

# **Approche proposée pour l'évaluation des risques cumulatifs suscités par certains phtalates en vertu du Plan de gestion des produits chimiques**

---

Santé Canada  
Environnement Canada

Août 2015

## Sommaire

1	But.....	5
1.1	Contexte.....	5
2	Approche d'évaluation des risques cumulatifs.....	8
2.1	Initiatives d'évaluation des risques cumulatifs.....	12
2.1.1	Australie.....	13
2.1.2	L'EPA du Danemark.....	13
2.1.3	Commission de la salubrité des produits de consommation des É-U.....	15
3	Méthodes d'évaluation des risques cumulatifs à prendre en considération.....	17
3.1	Méthode de calcul de l'indice de danger.....	18
3.2	Méthode de marge d'exposition.....	21
3.3	Méthode du facteur de puissance relative.....	21
4	Approche proposée pour la prise en compte des effets cumulatifs des phtalates dans une évaluation des risques pour la santé humaine.....	23
4.1	Considérations sur le choix des phtalates qui seront inclus dans une évaluation des risques cumulatifs pour la santé humaine.....	24
4.1.1	Mode d'action.....	24
4.1.2	Groupe de substances – Définition des catégories.....	26
4.1.3	Points à considérer pour traiter les lacunes dans les données.....	27
4.1.4	Filtre de danger.....	27
4.1.5	Filtre d'exposition.....	27
4.2	Approche proposée l'évaluation des risques cumulatifs pour la santé humaine 29	
4.3	Considérations liées à la caractérisation du danger.....	31
4.3.1	Sélection des paramètres.....	31

4.3.2	Sélection du point de départ.....	35
4.4	Considérations liées à la caractérisation de l'exposition .....	37
4.5	Incertitudes de l'approche basée sur la santé .....	43
5	Approche proposée pour la prise en compte des effets cumulatifs des phtalates dans le cadre de l'évaluation des risques écologiques.....	44
5.1	Critères pour la considération d'une évaluation des risques écologiques cumulatifs.....	45
5.2	Justification pour la mise en œuvre d'une évaluation des risques cumulatifs des phtalates .....	46
5.2.1	Mode d'action lié à l'écotoxicité des phtalates .....	46
5.2.2	Potentiel de cooccurrence de phtalates dans l'environnement.....	50
5.3	Méthodes envisagées pour l'évaluation des risques écologiques cumulatifs des phtalates .....	52
5.3.1	Méthode de calcul de la concentration environnementale estimée (CEE) et de la concentration estimée sans effet (CESE) .....	53
5.3.2	Somme des unités toxiques.....	55
5.3.3	Somme des unités toxiques internes.....	59
5.4	Approche proposée pour l'évaluation des risques écologiques cumulatifs des phtalates .....	60
5.4.1	Sélection des substances .....	61
5.4.2	Sélection des concentrations d'exposition .....	63
5.4.3	Sélection des facteurs de bioaccumulation.....	64
5.4.4	Établissement d'une conclusion sur les risques écologiques cumulatifs de certains phtalates.....	65
5.5	Incertitudes liées à l'approche écologique .....	66
6	Résumé .....	69
6.1	Évaluation en matière de santé humaine .....	69

6.2	Évaluation écologique .....	70
6.3	Prochaines étapes .....	71
7	Références .....	71
8	Annexes.....	87
	Annexe A. Résumé des méthodes utilisées pour l'évaluation des risques cumulés des phtalate .....	87
	Annexe B. Aperçu de l'évaluation des risques cumulatifs des phtalates par le ministère australien de la Santé.....	89
	Annexe C. Catégorie écologique et technique de lecture croisée pour les phtalates.	90

## 1 But

Le présent document a été produit afin de réaliser une révision et une consultation par les pairs des arguments de l'approche proposée d'évaluation des risques cumulatifs<sup>1</sup> (sur la santé humaine et l'environnement) de l'exposition combinée à certains phtalates, y compris des éléments cruciaux pour l'évaluation. Il donne un résumé des initiatives internationales actuelles pour l'évaluation des risques cumulatifs (ERC) des phtalates et offre un aperçu des méthodes considérées comme étant les plus pertinentes pour l'évaluation des risques cumulatifs découlant d'expositions combinées à certains phtalates visés par le Plan de gestion des produits chimiques (PGPC). On ne devrait pas considérer que le contenu du document constitue la position finale du gouvernement du Canada. Le contenu pourra être modifié en fonction des commentaires reçus au cours du processus de révision et de consultation, ainsi qu'en fonction de la disponibilité de nouvelles données. Ainsi, le contenu ou la méthodologie des ébauches subséquentes de l'évaluation des risques cumulatifs diffusées par le gouvernement du Canada pourraient différer de ceux présentés ici.

