susceptibles d'être exposés à du DEHP intact (Calafat *et al.*, 2006a).

Silva *et al.* ont montré une augmentation linéaire liée à la dose des concentrations sériques de MBP et de ses métabolites oxydatifs (phtalate de mono-*n*-hydroxybutyle [MHBP] et phtalate de mono-3-carboxypropyle [MCPP]). Il y avait une augmentation non linéaire liée à la dose de la concentration de MBP dans le liquide amniotique fœtal, celle-ci étant augmentée d'environ 10 fois (moyenne respective de 1,4 µg/ml et de 13,4 µg/ml,), tandis que les doses administrées (100 et 250 mg/kg/jour) ne différaient que de 2,5 fois. Cependant, la détection du MBP dans le liquide amniotique ne constitue pas une preuve définitive que le MBP traverse la barrière placentaire (ou que le DBP est métabolisé chez le fœtus). Selon Fennell *et al.* (2004), l'apparition rapide du MBP et le retard dans l'apparition de son glucuronide pourraient indiquer que le métabolisme du MBP est beaucoup plus lent dans le fœtus que chez la mère, si de fait le glucuronide de MBP ne traverse pas la barrière placentaire. Autrement, cela pourrait indiquer que le glucuronide du MBP traverse le placenta, mais beaucoup plus lentement que le MBP.

Lorsqu'on considère la distribution potentielle des phtalates à chaîne moyenne pendant la lactation, la liposolubilité croissante des phtalates à chaîne plus longue peut faciliter l'augmentation de leur ségrégation dans le lait maternel, car les produits chimiques lipophiles se séparent d'emblée dans les matières à teneur élevée en matières grasses (Main *et al.*, 2006; Kluwe 1982). Dans une étude où des rats femelles ont reçu trois

doses quotidiennes de DEHP (2 000 mg/kg) du 15e au 17e jours de lactation, aucune concentration de DEHP n'a été détectée dans le plasma des mères, tandis que des concentrations très élevées de DEHP ont été détectées dans le lait (216 µg/mL). Cela peut être expliqué par l'association du DEHP avec les lipoprotéines plasmatiques et avec des lipides dans le lait de rat, ou par l'absorption des lipoprotéines par la glande mammaire en vue de la synthèse du lait (Dostal *et al.*, 1987).

Les différences entre les espèces dans la distribution des phtalates pendant la grossesse ont été examinées dans une étude menée chez le rat et le ouistiti. Selon les résultats de ces travaux, on pourrait croire que la charge en MEHP dans les tissus peut être inférieure chez les fœtus de ouistiti que celle observée chez les rats, car, à une dose quotidienne similaire (500 mg/kg), la C_{max} et l'aire sous la courbe normalisée de la concentration de MEHP dans le sang chez le ouistiti étaient respectivement jusqu'à 7,5 et 16 fois moins élevées que chez les rats (Kessler *et al.*, 2004).

Humain

Dans le cadre d'une étude portant sur la population générale, des chercheurs ont retrouvé des monoesters de phtalates dans le sérum selon un profil de distribution des glucuronides similaire à celui observé dans l'urine (Silva *et al.*, 2003). Cela concorde avec les résultats obtenus dans une étude expérimentale menée chez un homme ayant reçu une dose orale unique de DEHP (Koch *et al.*, 2005). Cependant, dans une étude menée récemment, Kessler *et al.* (2012) ont détecté dans le sang de volontaires de sexe masculin des concentrations de DEHP intact étonnamment élevées par rapport aux données animales, et le MEHP a été détecté presque immédiatement (15 minutes) après l'ingestion.

Plusieurs monoesters (MEP, MBP et MEHP) ont été détectés dans le liquide amniotique humain, à des concentrations de 2 à 3 fois plus faibles que dans le sérum (Silva *et al.*, 2004a). Ces résultats concordent avec ceux rapportés dans des études expérimentales (Fennell *et al.*, 2004).

Calafat *et al.* (2004) ont avancé que des métabolites de phtalates peuvent être présents dans le lait maternel et, par conséquent, peuvent être transférés au nourrisson lors de l'allaitement. En effet, plusieurs diesters phtaliques ont été détectés dans des échantillons de lait maternel humain. Les composés les plus fréquemment détectés étaient le DEHP, le DBP, le DIBP, le BBP et le DEP (ainsi que leurs monoesters) (Latini *et al.*, 2009; Fromme *et al.*, 2011; Guerranti *et al.*, 2012). Dans une étude menée par Fromme *et al.* (2011), du DCHP a aussi été détecté dans 17 % des échantillons de lait. Aucun métabolite oxydatif du DEHP et du DINP n'a été détecté (Latini *et al.*, 2009; Fromme *et al.*, 2011; Guerranti *et al.*, 2012).

Métabolisme

Le métabolisme du DEHP a fait l'objet de nombreuses études. Il semble y avoir un consensus sur le fait que le métabolisme d'autres composés de phtalates est qualitativement similaire. En bref, le diester est d'abord hydrolysé en un monoester (avant, pendant ou après absorption). Le monoester peut alors être i) hydrolysé en acide phtalique, ii) conjugué pour être éliminé, ou iii) métabolisé en produits hydroxyles primaires et secondaires qui peuvent ensuite être oxydés et produire des diacides. Ainsi, les métabolites des diesters phtaliques sont des monoesters, de l'acide phtalique et des produits du métabolisme oxydatif. Ces métabolites peuvent être conjugués avant d'être éliminés, ou être éliminés sous forme libre (le tableau H-2 contient un résumé). Certaines études ont montré que les voies métaboliques peuvent devenir saturées à des doses élevées.

Voies métaboliques

Bien que le métabolisme de tous les diesters phtaliques ne soit pas exactement le même, une hypothèse a été émise quant à la voie métabolique des plastifiants les plus courants, ceux ayant des groupes alkyle saturés, sur la base de l'identification des métabolites produits in vivo et éliminés dans l'urine (Albro, 1986). La première étape obligatoire est l'hydrolyse de la substance d'origine en ses monoesters par une lipase non spécifique (estérase) qui se trouve dans plusieurs organes et tissus, en particulier dans le pancréas, la muqueuse intestinale, le foie, la peau et les poumons (Albro et Lavenhar, 1989). Les enzymes capables d'hydrolyser les diesters phtaliques ont été trouvés dans la salive humaine (Silva *et al.*, 2005b), le lait maternel (Calafat *et al.*, 2004) et le sérum (Kato *et al.*, 2003).

L'hydrolyse du diester phtalique en monoester peut se produire dans de nombreux tissus (par exemple, l'intestin grêle, la peau ainsi que les voies pulmonaires, hépatiques et rénales), mais le métabolisme plus complet peut être limité à certains tissus, en particulier le foie (Kluwe, 1982). Dans la plupart des cas, en particulier avec de grandes molécules, une hydrolyse rapide des diesters phtaliques en leurs monoesters respectifs a lieu avant l'absorption, et la fraction phtalique est ensuite distribuée dans le corps (Ono *et al.*, 2004). Des études menées avec du DEHP chez le rat indiquent qu'une forte proportion du diester administré par voie orale était hydrolysée en monoester dans l'intestin (Phokha *et al.*, 2002). Cependant, les résultats d'une étude menée avec du DEHP, du DnOP et du DCHP ont révélé une hydrolyse plus rapide en présence de matières dans l'intestin grêle que de matières fécales, ce qui donne à penser que ces diesters sont hydrolysés par les estérases d'origine bactérienne et les estérases de mammifère (Rowland *et al.*, 1977).

Au cours de la seconde phase du métabolisme, le monoester peut être i) hydrolysé en acide phtalique par une estérase microsomale, ii) conjugué par l'UDP-glucuronyltransférase ou iii) métabolisé en produits hydroxyles primaires et secondaires par des monooxygénases microsomales (analogues de l'hydroxylase ω- et ω-1 des acides gras associés au cytochrome P450). Les produits hydroxyles primaires et

secondaires résultant de la cette dernière voie sont soumis à une oxydation par l'alcool déshydrogénase (ADH) et l'aldéhyde déshydrogınase (ALDH), respectivement, ce qui donne lieu à la formation de diacides ou de cétoacides. Enfin, les diacides sont soumis à des α- et β-oxydations pour produire des diacides courts (Albro *et al.*, 1973a,b; Albro, 1986; Albro et Lavenhar, 1989). L'exemple d'une voie métabolique hypothétique pour le DEHP est présenté à la figure H-1 ci-dessous.

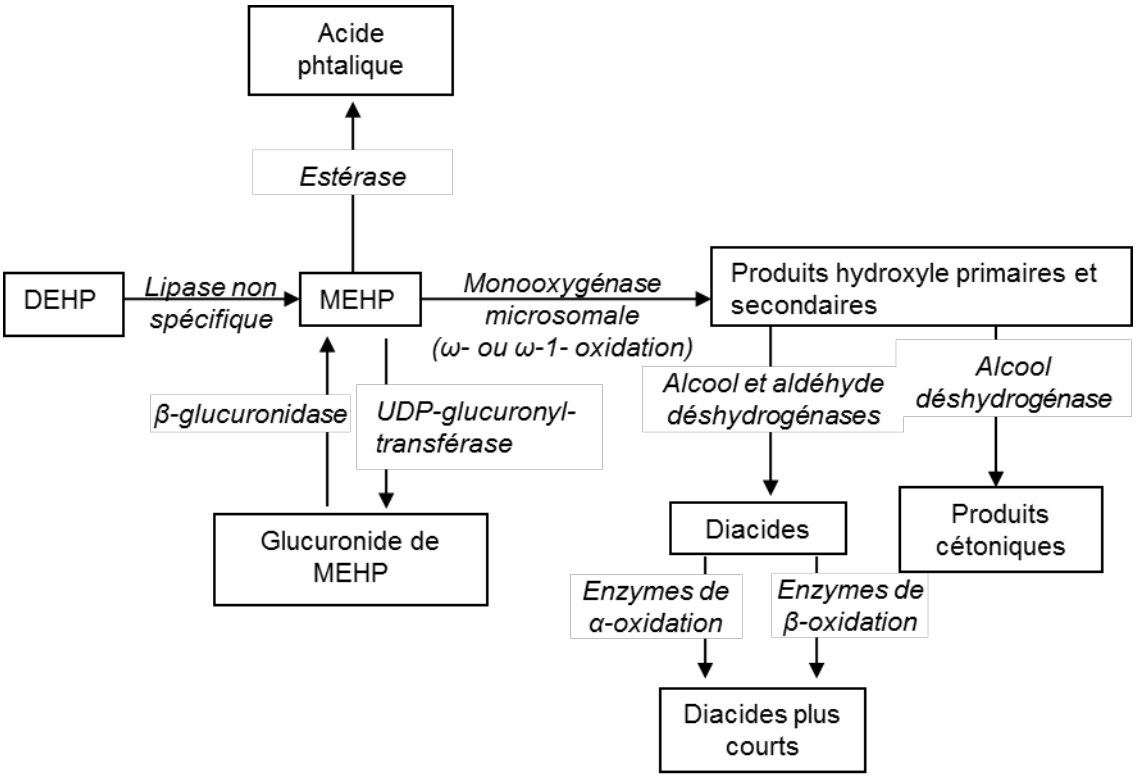


Figure H-1. Voies métaboliques hypothétiques pour le DEHP chez les mammifères (adaptée de Albro, 1986).