### 1.1 Contexte

Le 8 octobre 2011, le gouvernement du Canada a annoncé<sup>2</sup> son intention de traiter les neuf groupes de substances par l'entremise de la deuxième phase du Plan, soit l'Initiative des groupes de substances (Canada, 2011). Le gouvernement du Canada prévoit évaluer et, au besoin, gérer les risques potentiels pour la santé et l'environnement associés à ces neuf groupes de substances. L'un des groupes figurant dans l'avis d'intention comprend les 14 substances de phtalates. Un bref profil de groupe de ces substances est disponible sur le site Web des substances chimiques<sup>3</sup>, décrivant les éléments à considérer pour la définition du groupe aux fins d'évaluation en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [LCPE (1999)], ainsi que les raisons de les considérer comme une priorité (Canada, 2012).

Le groupe de substances des phtalates est basé sur leur similarité chimique et la similarité de leurs utilisations dans les plastifiants, les adhésifs, les produits d'étanchéité, les peintures et les revêtements, les plastiques et les matériaux en caoutchouc, ainsi que les pièces pour automobiles au Canada, qui pourrait entraîner une exposition pour la population générale, y compris les enfants. L'évaluation en

---

<sup>1</sup> Évaluation des risques cumulatifs : Analyse, caractérisation et possiblement quantification des risques combinés sur la santé ou l'environnement occasionnés par plusieurs agents ou facteurs de stress.

<sup>2</sup> *Gazette du Canada*, Partie I, le 8 octobre 2011 <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2011/2011-10-08/html/notice-avis-eng.html#d127>

<sup>3</sup> Profil de groupe pour les phtalates

<http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/group/phthalate/profil-fra.php>

groupe permet une meilleure caractérisation des dangers et la prise en compte du risque global et des risques cumulatifs, le cas échéant.

La sélection des 14 substances de phtalates initialement visées par l'Initiative des groupes de substances a été fondée sur la catégorisation<sup>4</sup> achevée en 2006 ainsi que sur les nouveaux renseignements reçus dans le cadre de la première phase du Plan. On envisage également de tenir compte des 14 phtalates supplémentaires qui ont été jugés comme ayant le potentiel d'éclairer l'évaluation des risques et d'éventuellement contribuer au risque cumulatif. On pourrait également considérer pour l'évaluation des risques cumulatifs d'autres phtalates de la *liste intérieure des substances* (LIS) du Canada dont l'utilisation au Canada a fait l'objet d'un signalement en vertu du *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (substances chimiques et polymères)*. Au plan international, plusieurs autorités administratives se sont penchées sur les risques cumulatifs suscités par les phtalates. L'agence de protection de l'environnement des États-Unis (l'EPA) a demandé à l'académie nationale des sciences d'étudier les effets des phtalates sur la santé et de déterminer la pertinence et les modalités d'une évaluation des risques cumulatifs qu'ils suscitent. Ainsi, le Conseil national de recherches (des É.-U.) a créé un comité sur les risques causés par les phtalates sur la santé et a publié le rapport *Phthalates and Cumulative Risk Assessment : The Task Ahead* qui concluait qu'une évaluation des risques cumulatifs causés par les phtalates était justifiée ce qui a mené à la publication de l'évaluation par la commission de la salubrité des produits de consommation en 2014. L'EPA du Danemark et le département de la santé de l'Australie ont également publié des rapports sur l'évaluation des risques cumulatifs des effets des phtalates sur la santé. Le gouvernement du Canada propose une approche cumulative visant certains phtalates de ce groupe. Des renseignements sur les dangers sont recueillis sur les 14 substances supplémentaires liées aux phtalates (un total de 28), car les renseignements préliminaires trouvés dans les documents publiés, y compris les évaluations par d'autres compétences internationales, indiquent que leur mode d'action est probablement semblable à celui d'autres phtalates figurant dans le groupe, et qu'ils peuvent représenter un potentiel d'exposition pour la population générale du Canada et l'environnement canadien. Les 28 phtalates et leurs sous-groupes connexes sont décrits dans le tableau 1-1, le tableau 1-2 et le tableau 1-3. Les sous-groupes ont été formés pour éclairer les approches de « comparaison de substances analogues »<sup>5</sup> qui permettent de caractériser les substances sur lesquelles on dispose de peu de

---

<sup>4</sup> Catégorisation <http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/glossary-glossaire-fra.php#c>

<sup>5</sup> Comparaison des substances analogues : Technique se fondant sur l'utilisation de données sur une ou diverses substances analogues pour prédire des renseignements sur les effets ou les propriétés d'une ou plusieurs substances pour lesquelles nous n'avons pas de données empiriques. Cette comparaison produit des données qualitatives ou quantitatives.