Le DEHP est de loin le plus étudié des diesters phtaliques (Koch *et al.*, 2005; Kessler *et al.*, 2012; Anderson *et al.*, 2012; Kurata *et al.*, 2012a). Les étapes du métabolisme d'autres diesters sont semblables, mais la participation de chaque voie peut différer d'une substance à l'autre. On considère qu'après ingestion orale, le DEHP est hydrolysé par les lipases acides dans l'estomac et son monoester est immédiatement résorbé (Kessler *et al.*, 2012). Le fait que le pic maximal de DEHP intact s'étale sur une heure après l'ingestion est attribué à la similitude structurale du DEHP et des lipides. La résorption des lipides ne commence pas avant la vidange gastrique et la formation d'une émulsion avec la bile. On présume que le MEHP est résorbé dans la circulation porte puisqu'il se lie préférentiellement à l'albumine du sérum. Hayashi *et al.* ont mesuré les concentrations hépatiques de MEHP chez des souris gravides et leur progéniture ainsi que l'activité enzymatique des lipases et de l'uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransférase (UGT). L'activité de l'UGT semblait être 1,5 fois plus élevée dans le foie des femelles gravides que dans celui des femelles post-partum. Cette

observation explique probablement les concentrations plus élevées de MEHP mesurées chez les femelles en gestation par rapport aux souris post-partum, d'après l'hypothèse selon laquelle une partie du MEHP est conjuguée avec l'uridine 5'-diphosphate (UDP) – les glucuronides par l'action catalytique de l'UGT et est éliminée dans l'urine (Albro et Lavenhar, 1989). Le reste du MEHP est également directement éliminé dans l'urine ou oxydé par le cytochrome P450A (CYP4A) (Hayashi *et al.*, 2012).

Kessler *et al.* (2012) ont également constaté qu'il y avait une grande variabilité dans le délai entre le moment où les quatre volontaires ont été soumis aux tests et le moment où les charges sanguines individuelles de DEHP et de MEHP pouvaient être estimées à partir de la dose de DEHP. En outre, la valeur moyenne du rapport ASC/D du DEHP était de 50 et 100 fois plus élevée que chez les rats et les ouistitis, respectivement (Kessler *et al.*, 2004). Cela peut être expliqué par les différences de résorption intestinale et d'hydrolyse entre les espèces (se reporter à la figure H-2 et aux données sur le DEHP et les autres phtalates à chaîne moyenne dans le tableau H-2).

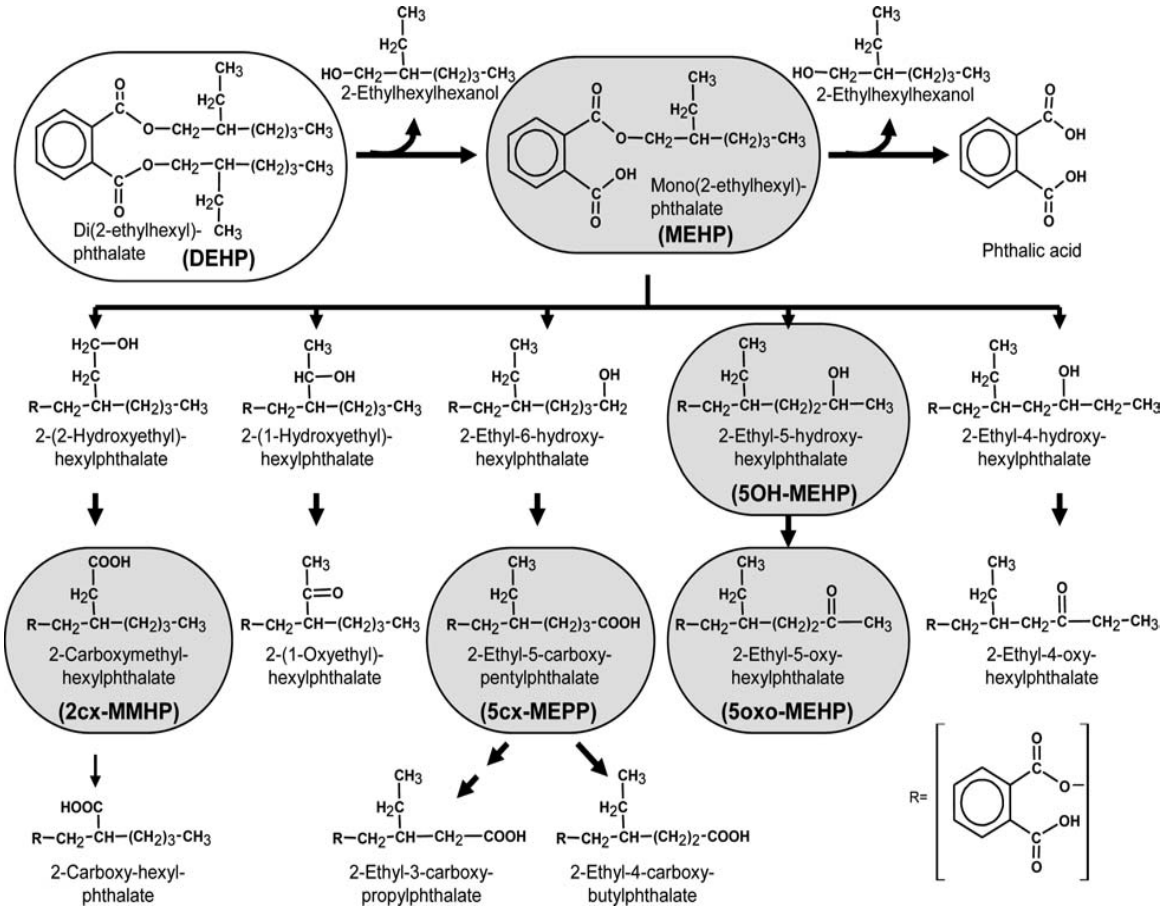


Figure H-2. Le métabolisme du DEHP est illustré dans cette figure (adapté de Koch *et al.*, 2005). Le DEHP est rapidement métabolisé en son monoester, le MEHP, qui est en outre largement modifié par diverses réactions d'oxydation et d'hydroxylation de la chaîne latérale. Les principaux métabolites du DEHP sont en caractères gras.

Des travaux récents de Kurata *et al.* (2012a,b) ont montré qu'il y a des différences inter-espèces importantes entre les humains, les ouistitis et les rats dans le rapport des formes conjuguées et non conjuguées des métabolites secondaires du DEHP (rapport G/F) éliminées dans l'urine. Le rapport G/F pour les humains et les ouistitis était similaire (respectivement 77,6 à 84,2 % et 87,7 %) pour la forme glucuronide des métabolites dans les urines après 24 heures, comparativement à un rapport G/F de seulement 11,2 % chez le rat (Kurata *et al.*, 2012b). Chez le rat, la majorité des métabolites secondaires étaient sous leur forme libre (rapport G/F de 87,4 %).

L'information sur le métabolisme des autres phtalates à chaîne moyenne n'est pas aussi détaillée, mais les voies sont qualitativement similaires à la voie décrite pour le DEHP. La toxicocinétique du DIBP a récemment été évaluée par Koch *et al.* (2012) chez un volontaire humain de sexe masculin. Il semble que le phtalate de mono-isobutyle (MIBP) soit le principal métabolite urinaire du DIBP (environ 70 % de la dose administrée), suivi par le phtalate de 2OH-mono-isobutyle (2OH-MIBP) (19 %) et le phtalate de 3OH-mono-isobutyle (3OH-MIBP) (0,69 %) après 24 heures. Les métabolites oxydés représentent donc environ 20 % de la dose globale.

Le BBP est un diester asymétrique qui a le potentiel de former des quantités égales de phtalate de monobutyle (MBP) et de phtalate de monobenzyle (MBeP). Toutefois, des chercheurs ont détecté une proportion plus élevée de MBP (29-34 %) que de MBzP (7-12 %) chez des rats après plusieurs administrations orales de BBP; dans cette étude, le principal métabolite était l'acide hippurique (51-56 %) et il n'y avait pas de glucuronide (Nativelle *et al.*, 1999). Les voies métaboliques du BBP chez le rat proposées par ces auteurs sont illustrées à la figure 5. En revanche, chez les humains auxquels du BBP a été administré par voie orale (253 et 506 µg, dose unique), les chercheurs ont observé un clivage préférentiel de la liaison de l'ester butylique (conduisant à une proportion plus élevée de MBzP) et peu de réactions métaboliques du MBzP; le MBzP était donc le principal métabolite urinaire chez l'humain (Anderson *et al.*, 2001). Dans une étude plus récente, les différences inter-espèces dans l'hydrolyse du BBP par les microsomes hépatiques ont été étudiées chez l'humain, le singe, le chien, le rat et la souris. Les chercheurs ont constaté que l'hydrolyse du BBP en MBP par les microsomes hépatiques chez le singe, le rat et la souris était 28, 22 et 44 fois plus élevée que l'hydrolyse par les microsomes hépatiques humains, bien que l'activité des microsomes hépatiques chez le chien ait été comparable à l'activité des microsomes hépatiques chez l'humain. En revanche, l'hydrolyse du BBP en MBzP par les microsomes hépatiques chez le singe, le rat et la souris équivalait à 34, 9,3 et 12 % de l'hydrolyse par les microsomes hépatiques humains, respectivement, tandis que l'activité des microsomes hépatiques chez le chien était 1,6 fois plus élevée que l'activité des microsomes hépatiques humains. Les auteurs ont laissé entendre que l'hydrolyse du BBP en monoester phtalique par les microsomes hépatiques de mammifère pourrait être classée en deux types : le type MBzP> MBP pour l'humain et le chien, et le type MBP> MBzP pour le singe, le rat et la souris. Compte tenu de l'important parallèle entre le profil de formation du MBP et du MBzP dans les microsomes hépatiques chez le chien et le profil observé dans les microsomes

hépatiques humains, les auteurs ont également avancé que les propriétés des isoformes canins de la carboxylestérase impliqués dans l'hydrolyse du BBP pourraient être beaucoup plus semblables à ceux de l'humain qu'à ceux d'autres espèces animales (Takahara *et al.*, 2014).