données, et pour refléter les différences entre les substances du groupe en ce qui a trait à leur mode d'action, leur devenir environnemental et leur comportement. Des renseignements supplémentaires peuvent être obtenus à partir du site Web des substances chimiques du gouvernement du Canada à l'adresse suivante :

<http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/group/phthalate/index-fra.php>

**Tableau 1-1 Sous-groupe 1 – Esters phtaliques à chaîne courte (longueur du squelette carboné de 1 ou 2 atomes)**

N° CAS	Nom chimique (LIS)	Acronyme	Type de substance
131-11-3	Phtalate de diméthyle	DMP	Discrète
84-66-2	Phtalate de diéthyle	DEP	Discrète

Abréviations : LIS, Liste intérieure des substances

**Tableau 1-2 Sous-groupe 2 – Esters phtaliques à chaîne moyenne (longueur du squelette carboné de 3 ou 7 atomes)**

N° CAS	Nom chimique (LIS)	Acronyme	Type de substance
131-16-8	Phtalate de dipropyle	DPrP	Discrète
84-69-5	Phtalate de diisobutyle	DIBP	Discrète
Le 5334-09-08	Phtalate de cyclohexyle et d'isobutyle	CHIBP	Discrète
84-64-0	Phtalate de butyle et de cyclohexyle	BCHP	Discrète
84-74-2	Phtalate de dibutyle	DBP	Discrète
85-68-7	Phtalate de benzyle et de butyle	BBP	Discrète
84-61-7	Phtalate de dicyclohexyle	DCHP	Discrète
27987-25-3	Phtalate de bis (méthylcyclohexyle)	DMCHP	Discrète
71888-89-6	Phtalates de dialkyles ramifiés en C <sub>6-8</sub> , riches en C <sub>7</sub>	DIHepP	Mélange isomérique <sup>b</sup>
27554-26-3	Phtalate de diisooctyle	DIOP	Mélange isomérique
27215-22-1	Phtalate de benzyle et d'isooctyle	BIOP	Mélange isomérique
117-81-7	Phtalate de bis (2-éthylhexyle)	DEHP	Discrète
84-75-3	Di-N-Hexyl-Phtalate	DnHP	Discrète
111381-89-6	Phtalates d'heptyle/nonyle, ramifiés et linéaires	79P	Substance de composition inconnue ou variable, produit de réaction complexe ou matière biologique (UVCB) <sup>c</sup>
68515-48-0; 28553-12-0	Phtalate de dialkyles ramifiés en C <sub>8-10</sub> , riches en C <sub>9</sub> ; phtalate de diisononyle	DINP1,2 <sup>d</sup>	Mélange isomérique
68515-40-2	Phtalates de benzyl (C7-9-alkyles) ramifiés et	B79P	UVCB

N° CAS	Nom chimique (LIS)	Acronyme	Type de substance
	linéaires		
16883-83-3	Phtalate de benzyle et de 3-isobutyryloxy-1-isopropyl-2,2-diméthylpropyle	B84P	Discrète
523-31-9	Phtalate de dibenzyle	DBzP	Discrète

Abréviations : LIS, Liste intérieure des substances

<sup>a</sup> La longueur du squelette carboné fait référence au nombre d'atomes de carbone dans la plus longue chaîne droite; pour les chaînes qui sont ramifiées, la longueur du squelette carboné sera inférieure au nombre total de carbones.

<sup>b</sup> Un mélange isomérique de phtalates comprend des molécules de phtalate ayant des longueurs de chaîne alkyle et des ramifications variées, avec une distribution définie.

<sup>c</sup> Un phtalate UVCB (substances de composition inconnue ou variable, produit de réactions complexes ou matières biologiques) est constitué de molécules ayant des longueurs de chaîne alkyle et des ramifications variées, la composition et la répartition des chaînes alkyles étant également variable.

<sup>d</sup> Nous considérons que le DINP est un phtalate à chaîne moyenne aux fins de cette évaluation sanitaire et comme un phtalate à longue chaîne aux fins de l'évaluation environnementale.

**Tableau 1-3 Sous-groupe 3 – Esters phtaliques à chaîne longue (longueur du squelette carboné de 8 atomes ou plus)**

N° CAS	Nom chimique (LIS)	Acronyme	Type de substance
68515-48-0; 28553-12-0	Acide benzènedicarboxylique-1,2, esters de dialkyles ramifiés en C8-C10, riches en C9 ; Phtalate de diisononyle	DINP1,2 <sup>a</sup>	Mélange isomérique
68648-93-1	Acides phtaliques, diesters mixtes de décyle, d'hexyle et d'octyle	610P	UVCB
26761-40-0 68515-49-1 <sup>b</sup>	Acide benzènedicarboxylique-1,2, Phtalate de diisodécyle	DIDP	Mélange isomérique
117-84-0	Phtalate de dioctyle	DnOP	Discrète
68515-43-5	Phtalates de dialkyles en C9-11, ramifiés et linéaires	D911P	UVCB
3648-20-2	Phtalate de diundécyle	DUP	Mélange isomérique
111381-91-0	Phtalates de nonyle/undécyle, ramifiés et linéaires	D911P-2	UVCB
68515-47-9	Phtalates de dialkyles ramifiés en C <sub>11-14</sub> , riches en C <sub>13</sub>	DTDP	UVCB
85507-79-5	Phtalate de diundécyle, ramifié et linéaire	DIUP	UVCB

Abréviations : LIS, Liste intérieure des substances

<sup>a</sup> Nous considérons que le DINP est un phtalate à chaîne moyenne aux fins de cette évaluation sanitaire et comme un phtalate à longue chaîne aux fins de l'évaluation environnementale.

<sup>b</sup> Deux numéros CAS ont été attribués à la même substance.

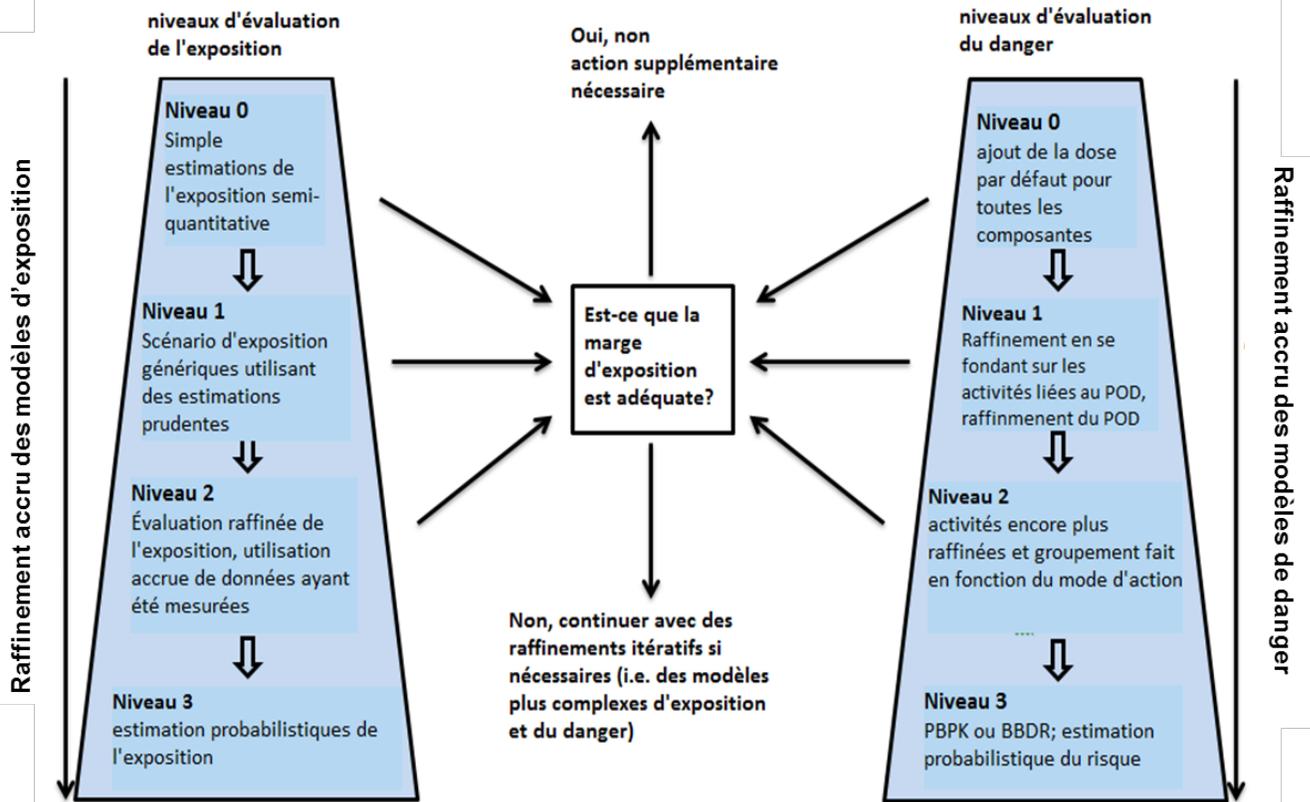
## 2 Approche d'évaluation des risques cumulatifs

L'évaluation des risques cumulatifs (ERC) est définie comme l'analyse, la caractérisation et la quantification possible des risques combinés pour la santé ou l'environnement découlant de plusieurs agents ou facteurs de stress (USEPA, 2003).