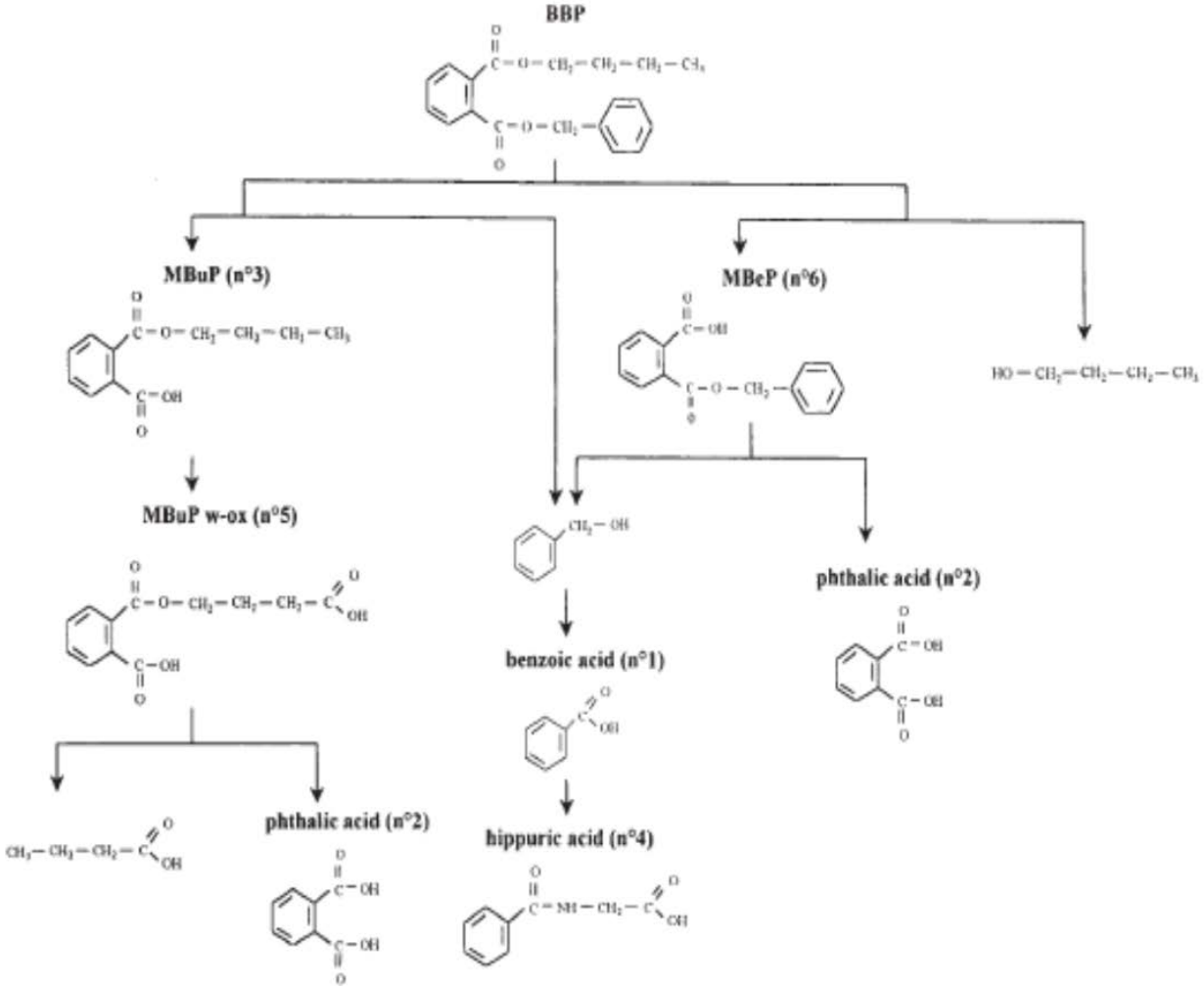


Figure H-3. Voies métaboliques proposées du BBP chez les rats femelles Wistar (adapté de Nativelle *et al*., 1999). Les six métabolites du BBP (n° 1 à 6) détectés dans l'urine se retrouvent dans la figure.

Activation et saturation des voies métaboliques

Une induction des voies métaboliques après l'exposition répétée à des diesters phtaliques a été documentée dans plusieurs études. Par exemple, des chercheurs ont montré que le DnOP et le DHCP induisent l'activité des monooxygénases hépatiques impliquées dans leur propre métabolisme après absorption orale (Lake *et al.*, 1982; Poon *et al.*, 1997). Chez le rat, les concentrations sanguines de MEHP étaient plus faibles et leur demi-vie était plus courte après l'administration orale répétée de DEHP (1 055 mg/kg p.c./jour) qu'après une seule administration (Sjoberg *et al.*, 1986), ce qui laisse croire à une induction de l'hydrolyse du MEHP. Daniel et Bratt (1974) ont proposé

que le rapport DEHP/MEHP (reflétant l'hydrolyse du DEHP) dans le tractus gastro-intestinal peut être modifié par l'induction ou l'inhibition des lipases pancréatiques. L'induction de la voie métabolique semble être semblable pendant la grossesse. Après l'administration de DBP par voie orale à des rates gravides, les concentrations plasmatiques maternelles et fœtales de MBP enregistrées chez les rates traitées avec des doses répétées étaient systématiquement inférieures aux concentrations enregistrées chez les rates traitées avec une dose unique, ce qui laisse croire à une induction du métabolisme du MBP (Clewell *et al.*, 2009).

Cet effet n'est pas propre aux rongeurs. Chez les macaques de Buffon, l'hydrolyse et l'ω-oxydation ont été induites par l'administration de doses répétées de DEHP, comme le montrent l'augmentation des concentrations urinaires de phtalate de mono-(2-éthyl-5-carboxypentyle) (5cx-MCPP) et la diminution des concentrations de phtalate de mono-(2-éthyl-3-carboxypropyle) (MECPrP) (Short *et al.*, 1987). Dans la même étude, une augmentation de la β-oxydation a été observée chez le rat après l'administration répétée de DEHP par voie alimentaire, comme l'a montré une diminution des concentrations urinaires de 5cx-MCPP. Une augmentation des concentrations de MECPrP a toutefois été observée (Shor *et al.*, 1987).

Le métabolisme des diesters phtaliques semble également être saturable à plusieurs étapes. Le métabolisme peut être saturé à l'étape de l'hydrolyse du diester, comme des chercheurs l'ont observé dans une étude montrant qu'après l'administration orale d'une dose élevée de DEHP (2 800 mg/kg), du DEHP non modifié pouvait être récupéré dans le sang. Des chercheurs ont avancé que la saturation pouvait se produire avant (dans le contenu stomacal) ou après l'absorption par le tractus gastro-intestinal (Teirlynck and Belpaire, 1985).

Le métabolisme du monoester pourrait aussi devenir saturé après l'administration orale d'une dose unique de DEHP. La cinétique du métabolisme du MEHP était plus lente à 1 000 mg/kg qu'à 30 mg/kg (l'ASC dans le sang était seulement deux fois plus élevée à 1 000 mg/kg et les concentrations sanguines maximales étaient atteintes plus tard) chez des rats Sprague-Dawley (Kessler *et al.*, 2004). Chez les rates gravides, le métabolisme du MEHP semble également être moins actif à 500 mg/kg qu'à 30 mg/kg (les ASC dans le sang pour le DEHP étaient comparables, tandis que l'ASC dans le sang normalisée pour le MEHP était plus grande à la dose la plus élevée) (Kessler *et al.*, 2004). Plus loin dans la voie métabolique, lors de l'oxydation des produits en aval, on a montré que la β-oxydation (5cx-RRI MECPrP) semblait être saturée chez les rats auxquels on avait administré du DEHP par voie orale (≥ 6 000 ppm dans la nourriture) (Short *et al.*, 1987).

Ce phénomène de saturation a également été observé pour d'autres phtalates. Le métabolisme a semblé être saturé à 780 et 1 500 mg/kg/jour chez des rats femelles auxquelles du BBP a été administré par voie orale pendant 3 jours. À ces doses, l'élimination des métabolites urinaires (acide hippurique, MBP, MbeP et acide phtalique) en tant que pourcentage de la dose administrée (respectivement 43 et 30 % à 780 et

1 500 mg/kg) était plus faible que celle observée à de faibles doses (54-58 % à 150 et 475 mg/kg/jour) (Nativelle *et al.*, 1999).

Chez des rates gravides auxquelles on a administré du DBP (dose unique : 50, 100 ou 250 mg/kg), la glucuronidation du MBP a semblé saturée à 250 mg/kg puisqu'il fallait plus de temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale de MBP et de glucuronide de MBP qu'à des doses de 50 ou 100 mg/kg (MBP : 2 heures vs 0,5 heure, glucuronide de MBP : 2 heures vs 1 heure). Il y avait une augmentation non linéaire des aires sous la courbe pour le MBP (augmentation disproportionnée : 10 fois plus élevée rapport à 50 mg/kg) et les courbes de concentrations plasmatiques maternelles et fœtales montraient deux pics, l'un à 0,5 heure (suivi d'une baisse à 1 heure) et un pic absolu à 2 heures (plasma maternel) ou 4 heures (plasma fœtal) (Fennell *et al.*, 2004).

Différences métaboliques liées à l'espèce, à l'âge et aux variations interindividuelles

Certaines études ont démontré qu'il existe des différences entre les espèces dans le métabolisme des phtalates. Par exemple, les lipases, qui transforment le DEHP en MEHP, peuvent jouer un rôle prédominant dans la variabilité du métabolisme du DEHP entre les espèces. Les activités enzymatiques impliquées dans le métabolisme du DEHP diffèrent entre les primates (ouistitis) et les rongeurs (rats et souris) (Ito *et al.*, 2005). Il a été montré que l'activité des lipases dans divers tissus (foie, intestin grêle, rein et poumon) était plus faible chez les ouistitis que chez les rats ou les souris par au moins un ordre de grandeur. L'activité des lipases a été estimée plus élevée dans l'intestin grêle que dans le foie des rats (1,7 fois plus élevée) et des souris (4,3 fois plus élevée). En revanche, l'activité des lipases était 1,6 fois plus élevée dans le foie par rapport à l'intestin grêle chez le ouistiti. De même, le rapport V_{max}/K_m pour l'activité des lipases hépatiques chez le ouistiti (1,38) était considérablement plus faible que chez le rat (227) ou la souris (333). L'activité UGT hépatique était également plus faible (2 à 3 fois) chez les ouistitis que chez les rongeurs. Cependant, l'activité de l'ADH et de l'ALDH était généralement similaire ou plus élevée chez le ouistiti, ce qui donne à penser que les métabolites ω- ou ω-1 oxydés du MEHP (par le CYP4A) sont plus difficiles à métaboliser chez le rat et la souris que chez le ouistiti (Ito *et al.*, 2005). Dans l'ensemble, l'activité des lipases chez le ouistiti semble être bien inférieure à celle chez le rat, ce qui pourrait expliquer les modes différents de production des métabolites entre ces deux espèces au cours de l'élimination urinaire (Rhodes *et al.*, 1986; Kurata *et al.*, 2012a). Kurata *et al.* (2012a) ont émis l'hypothèse selon laquelle les métabolites secondaires du DEHP semblaient être conjugués et éliminés rapidement chez le ouistiti (comme cela a été observé chez l'humain), ce qui ferait de cette espèce un bon modèle pour mesurer la toxicité des phtalates chez l'humain, car la conjugaison aurait le potentiel de réduire la bioactivité des métabolites en diminuant leur biodisponibilité.

Ito *et al.* (2014) ont mesuré l'activité des quatre mêmes enzymes métabolisant le DEHP dans le foie de 38 sujets humains d'âge varié et chez huit souris 129/Sv mâles. L'activité des lipases microsomales était significativement plus faible chez les humains que chez les souris, indépendamment des différences de sexe, d'âge ou de race. La

valeur V_{max}/K_m chez les humains équivalait à un septième de celle chez les souris. L'activité UGT microsomale chez les humains équivalait à un sixième de celle chez les souris, et l'activité de conversion du 2-éthylhexanal par l'ALDH cytosolique chez les humains équivalait à la moitié de celle chez les souris. En revanche, l'activité ADH pour le 2-éthylhexanol était deux fois plus élevée chez les humains que chez les souris. La quantité totale de métabolites urinaires de DEHP et la concentration de MEHP étaient beaucoup plus élevées chez les souris que dans la population générale des États-Unis, selon les données rapportées dans la *National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004* menée aux États-Unis, bien que l'on estime que l'apport de DEHP est similaire entre les souris et la population de référence humaine. Cependant, les concentrations urinaires de phtalate de mono (2-éthyle-5-oxo-hexyle) (MEHP-5oxo) et de phtalate de mono (2-éthyle-5 carboxypentyle) (5cx- RRI) étaient plus élevées chez les humains que chez les souris (Ito *et al.*, 2014).