Les substances qui ont un effet commun peuvent être regroupées pour l'évaluation de l'exposition générale à plusieurs agents et des risques cumulatifs. Dans le cas de la santé humaine, des expositions concomitantes à des substances chimiques peuvent se produire par de multiples sources, voies d'entrée et voies d'exposition au cours d'expositions de différentes durées. Dans le cas de l'évaluation environnementale, une exposition combinée à des substances chimiques peut se produire dans divers milieux naturels (p. ex., eau, sédiments, sol et air) par l'entremise de rejets depuis des sources multiples vers la même zone géographique.

Le Cadre d'évaluation des risques des expositions combinées à plusieurs produits chimiques (Meek *et al.* 2011) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et du Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISSC) aborde les répercussions sur la santé humaine des expositions combinées à plusieurs substances chimiques. L'objectif de ce cadre est d'élaborer une « évaluation adaptée à l'usage prévu » qui utilise uniquement les ressources nécessaires. Ce cadre impose l'hypothèse par défaut selon laquelle les substances agissent par ajout de dose, et il décrit une approche échelonnée, illustrée à la Figure 2-1. Le cadre de l'OMS et du PISSC peut être appliqué en tenant compte des méthodes disponibles et du niveau d'amélioration possible sur la base des données disponibles pour mener chacune des évaluations du danger et de l'exposition et réaliser la caractérisation des risques ultérieure.

## Exemple des considérations concernant l'exposition et le danger: pour les mélange et les composantes



**Figure 2-1 Schéma du cadre l'OMS et du PISSC pour l'évaluation des risques d'expositions combinées à des mélanges chimiques (Meek et al., 2011)**

Bien que des approches pour la caractérisation des risques cumulatifs puissent être prises en considération dans le contexte de plusieurs niveaux, chaque niveau supérieur dépend progressivement de l'intégration de données supplémentaires afin d'éclairer les évaluations de l'exposition et du danger. La détermination de ces paramètres qui ajoutent le plus de valeur est essentielle pour garantir la progression significative et efficace à travers chaque niveau du cadre. Grâce à des travaux effectués dans le cadre d'études de cas comparant les résultats des niveaux d'exposition et de risque, il a été démontré par l'OMS et par le PISSC que la plupart des gains peuvent être obtenus grâce à une meilleure définition de l'exposition en raison des hypothèses simples et des données de substitution utilisées dans les niveaux inférieurs d'évaluation de l'exposition. Quant aux améliorations de l'exposition, les raffinements sur les dangers sont plus limités en absence de mode d'action ou de données toxicocinétiques et toxicodynamiques (Meek, 2013). Dans le cas des évaluations des risques écologiques, il peut y avoir une valeur considérable découlant d'une meilleure définition du danger,

car les différences de sensibilité entre les organismes peuvent être considérables et présenter une grande part d'incertitude si les données écotoxicologiques sont limitées.

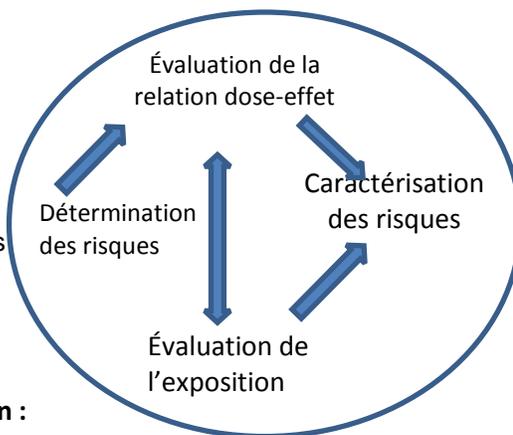
On doit prendre en considération trois approches potentielles pour caractériser le danger associé aux expositions combinées à de multiples substances; l'ajout de dose (ou de concentration), l'ajout de réponse (ou action indépendante) ou l'ajout intégré. Dans l'approche d'ajout de dose, on suppose que les substances du groupe d'évaluation agissent avec un mode d'action commun ce qui engendre des effets semblables sur le plan toxicologique. Dans le cadre de cette approche, les composants du groupe d'évaluation sont des dilutions (des uns et des autres) par lesquelles un produit chimique peut être remplacé par la fraction d'une concentration aussi efficace d'un autre produit chimique, sans modifier l'effet combiné global (NAS, 2008). Par conséquent, les substances d'un groupe d'évaluation agissent ensemble pour produire un effet, sans pour autant intensifier ni diminuer leur action respective. L'ajout de réponse, également appelé « action indépendante » dans la documentation, est utilisé pour les substances du groupe d'évaluation qui agissent de façon indépendante par l'entremise de modes d'action distincts, et ce, sur des cellules, des tissus et des organes cibles différents (USEPA, 2002; NAS, 2008; Hannas *et al.*, 2012). L'ajout intégré est utilisé pour les groupes de produits chimiques qui ont des modes d'action semblables et différents.

Le degré de connaissance soutenant l'hypothèse de la similitude des effets nuisibles peut aller de l'observation d'un effet nuisible commun au sein du groupe d'évaluation à la compréhension plus profonde d'un mode d'action commun au niveau des tissus ou du système biologique, jusqu'à un degré de connaissance plus précis du mécanisme d'action au plan cellulaire ou subcellulaire. Plus élevé est le degré de connaissance mécanistique de l'effet nuisible, plus élevé sera le niveau réalisable d'évaluation du danger.

Le paradigme de l'évaluation des risques pour l'évaluation des risques cumulatifs comprend les mêmes quatre composants que l'évaluation d'un produit chimique unique traditionnelle, y compris l'identification des dangers, l'évaluation dose-effet, l'évaluation de l'exposition, et la caractérisation des risques. Cependant, des considérations particulières sont requises lors de la réalisation d'une évaluation d'expositions combinées, y compris l'évaluation de l'exposition à plusieurs substances chimiques découlant de plusieurs sources et voies d'exposition. La détermination des dangers exige la prise en compte des effets découlant d'interactions toxicologiques, tandis que l'évaluation de l'exposition devra tenir compte de plusieurs sources, modes et voies d'expositions. La figure 2-2, adaptée de l'USEPA (2003) et de Teuschler (2011), illustre le paradigme d'évaluation des risques et certaines considérations pour l'évaluation des expositions combinées attribuables à plusieurs produits chimiques.

### Détermination des dangers :

- Déterminer les effets aux fins d'examen
- Déterminer les lacunes dans les données
- Interactions toxicologiques : antagonistes/synergiques ou additives
- Mode d'action commun
- Volet d'évaluation possible



### Évaluation de la relation dose-effet :

- Incorporer le jugement toxicologique lié à une toxicité similaire entre les substances
- Tenir compte des doses repères lorsque les données le permettent

### Caractérisation des risques :

- Évaluer les données de soutien pour les hypothèses liées à la similarité en matière de toxicité
- Déterminer les méthodes appropriées pour estimer les risques
- Prendre en compte les hypothèses et incertitudes lors de l'interprétation des estimations de risques

### Évaluation de l'exposition :

- Tenir compte de la dose interne des substances dans les tissus cibles
- Tenir compte de plusieurs voies d'exposition et de pénétration
- Déterminer la cooccurrence et les coexpositions
- Volet d'évaluation possible

## Figure 2-2 Considérations liées au paradigme d'évaluation des risques pour des expositions combinées, adaptées à partir d'USEPA (2003) et de Teuschler (2011)

À l'échelle internationale, il existe plusieurs initiatives d'évaluation des risques cumulatifs visant les phtalates. Un aperçu des activités liées à l'évaluation des risques cumulatifs est présenté plus bas au Tableau 9-1

Tableau 9-1 Tableau 9-1 Tableau 9-1 afin d'illustrer les approches et les méthodes qui ont été publiées et qui ont été prises en compte dans la description des possibilités d'amélioration de l'évaluation des risques cumulatifs de certains phtalates dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques du gouvernement du Canada.

### 2.1 Initiatives d'évaluation des risques cumulatifs

Des évaluations des risques cumulatifs des phtalates, axées sur la santé humaine, ont été menées par plusieurs organisations gouvernementales, y compris le ministère australien de la Santé, l'EPA du Danemark, le comité consultatif sur la santé et les maladies chroniques (CHAP) des États-Unis (évaluation récemment réalisée). L'annexe A offre une comparaison entre les diverses évaluations, réglementaires et non réglementaires, des produits chimiques inclus dans chacune des évaluations des risques, des hypothèses et des approches qui ont été utilisées, un résumé des considérations relatives à l'évaluation de l'exposition et du danger, ainsi que les résultats de l'évaluation des risques. La section 3 présente un résumé des méthodes.

### 2.1.1 Australie

Le système national de notification et d'évaluation des substances chimiques industrielles (NICNS) a effectué des évaluations des risques cumulatifs pour le DINP (NICNAS, 2012), le DBP (NICNAS, 2013), le DMP (NICNAS, 2014a) et le DMEP (NICNAS, 2014b). Une approche de marge d'exposition (ME) cumulative a été utilisée pour toutes les évaluations avec un niveau d'amélioration 1, tel qu'il est décrit par le Cadre de l'OMS et du PISSC (Meek *et al.*, 2011). Les évaluations ont été effectuées suivant l'hypothèse selon laquelle les phtalates agissent par un mode d'action similaire pour chacun des paramètres pris en compte et qu'ils agissent par ajout de dose. Les paramètres pris en compte dans l'évaluation des risques cumulatifs comprennent la toxicité systémique pour le DINP et la toxicité pour le développement et liée à la fertilité pour les quatre évaluations.