Les résultats d'études in vitro sur des cellules hépatiques (pour le DMP, le DEP, le DBP, le DnOP, le DEHP et le DCHP) ont également révélé des différences quantitatives dans l'activité hydrolase des diesters phtaliques entre les espèces, l'activité des estérases alcalines étant plus élevée chez les primates non humains (babouins) que chez les rats, et plus élevée chez les rats que chez les furets. Des études similaires menées avec des préparations de cellules de la muqueuse intestinale ont également indiqué une activité plus élevée chez les babouins que chez les rats, et une activité plus élevée chez les rats que chez les furets. Toutefois, ces valeurs ne sont pas strictement comparables sur une base interespèce, car les sections intestinales utilisées (30-40 cm) peuvent provenir de différentes régions intestinales chez les rats, les babouins et les furets (Lake *et al.*, 1977a).

Des chercheurs ont également étudié l'activité enzymatique des estérases et de la β-glucuronidase dans le foie, la muqueuse intestinale et les testicules et effectué des comparaisons entre les rats et les hamsters afin d'évaluer le métabolisme du DBP (Foster *et al.*, 1983). Ils ont montré que l'activité des estérases (qui transforment le MBP en acide phtalique) dans le foie et la muqueuse intestinale est 2 et 1,3 fois plus élevée, respectivement, chez le hamster que chez le rat. En revanche, l'activité de la β-glucuronidase dans les testicules était plus élevée chez le rat (par 2,2 à 6,5 fois) que chez le hamster.

Les métabolites peuvent se conjuguer pour faciliter l'élimination. Il a été montré que les taux de conjugaison varient entre les espèces (Lake *et al.*, 1976; Albro *et al.*, 1982; Egestad *et al.*, 1996). On remarque que, chez le rat, il n'y a aucune conjugaison des métabolites du DEHP. Pour compenser, trois à six étapes d'oxydation mènent à la production de métabolites possédant des groupes carboxyle sur la chaîne latérale (Albro *et al.*, 1982).

La glucuronidation des métabolites de phtalates peut également être affectée par le stade de vie. Chez les fœtus de rat, il n'y a pas de voie de glucuronidation fonctionnelle au JG 17 (Calafat *et al.*, 2006a). Les résultats obtenus par Fennell *et al.* (2004) donnent à penser que la glucuronidation du MBP pourrait être plus lente chez le fœtus que chez

la mère. Après l'administration orale de DBP (50 ou 100 mg/kg) à des rates gravides au JG 20, le MBP est apparu rapidement dans le plasma maternel et fœtal (concentration maximale atteinte 0,5 et 1 heure après l'administration, respectivement), mais il y avait un retard dans l'apparition de glucuronide de MBP dans le plasma fœtal (temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale : 4 heures comparativement à 1 heure dans le plasma maternel). Ces résultats pourraient indiquer que le métabolisme du MBP est plus lent chez le fœtus (par rapport à la glucuronidation maternelle), si le glucuronide de MBP ne traverse pas la barrière placentaire, ou que le glucuronide de MBP traverse le placenta beaucoup plus lentement que le MBP (Fennell *et al.*, 2004). Cela pourrait avoir un impact significatif sur le niveau de toxicité des phtalates durant le développement fœtal.

En ce qui concerne les différences liées au sexe dans le métabolisme chez l'humain, les résultats d'une étude récente menée par Anderson *et al.* (2012) évaluant l'administration à faible et à forte doses de DEHP à dix hommes et dix femmes volontaires ont montré qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la cinétique d'élimination ou la composition en métabolites entre les mâles et les femelles, mais que la variabilité interindividuelle est considérable. Selon Ito *et al.* (2014), la variation interindividuelle dans le métabolisme du DEHP chez l'humain pourrait être plus importante que la variation interespèces entre les souris et les humains, et ce, d'après la variabilité des mesures de quatre enzymes impliqués dans le métabolisme hépatique du DEHP chez des sujets humains et des souris mâles (10 à 26 fois pour la variation interindividuelle vs 2 à 7 fois pour la variation interespèces).

Facteurs propres aux produits chimiques ayant une incidence sur le métabolisme

D'importants travaux ont été faits pour savoir s'il existe une relation entre la masse moléculaire, la longueur de la chaîne, la structure chimique ou les caractéristiques lipophiles des phtalates et leur métabolisme chez les rongeurs (in vivo et in vitro), les primates (in vitro) et les humains (in vitro).

Des études in vitro menées sur des homogénats de foie et de rein de rat ont montré qu'il existe une relation directe entre la masse moléculaire des diesters phtaliques (DMP, DBP, DnOP et DEHP) et leur taux métabolique dans ces organes. Dans le foie et les reins, l'hydrolyse en monoester a été plus rapide pour les diesters des phtalates de faible masse moléculaire (classement des taux métaboliques : DMP> DBP>> DnOP >DEHP) que pour les phtalates à plus longue chaîne (Kaneshima *et al.*, 1978a). De même, des expériences utilisant des préparations de muqueuse intestinale ont révélé que le métabolisme des diesters phtaliques est inversement proportionnel à la longueur de la chaîne alkyle latérale du phtalate (DMP> DEP> DBP> DnOP). Cette relation a été observée avec des préparations de cellules de muqueuse intestinale de rat et de babouin, ainsi que des préparations de duodénum et de jéjunum humains (Lake *et al.*, 1977a).

Des études in vivo portant sur la deuxième phase du métabolisme des diesters phtaliques administrés par voie orale ont été menées sur des rats. Les résultats ont

montré que les monoesters hydrolytiques sont plus susceptibles d'être les métabolites ultimes des diesters phtaliques à chaîne courte (par exemple, le DBP) que des phtalates C8 et + à chaîne plus longue (Albro and Lavenhar, 1989; Albro and Moore, 1974; Albro *et al.*, 1973; Calafat *et al.*, 2006b; McKee *et al.*, 2002). Des études métaboliques in vitro menées sur des homogénats de foie et de rein de rat ont montré qu'il existe une relation directe entre la structure des phtalates et leur taux métabolique dans ces organes. Il a été montré que l'hydrolyse du DNOP, un diester de phtalate C8 portant un groupe *n*-alkyl, était plus rapide que l'hydrolyse du DEHP, un diester C8 ramifié (Kaneshima *et al.*, 1978a).

Le caractère lipophile d'un phtalate semble également jouer un rôle dans son métabolisme. Il a été montré que l'affinité des carboxylestérases hépatiques de rat purifiées pour les diesters phtaliques (pI 5,6 et pI 6,2/6,4) augmente (c.-à-d. diminution des valeurs de K_m) avec l'augmentation de la lipophilicité (K_{oe}) des composés diesters (classement des valeurs de K_m : DMP> DEP> DBP> DIBP). Une relation similaire a été établie pour les vitesses de réaction (V_{max}) de l'estérase pI 5,6; cependant, aucun lien évident n'a pu être établi entre la V_{max} et le log K_{oe} pour l'estérase pI 6,2/6,4 (Mentlein and Butte, 1989).

Tableau H-2. Résumé des diesters phtaliques à chaîne moyenne et de leurs métabolites retrouvés dans l'urine après administration par voie orale

Composé	Métabolite retrouvé dans l'urine après administration par voie orale	Abréviation	Référence (espèce)
DIBP	Phtalate de monoisobutyle	MIBP	Koch *et al.*, 2012 (humain)
DIBP	Phtalate de mono(2-hydroxyisobutyle)	2OH-MIBP	Koch *et al.*, 2012 (humain)
DIBP	Phtalate de mono(3-hydroxyisobutyle)	3OH-MIBP	Koch *et al.*, 2012 (humain)

Composé	Métabolite retrouvé dans l'urine après administration par voie orale	Abréviation	Référence (espèce)
DEHP	Phtalate de mono(2-éthylhexyle)	MEHP	Anderson *et al.*, 2011 (humain) Koch *et al.*, 2005 (humain) Ikeda *et al.*, 1980 (ouistiti) Rhodes *et al.*, 1985 (ouistiti) Kurata *et al.*, 2012a (ouistiti) Short *et al.*, 1987 (singe) Calafat *et al.*, 2006a,b (rat) Daniel et Bratt, 1974 (rat) Sjoberg *et al.*, 1985b (rat) Koo et Lee 2007 (rat) Albro *et al.*, 1982 (rat, cobaye, souris) Albro *et al.*, 1983 (rat) Lake *et al.*, 1976 (furet)
DEHP	Phtalate de mono(2-éthyl-5-oxohexyle)	MEOHP [5oxo-MEHP]	Anderson *et al.*, 2011 (humain) Koch *et al.*, 2005 (humain) Kurata *et al.*, 2012a (ouistiti) Albro *et al.*, 1982 (hamster, souris) Daniel et Bratt, 1974 (rat) Lhuguenot *et al.*, 1985 (rat)

Composé	Métabolite retrouvé dans l'urine après administration par voie orale	Abréviation	Référence (espèce)
DEHP	Phtalate de mono(2-éthyl-5-hydroxyhexyle)	MEHHP [5OH-MEHP]	Anderson *et al.*, 2011 (humain) Koch *et al.*, 2005 (humain) Kurata *et al.*, 2012a (ouistiti) Albro *et al.*, 1982 (rat, hamster, souris) Daniel et Bratt, 1974 (rat) Lhuguenot *et al.*, 1985 (rat)
DEHP	Phtalate de mono(2-éthyl-5-carboxypentyle)	MECPP [5cx-MEPP]	Anderson *et al.*, 2011 (humain) Kurata *et al.*, 2012a (ouistiti) Koch *et al.*, 2005 Albro *et al.*, 1982 (rat, cobaye, hamster) Lhuguenot *et al.*, 1985 (rat)
DEHP	Phtalate de mono[2-(carboxyméthyl)hexyle]	MCMHP [2cx-MMHP]	Koch *et al.*, 2005 Daniel et Bratt, 1974 (rat)
DEHP	Phtalate de mono(3-carboxypropyle)	MCPP	Calafat *et al.*, 2006b (rat)
DEHP	Phtalate de monooctyle	MOP	Anderson *et al.*, 2001 (humain)
DEHP	Acide pthalique	PA	Albro *et al.*, 1982 (rat, cobaye, hamster, souris) Albro *et al.*, 1983 (rat) Ikeda *et al.*, 1980 (cochon) Short *et al.*, 1987 (singe) Daniel et Bratt, 1974 (rat) Short *et al.*, 1987 (rat) Lake *et al.*, 1976 (rat)

Composé	Métabolite retrouvé dans l'urine après administration par voie orale	Abréviation	Référence (espèce)
DEHP	Métabolites secondaires glucoronidés	COOH-MEHP-Gluc OH-MEHP-Gluc Oxo-MEHP Gluc MEHP-Gluc	Kurata *et al.*, 2012a (rat, ouistiti) Kurata *et al.*, 2012b (human)
DBP	Phtalate de mono-*n*-butyle (la forme glucoronidée du MBP a aussi été retrouvée dans l'urine de rat)	MBP	Koch *et al.*, 2012 (humain) Anderson *et al.*, 2001 (humain) Seckin *et al.*, 2009 (humain) Silva *et al.*, 2007 (humain, rat) Struve *et al.*, 2009 (rat) Tanaka *et al.*, 1978 (cobaye, hamster, rat) Foster *et al.*, 1983 (hamster) Albro et Moore, 1974 (rat) Calafat *et al.*, 2006a,b (rat) Fennell *et al.*, 2004 (rat) Foster *et al.*, 1983 (rat) Kaneshima *et al.*, 1978b (rat) Saillenfait *et al.*, 1998 (rat) Williams et Blanchfield, 1975a (rat) Coldham *et al.*, 1998 (vache)