L'évaluation de l'exposition était axée sur l'exposition par voie orale et par voie cutanée avec des estimations déterministes modélisées pour les nourrissons de six mois, notamment pour des scénarios d'exposition commune à divers mélanges de plastifiants dans des jouets et des cosmétiques. Les estimations des marges d'exposition cumulatives indiquent une marge de sécurité adéquate pour les nourrissons de six mois, pour chacune des quatre évaluations des risques cumulatifs des phtalates. À la suite des quatre évaluations des risques cumulatifs, il a été conclu que les estimations des risques actuels n'indiquent pas de source de préoccupation pour la santé découlant d'expositions combinées d'enfants à des mélanges de plastifiants contenant des phtalates dans des jouets et des articles de garderies ou à des phtalates dans des lotions pour le corps à une concentration de 0,5 %. Toutefois, il convient de noter qu'à une concentration de 0,75 % de DEP dans des lotions pour le corps et au-delà, la marge d'exposition cumulative des risques d'effets liés à la fertilité chez des nourrissons de six mois était inférieure à 100 et constitue donc une préoccupation. Un aperçu des quatre évaluations des risques cumulatifs est présenté à l'annexe B.

### 2.1.2 L'EPA du Danemark

L'EPA du Danemark a entrepris une évaluation de quatre phtalates, soit le phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP), le phtalate de benzyle et de butyle (BBP), le phtalate de dibutyle (DBP), le phtalate de diisobutyle (DIBP), lesquels avaient déjà été classés individuellement parmi les substances toxiques pour la reproduction de catégorie 1B (effets nocifs sur la fonction sexuelle, la fertilité ou le développement). En outre, chaque substance a été signalée comme ayant une incidence sur les fonctions testiculaires, des effets nocifs connus sur la différenciation sexuelle et des effets antiandrogènes. L'EPA du Danemark a ensuite évalué les expositions combinées à chacun des quatre phtalates découlant d'articles destinés à être utilisés à l'intérieur et d'articles qui peuvent entrer en contact direct avec la peau ou les muqueuses (UE, 2008; EPA du Danemark, 2011; ECHA, 2012a).

L'évaluation des risques cumulatifs des phtalates menée par l'EPA du Danemark est fondée sur l'hypothèse selon laquelle les produits chimiques inclus dans l'évaluation

agissent par ajout de dose et que tous les produits chimiques dans le groupe chimique agissent sur le même site biologique (organe récepteur/cible) et par le même mécanisme d'action, et qu'ils diffèrent uniquement dans leur toxicité individuelle. Les différences en matière de puissance ont été ajustées pour calculer le niveau dérivé sans effet (DNEL) pour chacun des quatre phtalates. L'exposition a été caractérisée par la somme des estimations de l'exposition interne pour l'exposition naturelle à partir d'articles, de poussière, de l'air intérieur, et d'aliments pour trois groupes d'âge : deux ans, six à sept ans, et adultes. La partie de l'évaluation portant sur la toxicité était axée sur les effets antiandrogènes et sur la reproduction. Ces effets comprenaient une diminution de la distance anogénitale, la rétention mamelonnaire, et des effets sur le sperme et la testostérone. Les doses sans effet nocif observé (DSENO) et les doses minimales avec effet nocif observé (DMENO) ont été déterminées pour les effets antiandrogènes à partir d'études sur le développement et utilisées dans le calcul du niveau dérivé sans effet (DNEL) pour les doses externes et internes. Le DNEL interne a été calculé de sorte que les données sur l'exposition par différentes voies puissent être prises en compte.

Un rapport de caractérisation des risques (RCR), qui est semblable à l'approche impliquant un indice de danger et qui est décrit en détail dans la section 3, a été utilisé pour déterminer l'ampleur du risque découlant de l'exposition cumulative aux phtalates, exposée dans le document d'évaluation (ECHA, 2011). La plus faible valeur médiane a été utilisée pour calculer un scénario d'exposition plus faible, la valeur médiane la plus élevée a été choisie pour le scénario d'exposition moyenne, et le 95<sup>e</sup> centile a été choisi pour une estimation de l'exposition réaliste de la pire éventualité. Un RCR supérieur à 1 indique que le risque n'est pas suffisamment contrôlé.

Un RCR a également été déterminé à l'aide de données de biosurveillance établies pour les adultes et les enfants. Ces données de biosurveillance ont été collectées avant la promulgation de la législation sur les phtalates dans les matériaux en contact avec les aliments (2008), mais après une entente volontaire visant à éliminer progressivement les phtalates dans les tubes pour le lait (transport et tuyaux de traite) et les feuilles métalliques pour les aliments; ces données peuvent donc constituer une surestimation des expositions actuelles. Il convient également de noter que certaines de ces données ont été recueillies avant l'interdiction de l'Union européenne de certains phtalates dans les jouets et les articles de garderie de 2007, mais avant l'interdiction d'urgence de six phtalates dans les jouets et les articles de garderie pour les enfants de moins de trois ans (EPA du Danemark, 2011).