Composé	Métabolite retrouvé dans l'urine après administration par voie orale	Abréviation	Référence (espèce)
DBP	Phtalate de mono(3-hydroxy-*n*-butyle)	3OH-MBP	Koch *et al.*, 2012 (humain) Silva *et al.*, 2007 (humain, rat) Williams et Blanchfield, 1975a (rat)
DBP	Phtalate de mono(4-hydroxy-*n*-butyle)	4OH-MBP	Koch *et al.*, 2012 (humain) Williams et Blanchfield, 1975a (rat)
DBP	phtalate de mono(2-hydroxy-*n*-butyle)	2OH-MBP	Koch *et al.*, 2012 (humain)
DBP	Phtalate de mono(*n*-hydroxybutyle) (la forme glucoronidée du DBP a aussi été retrouvée dans l'urine de rat)	OH-MBP	Fennell *et al.*, 2004 (rat) Coldham *et al.*, 1998 (vache)
DBP	Phtalate de mono(3-carboxypropyle)	MCPP	Koch *et al.*, 2012 (humain) Silva *et al.*, 2007a (humain, rat)
DBP	Acide pthalique (la forme glucoronidée du PA a aussi été retrouvée dans l'urine de rat)	PA	Tanaka *et al.*, 1978 (cobaye, hamster, rat) Foster *et al.*, 1983 (hamster) Albro et Moore, 1974 (rat) Fennell *et al.*, 2004 (rat) Foster *et al.*, 1983 (rat) Williams et Blanchfield, 1975a (rat) Coldham *et al.*, 1998 (vache)
DBP	Acide phtalique monobutanoïque (la forme glucoronidée du DBP a aussi été retrouvée dans l'urine de rat)	MBPA	Fennell *et al.*, 2004 (rat)

Composé	Métabolite retrouvé dans l'urine après administration par voie orale	Abréviation	Référence (espèce)
DBP	Phtalate de mono(3-carboxypropyle)	MCPP	Calafat *et al.*, 2006b (rat)
DBP	Phtalate de monoéthyle	MEP	Coldham *et al.*, 1998 (vache)
BBP	Phtalate de monobenzyle	MBzP	Anderson *et al.*, 2001 (humain) Clewell *et al.*, 2009a (rat) Eigenberg *et al.*, 1986a (rat) Nativelle *et al.*, 1999 (rat)
BBP	Phtalate de monobutyle	MBP	Anderson *et al.*, 2001 (humain) Clewell *et al.*, 2009a (rat) Eigenberg *et al.*, 1986a (rat) Nativelle *et al.*, 1999 (rat)
BBP	Acide hippurique	HA	Nativelle *et al.*, 1999 (rat)
BBP	Acide pthalique	PA	Nativelle *et al.*, 1999 (rat)
DIHepP	Phtalate de 5-hydroxy-5-méthylhexyle		Sato *et al.*, 1984 (rat)
DIHepP	Phtalate de 6-hydroxy-5-méthylhexyle		Sato *et al.*, 1984 (rat)
DIHepP	Phtalate de 5-carboxyhexyle		Sato *et al.*, 1984 (rat)
DIHepP	Phtalate de 3-carboxypropyle		Sato *et al.*, 1984 (rat)
DIOP	Phtalate de mono(3-carboxypropyle)	MCPP	Calafat *et al.*, 2006 (rat)
DIOP	Phtalate de mono-*n*-octyle	MnOP	Calafat *et al.*, 2006 (rat)
DIOP	Phtalate de monoisononyle	MINP	Calafat *et al.*, 2006 (rat)

* Les données sur la quantification des métabolites chez l'humain sont tirées d'une étude épidémiologique mesurant les métabolites de phtalates présents dans l'urine (sans précision quant à la voie d'administration) et montrant que ces métabolites sont aussi détectés chez l'humain.

Excrétion

L'urine est la principale voie d'élimination des diesters phtaliques à chaîne moyenne et de leurs métabolites. Chez toutes les espèces et pour tous les composés de phtalates pour lesquels des données étaient disponibles, les métabolites présents dans l'urine sont à la fois sous la forme libre et glucuronidée, sauf pour le DEHP chez les rats (les métabolites ne sont présents que sous la forme libre). Le profil de l'excrétion urinaire du DEHP chez l'humain peut être illustré par les résultats de Dirven *et al.* (1993b), qui ont rapporté que 26 % des métabolites quantifiés étaient du MEHP, 52 % étaient le produit d'une (ω-1) hydroxylation du MEHP et 22 % étaient le produit d'un ω-hydroxylation.

Comme elle est la voie d'excrétion la plus importante pour la plupart des phtalates, l'urine est largement utilisée pour la biosurveillance chez l'humain à des fins d'estimation de l'exposition aux phtalates. En général, les métabolites permettent l'identification de la molécule mère, mais certains métabolites sont communs à plusieurs des composés et sont donc de mauvais biomarqueurs de l'exposition à leur diester phtalique précurseur. Par exemple, le phtalate de mono-3-carboxypropyle (MCPP), un métabolite majeur du DnOP, est également retrouvé à différentes concentrations dans l'urine des rats auxquels ont été administrés du DIOP, du DINP, du DIDP, du DEHP ou du DBP (Calafat *et al.*, 2006b). Ces auteurs ont également fait observer que les monoesters produits par l'hydrolyse des phtalates C8 et + sont de mauvais biomarqueurs de l'exposition chez les rats et, bien qu'il puisse y avoir des différences dans le métabolisme entre les espèces, les ratios molaires inférieurs des monoesters hydrolytiques de ces phtalates par rapport à ceux des métabolites oxydatifs peuvent expliquer la fréquence relativement faible de détection des métabolites hydrolytiques chez l'humain.

L'excrétion fécale représente à la fois la partie du composé non absorbée par le tube digestif et la partie du composé éliminée dans la bile et non encore résorbée. L'excrétion fécale peut être une voie d'excrétion importante selon le composé d'origine, la dose (l'excrétion fécale est plus élevée lorsque le métabolisme est saturé) et la voie d'administration. Par exemple, pour le DEHP, les selles présentaient des concentrations relativement élevées de MEHP non oxydé, tandis que les métabolites plus polaires (par exemple, les diacides et les acides hydroxylés) étaient relativement beaucoup plus abondants dans l'urine des rongeurs et des singes (Albro et Lavenhar, 1989). À des doses non associées à une saturation métabolique, l'excrétion fécale est généralement moins importante que l'excrétion urinaire pour la plupart des phtalates.

L'excrétion biliaire a été observée pour un nombre limité de composés de phtalate, c'est-à-dire le DMHP, le DEHP, le DIDP et le DBP (Sato *et al.*, 1984; Ikeda *et al.*, 1980; Daniel et Bratt, 1974; General Motors Research Laboratories, 1983; Tanaka *et al.*, 1978). Généralement, la bile contient le monoester (libre ou glucuronidé) pouvant être réabsorbé dans l'intestin. L'élimination biliaire des phtalates a été démontrée chez des animaux ayant subi une canulation biliaire. Chez les rats, Daniel et Bratt (1974) rapportent que quatre jours après l'administration d'une dose orale de 2,6 mg/kg de DEHP, 14 % de la dose administrée se retrouve dans la bile. Chez les chiens, ce

pourcentage s'élève à 10 % un jour après l'administration de doses orales répétées (50 mg/kg/jour) de DEHP (Ikeda *et al.*, 1980).

Kluwe (1982) soutient que l'excrétion hépatobiliaire peut arriver à saturation à des doses élevées ou se produire uniquement à un moment précis suivant l'absorption. Ces hypothèses se fondent sur les résultats de Tanaka *et al.* (1978) et de Daniel et Bratt (1974) pour le DBP et le DEHP, respectivement. L'hypothèse de l'excrétion biliaire différée repose sur le constat qui révèle que seulement 10 % d'une dose intraveineuse de 50 mg/kg de DBP se retrouve dans la bile après 5 heures, comparativement à 44 % d'une dose orale de 60 mg/kg après 24 heures. L'excrétion biliaire peut être suivie par la réabsorption intestinale (et finalement, par l'excrétion urinaire de la quantité réabsorbée). La recirculation entérohépatique de DEHP est appuyée par le fait que seulement 8 % d'une dose orale (par gavage) de 1,0 g/kg de DEHP ont été récupérés dans les selles en tant que métabolites du DEHP (une autre explication moins probable serait que l'excrétion biliaire ne constitue pas une voie d'élimination majeure pour cette plage de dose) (Kluwe, 1982).

Différences touchant l'excrétion en fonction de l'espèce et de l'âge

La plupart des études toxicocinétiques sont menées chez des rats mâles. Il existe toutefois des données sur d'autres rongeurs ou primates. Il semble y avoir des similitudes chez les espèces concernant les voies métaboliques, ce qui donne lieu à l'excrétion de métabolites semblables. Par contre, il pourrait y avoir des différences entre les espèces en ce qui concerne l'importance de chaque voie métabolique.

Les études faisant place aux comparaisons interespèces ont été principalement menées avec le DEHP. Les voies métaboliques largement observées chez les rats (hydrolyse en MEHP et métabolisme oxydatif (ω-, (ω-1)- et la β-oxydation) ont également été observées chez d'autres espèces (Albro *et al.*, 1981; Albro *et al.*, 1982; Lake *et al.*, 1976; Rhodes *et al.*, 1986; Short *et al.*, 1987), y compris les humains (Silva *et al.*, 2006). Une étude menée chez les ouistitis a mis en évidence une tendance relativement aux métabolites urinaires qui présente des valeurs qualitatives se rapprochant de celles du rat, mais qui diffère sur le plan quantitatif (le ouistiti excrète principalement des métabolites conjugués dérivés de l'oxydation ω-1) (Rhodes *et al.*, 1986).

La principale différence touchant l'excrétion urinaire des métabolites de phtalates semble se manifester dans le degré de conjugaison. Bien que la conjugaison facilite l'excrétion en augmentant le caractère hydrophile d'une substance, la conjugaison des métabolites du DEHP est négligeable chez les rats, alors qu'elle est importante chez d'autres espèces (Frederiksen *et al.*, 2007). Parmi les six espèces (rats, souris, cobayes, singes, humains et hamsters) étudiées par Albro *et al.* (1982), à l'exception des rats, toutes excrétaient des métabolites conjugués. Les singes semblent être les meilleurs modèles d'élimination des phtalates pour les humains, puisqu'ils présentent des profils d'excrétion urinaire semblables (excrétion élevée de MEHP et surtout de métabolites conjugués) (Albro *et al.*, 1982). Egestad *et al.* (1996) apportent une

précision supplémentaire quant à la forme excrétée chez les souris. Cette forme se conjugue non seulement au glucuronide, mais aussi au β-glucose, un phénomène qui n'est pas présent chez les cobayes et les nourrissons (humains).

L'impact de l'âge sur l'excrétion urinaire du DEHP et des métabolites a été étudié chez des rats de 60 jours ayant reçu du DEHP par gavage pendant 25 jours (Sjoberg *et al.*, 1985b). Les auteurs ont observé une diminution du taux d'excrétion chez les rats de 60 jours, comparativement aux rats moins âgés (26 % et 44 % de radioactivité dans l'urine en 72 heures, respectivement). Aucune trace de DEHP ou de MEHP inchangé n'a été trouvée dans l'urine.

Inhalation

Il y a peu d'information au sujet de l'absorption des phtalates à chaîne moyenne par inhalation. Une étude sur l'exposition professionnelle menée chez des humains a démontré que le DEHP peut être absorbé par les poumons (Dirven *et al.*, 1993a). Ces auteurs ont mesuré la concentration de DEHP dans les échantillons d'air personnel prélevé chez neuf employés travaillant dans une usine de fabrication de bottes en PVC. Ils ont trouvé que ces employés étaient exposés à un maximum de 1,2 mg/m^3 de DEHP. Ils ont démontré une augmentation de la concentration urinaire de chacun des quatre métabolites du DEHP mesurés chez les employés.

Voie cutanée

Absorption

Les tableaux 3 et 4 présentent, respectivement, un sommaire des flux d'absorption cutanée in vitro et in vivo, des coefficients de perméabilité et du pourcentage d'absorption des phtalates à chaîne moyenne.

Les données provenant des études in vivo et in vitro démontrent que, chez les rats et les humains, les phtalates à chaîne courte présentent un taux d'absorption cutanée plus élevé que les phtalates à plus longue chaîne. (Scott *et al.*, 1987; Elsisi *et al.*, 1989; Mint et Hotchkiss, 1993; Mint *et al.*, 1994). Les données obtenues in vitro montrent une diminution des taux d'absorption à l'état stable et de l'ampleur de l'absorption, et ce, à mesure que la masse moléculaire et la lipophilie des phtalates augmentent (Mint et Hotchkiss, 1993; Mint *et al.*, 1994; Payan *et al.*, 2001). Les études in vivo menées chez des rats montrent également que l'ampleur de l'absorption (d'après l'excrétion urinaire et la rétention dans les tissus) augmente lorsque la masse moléculaire et la lipophilie augmentent, atteignant un maximum dans le cas du DBP. Ensuite, elle diminue parallèlement à l'augmentation de la masse moléculaire et de la lipophilie (Elsisi *et al.*, 1989).

Les données in vivo recueillies chez les humains par Janjua *et al.* (2007) et Janjua *et al.* (2008) indiquent également que le taux d'absorption du DBP est moins rapide que celui du DEP (d'après l'excrétion urinaire et les échantillons de sérum), évoquant ainsi la possibilité d'une relation avec la masse moléculaire ou la longueur de la chaîne latérale

chez les humains. Au cours de cette étude de deux semaines menée auprès d'un groupe de 26 hommes de race blanche en bonne santé, les participants ont reçu des applications topiques sur tout le corps d'une crème témoin (posologie : 2 mg/cm^2), une fois par jour pendant cinq jours consécutifs, puis cinq fois par jour de la même crème contenant 2 % (V/V) de DEP et 2 % (V/V) de DBP (ainsi que 2 % de butylparabène). Des échantillons de sang et d'urine ont été recueillis et analysés au cours de l'étude en vue de la détermination des concentrations de MEP et de MBP. Deux heures après la première application de la crème contenant du DEP, la concentration sérique de MEP s'est élevée à 1001 µg/L (soit 6,9 mg) et est descendue à 23 µg/L après 24 heures, juste avant la deuxième application. Le pourcentage total de DEP absorbé d'après les concentrations de MEP dans le sang est d'environ 10 %. L'absorption cutanée maximale de DBP d'après la concentration dans le sang n'a pu être évaluée, car la concentration de MBP a atteint un sommet sur une plus longue période de temps, et les auteurs ont commencé à recueillir les échantillons de sang à des intervalles moins rapprochés (chaque heure pendant quatre heures et ensuite aux 24 heures). Par contre, au cours de la période de collecte de données (120 heures), les concentrations sériques de MEP étaient toujours plus élevées que les concentrations sériques de MBP. Cela indique que le DBP est probablement absorbé par voie cutanée à un taux inférieur à 10 %. Dans le cas de l'urine, l'absorption cutanée moyenne de DEP et de DBP, évaluée d'après la récupération quotidienne de MEP et de MBP, était de 5,8 % et 1,82 %, respectivement. Par contre, de considérables variations quotidiennes et interindividuelles ont été observées. Le taux d'absorption cutanée maximal mesuré chez les participants correspond à environ 13 % et 6 % de la dose de DEP et de DBP appliquée, respectivement (Janjua *et al.,* 2007, 2008; NICNAS, 2011).

Les expériences in vitro réalisées avec des épidermes de rats et d'humains montrent également que la peau humaine est moins perméable aux phtalates que celle des rats (tableau 3). La biodisponibilité cutanée pourrait donc être surévaluée en raison de l'utilisation des rats comme modèles de l'absorption cutanée des phtalates chez les humains.

Diffusion

La diffusion suivant l'exposition cutanée aux phtalates à chaîne moyenne a été étudiée in vivo chez les rats et les cobayes; la rétention cutanée a également été documentée dans le cadre d'études in vitro (cellules de diffusion). Ces études montrent que la peau pourrait agir comme un réservoir et que, d'une manière semblable à l'administration orale, les phtalates sont diffusés dans l'ensemble du corps à diverses concentrations selon le composé, la dose et l'espèce.

Il a été démontré qu'après l'application de phtalates (5-8 mg/cm^2; sans nettoyer la peau après l'application) à la surface dorsale de rats, une partie de la dose demeure au site de l'application (c.-à-d. dans la peau) (Elsisi *et al.,* 1989). Pour l'ensemble des diesters, la diffusion dans les tissus était généralement faible après sept jours (moins de 1 % dans chaque tissu), sauf pour le BBP (4,6 % dans les muscles) et le DEHP (1,1 % dans la peau, ailleurs qu'au site d'application, et 1,1 % dans les muscles). Pour le DIBP, le

DEHP et le BBP, la diffusion des diesters phtaliques dans les tissus se classe comme suit : muscle>peau>graisse. Pour le DBP, le classement est : peau>muscle>graisse.

La rétention cutanée de DBP a également été étudiée in vitro chez les rats et les humains. Les résultats ont confirmé que la peau pourrait agir comme réservoir pour ces diesters et que la rétention dans la peau chez les rats était trois à six fois supérieure à celle observée chez les humains. Dans le cas du DBP, la moitié de la dose appliquée (54 %) est demeurée à la surface de la peau humaine, comparativement à 42 % de la dose appliquée sur la peau des rats. La fraction présente dans la peau était de 4 % chez les humains et de 21 % chez les rats, respectivement (Mint et Hotchkiss, 1993; Mint *et al.,* 1994).

La diffusion du DBP après l'administration par voie cutanée a été bien documentée par Payan *et al.* (2001). Les auteurs ont observé qu'après l'application de DBP marqué au ^{14}C (10 µL/cm^2) sur la peau des rats, le DBP pénètre rapidement et se diffuse dans la couche cornée ou l'épiderme, qui agissent comme réservoir. À partir de ce réservoir, le DBP est tranquillement hydrolysé par les estérases cutanées avant d'atteindre la circulation générale. Moins de 2 % de DBP inchangé se trouvait dans le plasma des rats poilus mâles, alors que le taux de MBP et de MBP glucuronidé représentait 61 % à 88 % de la radioactivité plasmatique. L'élimination plasmatique apparente de ^{14}C était légèrement inférieure chez les rats poilus mâles que chez les rats poilus femelles, puis la radioactivité plasmatique diminuait trois fois plus rapidement chez les rats nus mâles que chez les rats poilus mâles. De plus, chez les rats nus mâles, le pourcentage de la dose restant dans la carcasse et la peau (moins de 5 %) était inférieur à celui observé chez les rats poilus mâles (14 % à 18 %).

Une étude in vivo menée avec des cobayes nus femelles sur lesquels du DEHP a été appliqué (34 nmol/cm^2; la peau a été lavée 24 heures après l'application) a montré que sept jours après l'administration, 5 % de la dose étaient toujours présents dans la région de l'application cutanée et 4 % étaient présents dans d'autres tissus cellulaires (Ng *et al.,* 1992). Les auteurs ont également mené une étude in vitro avec des doses plus élevées (35, 153 et 313 nmol/cm^2) administrées sur la peau de cobayes à l'aide d'une cellule de diffusion (solution réceptrice : HHBSS). Cette étude a révélé une plus grande rétention cutanée (environ 41 %, 38 % et 36 %, respectivement) 24 heures après l'application et le lavage de la peau. L'utilisation d'une surface cutanée non viable a entraîné l'absence de métabolisme.

Absorption cutanée de phtalates à chaîne moyenne pour l'évaluation des risques

Comme il a été mentionné ci-dessus, les phtalates à chaîne moyenne sont absorbés par la peau des rongeurs, des lapins et des humains. Par contre, chez les rats et les humains, les phtalates à chaîne plus courte présentent de plus hauts taux d'absorption que les phtalates à plus longue chaîne. Des études récentes in vivo et in vitro montrent également que, chez les humains, les taux d'absorption par voie cutanée des phtalates à chaîne moyenne, comme le DBP et le DEHP, sont inférieurs à ceux observés chez les animaux. Ces différences pourraient s'expliquer par des différences interespèces,

comme les différences de perméabilité cutanée démontrées dans des études in vitro, ou par d'autres facteurs liés aux différentes méthodes adoptées dans les diverses études. Considérant le pourcentage maximal récupéré dans le sérum pour le DEP (un phtalate à chaîne courte dont la disponibilité cutanée devrait être supérieure à celle d'autres phtalates à chaîne moyenne) dans le cadre d'une étude menée chez des humains (Janjua *et al.,* 2008), on s'attend à ce que la biodisponibilité cutanée des phtalates à chaîne moyenne chez les humains ne dépasse pas 10 %. De plus, l'absorption cutanée de nombreux phtalates à chaîne moyenne (DBP, DIBP, BBP et DEHP) a également été évaluée par d'autres agences (l'agence danoise de protection de l'environnement, l'ECHA et la NICNAS). Un résumé des valeurs d'absorption cutanée et des principales justifications est présenté dans le tableau 5. Dans l'ensemble, ces agences ont établi l'absorption cutanée à 10 % ou moins pour ces phtalates.

En raison de l'absence de données scientifiques au sujet de l'absorption cutanée de certains phtalates à chaîne moyenne (B84P, B79P), l'absorption cutanée pour ces diesters est présumée être de 10 %. La valeur de 10 %, établie par défaut pour le B84P et le B79P, est fondée sur les études de Janjua *et al.* (2008), lesquelles démontrent une absorption cutanée maximale d'environ 10 % pour le DEP et de moins de 10 % pour le DBP (un phtalate à chaîne moyenne présentant une masse moléculaire et un log K_{oe} inférieurs à ceux du B84P et du B79P) chez les humains. Cette valeur par défaut est également renforcée par l'attribution d'un taux d'absorption de 10 % ou moins, par d'autres agences, aux autres phtalates à chaîne moyenne comme le DIBP, le DBP, le DEHP et le BBP (voir ci-dessus et le tableau 5-E).

Dans le cas du DIBP, les données obtenues dans le cadre d'études in vivo menées chez des rats montrent que cette substance pourrait être absorbée à un taux d'environ 50 %. Par contre, le DIBP est un isomère du DBP et, comme il a été mentionné ci-dessus, Janjua *et al.* (2008) ont relevé que le taux d'absorption cutanée est inférieur à 10 % pour le DBP. De plus, le taux d'absorption cutanée de 10 % a été attribué au DIBP par d'autres agences (voir le tableau E-5). Compte tenu des renseignements susmentionnés, le taux d'absorption cutanée maximal de DIBP a donc été établi à 10 %.

Tableau H-3. Résumé des taux d'absorption cutanée pour les phtalates à chaîne moyenne obtenus in vitro (systèmes de cellules de diffusion)

Substance	Espèce	Prélèvement cutané	Dose, durée de l'exposition	Solution réceptrice	Absorption (pourcentage de la dose, taux d'absorption ou coefficient de perméabilité Kp)	Référence
DBP	Humain	Peau profonde du sein	20 mg/cm^2, 72 h	HHBSS	0,6 % en 72 h Dose stabilisée à 1,8 µg/cm^2/h	Mint et Hotchkiss, 1993
DBP	Rat	Peau profonde du	20 mg/cm^2, 72 h	HHBSS	11,3 % en 72 h Dose stabilisée à	Mint et Hotchkiss,

Substance	Espèce	Prélèvement cutané	Dose, durée de l'exposition	Solution réceptrice	Absorption (pourcentage de la dose, taux d'absorption ou coefficient de perméabilité Kp)	Référence
		dos			40,9 µg/cm^2/h	1993
DBP	Humain	Épiderme (peau abdominale)	0,5 ml, 30 h	Éthanol à 50 %	Dose stabilisée à 0,07 µg/cm^2/h Kp = 0,23 × 10^{-5} cm/h	Scott *et al.*, 1987
DBP	Rat	Épiderme (peau dorsale)	0,5 ml, 8 h	Éthanol à 50 %	Dose stabilisée à 9,33 µg/cm^2/h Kp = 8,95 × 10^{-5} cm/h	Scott *et al.*, 1987
DBP	Rat	Peau profonde du dos	50 mg/cm^2, 24 h	RPMI avec 2 % de BSA	Nu : 39 µg/cm^2/h Poilu : 26 µg/cm^2/h	Payan *et al.*, 2001
DBP	Humain	Peau profonde (abdominale)	50 mg/cm^2, 24 h	RPMI 1640 2 % de BAS	0,59 ± 0,25 µg/h/cm^2	Beydon *et al.*, 2010
DBP	Rat (poilu)	Peau profonde (dos)	50 mg/cm^2, 24 h	RPMI 1640 2 % de BAS	24,0 ± 5,2 µg/h/cm^2	Beydon *et al.*, 2010
DBP	Rat (nu)	Peau profonde (dos)	50 mg/cm^2, 24 h	RPMI 1640 2 % de BAS	48,9 ± 17,7 µg/h/cm^2	Beydon *et al.*, 2010
DBP	Cobaye	Peau profonde (dos)	50 mg/cm^2, 24 h	RPMI 1640 2 % de BAS	5,39 ± 0,88 µg/h/cm^2	Beydon *et al.*, 2010
DBP	Lapin	Peau profonde (dos)	50 mg/cm^2, 24 h	RPMI 1640 2 % de BAS	14,4 ± 4,6 µg/h/cm^2	Beydon *et al.*, 2010
DBP	Souris (nue)	Peau profonde (dos)	50 mg/cm^2, 24 h	RPMI 1640 2 % de BAS	40,4 ± 8,8 µg/h/cm^2	Beydon *et al.*, 2010
DEHP	Humain	Couche cornée	0,3 ml, 32 h	PBS + Volpo - 20	Dose stabilisée à 0,10 µg/cm^2/h Kp = 0,0105 × 10^{-5} cm/h	Barber *et al.*, 1992
DEHP	Rat	Peau profonde	0,3 ml, 32 h	PBS + Volpo - 20	Dose stabilisée à 0,42 µg/cm^2/h Kp = 0,0431 × 10^{-5} cm/h	Barber *et al.*, 1992
DEHP	Humain	Épiderme (peau abdominale)	0,5 ml, 72 h	Éthanol à 50 %	Dose stabilisée à 1,06 µg/cm^2/h Kp = 0,57 × 10^{-5} cm/h	Scott *et al.*, 1987
DEHP	Rat	Épiderme	0,5 ml, 53 h	Éthanol à	Dose stabilisée à	Scott

Substance	Espèce	Prélèvement cutané	Dose, durée de l'exposition	Solution réceptrice	Absorption (pourcentage de la dose, taux d'absorption ou coefficient de perméabilité Kp)	Référence
		(dos)		50 %	2,24 µg/cm^2/h Kp = 2,28 × 10^{-5} cm/h	*et al.,* 1987
DEHP	Cobaye	(Non précisé)	35,6 nmol/cm^2 153 nmol/cm^2, 24 h 313 nmol/cm^2	HHBSS + 4 % de BSA	6 % en 24 h 2,4 % en 24 h 2,5 % en 24 h	Ng *et al.,* 1992
DEHP	Rat	Épiderme	(Non précisé), 72 h	Éthanol à 50 % 0,9 % de PBS	50,5 % en 1 h Kp = 94,6 × 10^{-5} cm/h 1,2 % en 1 h Kp = 1,30 × 10^{-5} cm/h	Pelling *et al.,* 1997
DEHP	Rat	Derme	(Non précisé), 72 h	Éthanol à 50 % 0,9 % de PBS	5,6 % en 1 h Kp = 9,83 × 10^{-5} cm/h 1,7 % en 1 h Kp = 4,76 × 10^{-5} cm/h	Pelling *et al.,* 1997

Tableau H-4. Résumé des pourcentages d'absorption cutanée pour les phtalates à chaîne moyenne obtenus in vivo

Substance	Masse moléculaire	Espèce	Dose	Base	Absorption (pourcentage de la dose ou taux d'absorption)	Référence
DBP	278	Humain	5 × 2 mg/cm^2	Urine	Au moins 1,82 % par jour pendant 5 jours	Janjua *et al.,* 2008
DBP	278	Humain	5 × 2 mg/cm^2	Sang	12-51 µg/l/h pour 4 h et plus après la première application	Janjua *et al.,* 2007
DBP	278	Rat	1 × 30-40 mg/kg	Urine et tissus	63 % en 7 jours	Elsisi *et al.,* 1989
DBP	278	Rat	1 × 10 µl/cm^2	Sang, bile et urine	Dans les 8 premières heures : • absorption cutanée de 20 % • 43 µg/cm^2/h En 8-48 h : 156 µg/cm^2/h jusqu'à 48 h	Payan *et al.,* 2001
DBP	278	Rat	1 × 10 µl/cm^2	Urine	Mâles nus : • 72 % en 30 h	Payan *et al.,* 2001

Substance	Masse moléculaire	Espèce	Dose	Base	Absorption (pourcentage de la dose ou taux d'absorption)	Référence
					• 237 µg/cm^2/h Rats poilus : • 56-61 % en 30 h 76-92 µg/cm^2/h	
DIBP	278	Rat	1 × 30-40 mg/kg	Urine et tissus	50 % en 7 jours	Elsisi *et al.*, 1989
BBP	312	Rat	1 × 30-40 mg/kg	Urine et tissus	35 % en 7 jours	Elsisi *et al.*, 1989
DEHP	391	Cobaye	1 × 53 µg	Urine Urine et tissus	3 % (7 % après correction) en 24 h 21 % (53 % après correction) en 7 jours 22 % en 7 jours	Ng *et al.*, 1992
DEHP	391	Rat	1 × 30-40 mg/kg	Urine et tissus	6 % en 7 jours	Elsisi *et al.*, 1989
DEHP	391	Rat	1 × 30 mg/kg	Urine et tissus	5 % en 5 jours	Melnick *et al.*, 1987
DEHP	391	Rat	1 × 400 mg (bande de PVC)		0,24 µg/cm^2/h	Deisinger *et al.*, 1998

Tableau H-5. Absorption cutanée de phtalates à chaîne moyenne évaluée par d'autres agences

Substance	Masse moléculaire	Log K_{oe}	Évaluation de l'absorption cutanée	Agence	Justification
DBP	278	4,46	**10 %** (agence danoise de protection de l'environnement (DEPA)/ECHA) **5 %** (NICNAS)	Agence danoise de protection de l'environnement (DEPA), ECHA, NICNAS	**DEPA, ECHA** - Le log P_{oe} et la masse moléculaire n'indiquent pas un taux d'absorption cutanée élevé. - Les études in vitro ont démontré que l'absorption cutanée du DBP se fait moins rapidement chez les humains que chez les rats. Une étude in vivo menée chez des rats a révélé un taux d'absorption quotidien d'environ 10 % (72 % en 7 jours). - Considérant les données disponibles, le taux d'absorption cutanée est présumé être de 10 % (estimation prudente). **NICNAS** - L'absorption cutanée du DBP chez les humains ne devrait pas dépasser 2 %. Par contre, de considérables variations quotidiennes et interindividuelles ont été observées. Le taux d'absorption cutanée maximal

Substance	Masse moléculaire	Log K_{oe}	Évaluation de l'absorption cutanée	Agence	Justification
					mesuré chez les participants correspond à environ 6 % de la dose de DBP appliquée (Janjua *et al.,* 2007, 2008). Selon les données disponibles sur le DBP, la biodisponibilité cutanée de ce dernier est évaluée à 5 % chez les humains.
DIBP	278,35	4,11	**10 %**	Agence danoise de protection de l'environnement (DEPA), ECHA (voir le DBP)	Voir ci-dessus.
BBP	312	4,91	**5 %**	Agence danoise de protection de l'environnement (DEPA), ECHA	- Une étude in vitro a montré que l'absorption cutanée du DBP, qui possède des propriétés très semblables à celles du BBP (la masse moléculaire, le log K_{oe}, la lipophilie et la longueur de la chaîne latérale), est moins rapide chez les humains que chez les rats. - Une étude in vivo menée chez des rats a révélé qu'environ 5 % du BBP est absorbé chaque jour, atteignant environ 30 % en 7 jours, comparativement à 10 % en 7 jours pour le DBP.

Substance	Masse moléculaire	Log K_{oe}	Évaluation de l'absorption cutanée	Agence	Justification
					- Considérant les données disponibles, le taux d'absorption cutanée est évalué à 5 % (estimation correspondant au pire des cas).
DEHP	391	7,14	**5 %**	Agence danoise de protection de l'environnement (DEPA), ECHA, NICNAS	**DEPA, ECHA** - Selon des études in vivo menées chez des animaux, la biodisponibilité cumulative du DEHP est de 20 %. Selon les données obtenues dans le cadre d'études in vivo et de l'application d'un facteur de correction interespèces de 4, une absorption cutanée de 5 % est jugée raisonnable pour l'absorption percutanée potentielle chez les humains. **NICNAS** - Considérant les résultats d'études in vivo démontrant une absorption cutanée du DEHP de 9 % et 26 % chez les rats et les cobayes, respectivement, ainsi que les résultats des études comparatives in vitro qui démontrent que la peau humaine est

Substance	Masse moléculaire	Log K_{oe}	Évaluation de l'absorption cutanée	Agence	Justification
					significativement moins perméable (4 fois moins) au DEHP que la peau des rats, il est peu probable que la biodisponibilité cutanée du DEHP chez les humains dépasse 5 %.

Annexe I. Renseignements complémentaires au sujet de la toxicité chronique et de la cancérogénicité du BBP

Les données disponibles au sujet de la toxicité chronique et de la cancérogénicité du BBP ont déjà été synthétisées dans un rapport d'évaluation relatif à la liste des substances d'intérêt prioritaire, publié par Environnement Canada et Santé Canada (2000). Des renseignements détaillés sont présentés ci-dessous.

Dans le cadre du NTP (1982), un essai biologique sur la cancérogénicité a été effectué chez des rats F344. Cinquante rats par sexe et par groupe ont reçu du BBP par le régime alimentaire à des concentrations de 0, 6 000 ou 12 000 ppm (0, 300 et 600 mg/kg p.c./jour, respectivement, suivant un facteur de conversion de la dose de Santé Canada [1994]). La durée d'exposition des femelles a été de 103 semaines. En raison de leur faible survie, tous les mâles ont été sacrifiés à 29 ou 30 semaines.

Seules les femelles ont été soumises à un examen histopathologique. La fréquence des leucémies à cellules mononucléées a augmenté dans le groupe exposé à la dose élevée (p = 0,011); la tendance était significative (p = 0,006) (chez les témoins et dans les groupes exposés à la faible dose et à la dose élevée, la fréquence était respectivement de 7/49, 7/49 et 18/50). La fréquence dans le groupe exposé à la dose élevée et la tendance générale sont restées significatives (p = 0,008 et p = 0,019, respectivement) lorsqu'on les compare aux antécédents observés chez les témoins. Les responsables du NTP ont conclu que le BBP était probablement cancérogène pour les rates F344/N, car il a augmenté la fréquence des leucémies à cellules mononucléées (NTP, 1982).

Cependant, ces résultats n'ont pas été reproduits dans l'étude d'une durée de deux ans sur l'alimentation des rats F344/N qui a été menée dernièrement dans le cadre du NTP (1997a). Les doses quotidiennes moyennes (déclarées par les auteurs) étaient de 0, 120, 240 ou 500 mg/kg p.c./jour chez les mâles et de 0, 300, 600 ou 1 200 mg/kg p.c./jour chez les femelles. Le protocole prévoyait des évaluations hématologiques régulières, des dosages hormonaux et un sacrifice intérimaire au 15e mois.

Entre les groupes de sujets exposés et les témoins, les taux de survie étaient identiques (NTP, 1997a). La légère baisse de concentration de la triiodothyronine chez les femelles exposées à la dose élevée, au sixième et au quinzième mois ainsi qu'à la fin de l'expérience, a été considérée comme reliée à un trouble non thyroïdien. Les modifications des paramètres hématologiques étaient sporadiques et mineures. Chez les femelles, on n'a observé aucune augmentation de la fréquence des leucémies à cellules mononucléées, contrairement à ce qui a été observé dans l'étude antérieure (NTP, 1982), bien que la dose (600 mg/kg p.c./jour) à laquelle le phénomène avait été observé ait été commune aux deux études.

Au moment du sacrifice du 15e mois, le poids absolu du rein droit des femelles exposées à une dose de 600 mg/kg p.c./jour et le poids relatif des reins de tous les mâles exposés étaient significativement supérieurs au poids de l'organe chez les

témoins. La pigmentation des tubes rénaux, chez les mâles et les femelles exposés à la dose élevée, était plus grave que chez les témoins, tant à 15 mois qu'à deux ans. La fréquence de la minéralisation rénale chez les femelles exposées à la faible dose et à la dose élevée était considérablement plus faible, à deux ans, que chez les témoins; la gravité du phénomène a diminué dans tous les groupes de femelles exposées. La fréquence de la néphropathie a significativement augmenté dans tous les groupes de femelles exposées (34/50, 47/50, 43/50 et 45/50, respectivement, chez les témoins et les sujets exposés à 300, 600 et 1 200 mg/kg p.c./jour) [voir le tableau 2]. La fréquence de l'hyperplasie de type transitionnel (0/50, 3/50, 7/50 et 4/50, respectivement, chez les témoins et les sujets exposés à 300, 600 et 1 200 mg/kg p.c./jour) était notablement plus forte à 600 mg/kg p.c./jour (NTP, 1997a).

À l'autopsie finale, la fréquence de l'adénome du pancréas à cellules acineuses (3/50, 2/49, 3/50 et 10/50, respectivement, chez les témoins et les sujets exposés à 120, 240 et 500 mg/kg p.c./jour) et de l'adénome ou de l'épithélioma (combinés) du pancréas à cellules acineuses (3/50, 2/49, 3/50 et 11/50, respectivement, chez les mêmes groupes) était significativement plus forte chez les mâles exposés à la dose élevée que chez les témoins et elle excédait la fréquence observée chez les témoins antérieurs des études de deux ans menées sur l'alimentation dans le cadre du NTP. On a observé un épithélioma chez un mâle exposé à la dose élevée; ce néoplasme n'avait jamais été observé chez les témoins antérieurs. La fréquence de l'hyperplasie focale de la cellule acineuse pancréatique chez les mâles exposés à la dose élevée était aussi notablement plus forte que chez les témoins (4/50, 0/49, 9/50 et 12/50, respectivement, chez les témoins et les sujets exposés à 120, 240 et 500 mg/kg p.c./jour). Chez les femelles exposées à la dose élevée, on a observé deux adénomes des cellules acineuses pancréatiques (NTP, 1997a).

À deux ans, la fréquence du papillome épithélial transitionnel de la vessie chez les rates était de 1/50, 0/50, 0/50 et 2/50, respectivement, chez les témoins et les sujets exposés à 300, 600 et 1 200 mg/kg p.c./jour (NTP, 1997a).

Les auteurs ont conclu à des manifestations de l'activité cancérogène chez les mâles, d'après la fréquence accrue de l'adénome du pancréas à cellules acineuses et de l'adénome ou de l'épithélioma (combinés) des cellules acineuses. Chez les rates, les manifestations de l'activité cancérogène étaient équivoques, si l'on se fie à la fréquence marginalement accrue de l'adénome du pancréas à cellules acineuses ainsi que du papillome transitionnel de la vessie (NTP, 1997a).

Les responsables du NTP (1997b) ont publié le rapport technique d'une étude comparative des résultats des évaluations de produits chimiques dans les conditions habituelles du programme de même que selon des protocoles de rationnement alimentaire. Les expériences visaient à évaluer l'effet du rationnement sur la sensibilité des essais biologiques à l'égard des effets toxiques et cancérogènes chroniques d'origine chimique et à évaluer l'effet de l'emploi de groupes témoins à poids appariés sur la sensibilité des essais. Le BBP faisait partie du protocole; les résultats ont été résumés comme suit :

Le phtalate de butyle et de benzyle a accru la fréquence des néoplasmes des cellules acineuses pancréatiques chez les rats mâles nourris à volonté, relativement à la fréquence observée chez les témoins de poids appariés et nourris à volonté. Le phénomène ne s'est pas produit après deux ans chez les rats rationnés. Le phtalate de butyle et de benzyle a aussi accru la fréquence des néoplasmes de la vessie chez les rates rationnées pendant 32 mois. La fréquence des néoplasmes de la vessie n'a pas augmenté significativement chez les rates soumises à un des protocoles d'une durée de deux ans, ce qui porte à croire que c'est la longueur de l'étude et non le poids corporel qui est le principal facteur de détection de cette réaction cancérogène.

On a exposé 50 souris B6C3F$_1$ par sexe et par groupe à des concentrations de 0, 6 000 ou 12 000 ppm de BBP (0, 780 et 1 560 mg/kg p.c./jour, respectivement, suivant un facteur de conversion de la dose de Santé Canada, 1994), par le régime alimentaire, pendant 103 semaines (NTP, 1982). On a soumis à l'examen histopathologique environ 35 tissus. Le seul signe d'exposition relié au composé a été la diminution reliée à la dose (signification statistique non précisée) du poids corporel chez les deux sexes. La survie n'a pas été touchée, et aucune augmentation de la fréquence des néoplasmes reliée au composé n'a été observée. De même, les modifications non néoplasiques se situaient toutes dans les limites normales de la fréquence observée chez les souris B6C3F$_1$. Les responsables du NTP en ont conclu que, dans les conditions utilisées pour l'essai biologique, le BBP n'était pas cancérogène pour les souris B6C3F$_1$ des deux sexes.

Annexe J. Description et application du système d’évaluation de Downs et Black et indications relatives au niveau de preuve d’une association

Évaluation de la qualité de l’étude

Un certain nombre d’approches méthodiques visant l’évaluation de la qualité des études épidémiologiques ont été déterminées et analysées. La méthode de Downs et Black a été sélectionnée en raison 1) de son applicabilité à la base de données des phtalates; 2) de son applicabilité à divers modèles d’études; 3) des données probantes sur sa validité et sa fiabilité; 4) de sa simplicité; 5) du faible nombre de ses composantes; et 6) de son objectif centré sur l’épidémiologie. La méthode de Downs et Black consiste en une liste de vérification de 27 éléments répartis en cinq catégories : 1) présentation; 2) validité externe; 3) validité interne – biais de l’étude; 4) validité interne – biais de confusion et de sélection; et 5) puissance statistique de l’étude. La qualité globale de l’étude est évaluée sur une échelle numérique cumulée pour l’ensemble des cinq catégories. L’étendue de l’échelle permet une plus grande variabilité dans l’évaluation de la qualité de l’étude. Les 27 éléments s’appliquent aux modèles d’études d’observation, y compris les études cas/témoins, les études de cohorte, les études transversales et les essais contrôlés randomisés.

La qualité des études retenues en vue d’une analyse a été cotée à l’aide de l’outil de Downs et Black. Comme cela a été indiqué précédemment, cet outil permet l’attribution d’une cote d’après les réponses à 27 questions, et chaque modèle d’étude épidémiologique comporte une cote maximale (21 pour les études de cohorte, 18 pour les études cas/témoins et 17 pour les études transversales). Les études ont été divisées en quartiles d’après la répartition des résultats pour chaque modèle d’étude. La répartition des résultats pour les études de cohorte, les études cas/témoins et les études transversales est présentée dans la figure J-1. Les études transversales et les études cas/témoins ont obtenu une cote moyenne de 13,1, tandis que les études de cohorte ont obtenu des cotes plus élevées que les deux autres modèles d’étude, avec une cote moyenne de 14,4.

Cohortes

Cas/témoins

Transversales

Figure J-1. Répartition des cotes de Downs et Black par modèle d'étude

Indications relatives au niveau de preuve d'une association

La possibilité qu'il y ait une association entre l'exposition aux phtalates et chaque résultat clinique a été évaluée en fonction de la fermeté, de la cohérence et de la qualité des études épidémiologiques, conformément aux cotes obtenues avec l'outil de Downs et Black. Voici la description des niveaux de preuve d'une association :

1. **Preuves suffisantes d'une association** : Une association a été observée entre l'exposition à un phtalate ou à son métabolite et un résultat clinique donné, et il est possible d'exclure avec un degré raisonnable de certitude que le hasard, un biais ou un facteur de confusion connu soit en cause. La détermination de l'existence d'une association causale requiert l'analyse complète des facteurs biologiques et toxicologiques sous-jacents et dépasse la portée du présent document.
2. **Preuves limitées d'une association** : Les preuves donnent à penser qu'il existe une association entre l'exposition à un phtalate ou à son métabolite et un résultat clinique donné, mais il est impossible d'exclure avec un degré raisonnable de certitude que le hasard, un biais ou un facteur de confusion soit en cause.
3. **Preuves insuffisantes d'une association** : Les études disponibles sont d'une qualité, d'une cohérence ou d'une puissance statistique insuffisante pour qu'il soit possible de conclure à la présence ou à l'absence d'une association.
4. **Preuves évoquant l'absence d'une association** : Les études disponibles sont cohérentes entre elles dans la mesure où elles ne révèlent pas l'existence d'une association entre le phtalate en cause et le résultat clinique évalué.