À la suite de l'évaluation des risques cumulatifs de l'EPA du Danemark pour le DEHP, le BBP, le DBP, et le DIBP, une proposition de restrictions des phtalates a été recommandée (EPA du Danemark, 2011). Plus précisément, l'EPA du Danemark a publié une proposition de restriction en août 2011 pour traiter les risques posés par les quatre phtalates. Par la suite, l'EPA du Danemark a mis en place une interdiction sur les articles destinés à être utilisés à l'intérieur dans des applications non scellées et des articles qui peuvent entrer en contact direct avec la peau ou les muqueuses, contenant un ou plusieurs des quatre phtalates à une concentration supérieure à 0,1 % en poids

de tout matériel plastifié. Une interdiction a également été placée sur tous les phtalates dans les jouets et les articles de garderie pour les enfants de 0 à 3 ans, à des concentrations supérieures à 0,05 % (EPA du Danemark, 2013).

### 2.1.3 Commission de la salubrité des produits de consommation des É-U

La loi sur l'amélioration de salubrité des produits de consommation (*Consumer Product Safety Improvement Act*, CPSIA) de 2008 exige que la Commission de la salubrité des produits de consommations (CPSC : Consumer Product Safety Commission) étudie les effets sur la santé des enfants des phtalates et de leurs produits de remplacement utilisés dans des jouets et des articles de garderie. Plus précisément, le rapport de la CPSC de 2010 a décrit l'exigence selon laquelle le CHAP doit mener un examen d'un vaste éventail de phtalates, soit 14 au total, utilisés dans des produits pour les enfants.

Le rapport à la US CPSC, préparé par le CHAP et publié en juillet 2014, décrit l'approche à l'égard de l'évaluation des risques cumulatifs de phtalates. Cinq substances, le DBP, le DIBP, le BBP, le DEHP et le DINP, ont été incluses aux fins d'évaluation à cause de leur effet nuisible sur la différenciation sexuelle masculine, ce qui est défini comme étant le syndrome des phtalates. En conformité avec la NAS (2008), le regroupement des substances n'était pas seulement basé sur leur structure, mais sur les résultats néfastes communs du spectre des effets nuisibles définis comme le syndrome des phtalates chez le rat.

La figure 2-4 est un aperçu de la relation entre les résultats du syndrome des phtalates chez le rat et de la perturbation de l'action androgène, et les résultats du syndrome de dysgénésie testiculaire chez les humains. Les résultats entre crochets sont limités à des constatations chez des animaux de laboratoire. DAG (distance anogénitale); insI3 (facteur 3 insulino-semblable); CL (Cellule de Leydig); ↑ (hausse); et ↓ (baisse).

Le CHAP a conclu que l'hypothèse de l'ajout de dose était appropriée d'après les données expérimentales probantes et que l'approche de l'indice de danger offrait une flexibilité pour des données variables; ainsi, cette approche a été utilisée pour estimer les risques cumulatifs (USCPSC, 2014).

L'indice de danger (ID) a été calculé à l'aide d'estimations de la dose quotidienne sur la base de données de biosurveillance pour les femmes enceintes et les nourrissons. Des valeurs estimatives du potentiel antiandrogène (PEEA) ont été déterminées pour chaque substance, par lesquelles un point de départ (PD) est sélectionné et un facteur d'incertitude (FI) est appliqué

Trois cas ont été considérés par le CHAP pour le calcul du quotient de danger et l'indice de danger subséquent à l'aide de diverses données pour la sélection du point de départ. Le cas n° 1 comprend des doses de référence publiées pour l'antiandrogénicité (points de départ basés sur la diminution de la synthèse de testostérone et la rétention mamelonnaire) à partir de données de Kortenkamp et Faust (2010) pour les valeurs estimatives du potentiel antiandrogène dans le quotient de danger. Le cas n° 2 est basé

sur les hypothèses de puissance relative parmi les phtalates. Les effets modulés par la testostérone (baisse de la production de testostérone) définis par Hannas *et al.* (2011a; 2011b) ont été utilisés pour calculer une valeur estimative du potentiel antiandrogène avec le DEHP sélectionné comme produit chimique indiciel, et le DIBP, le DBP et le BBP présumés comme étant de puissance équivalente. Un facteur d'incertitude de 100 (facteur de 10 pour chaque extrapolation interspécifique et variation interindividuelle) a été appliqué à chacune des substances. Le cas n° 3 est basé sur une analyse *de novo* du CHAP portant sur les phtalates individuels pour les paramètres de reproduction et de développement dans le syndrome des phtalates chez le rat (points de départ basés sur la distance anogénitale, la rétention mamelonnaire, des malformations de l'appareil reproducteur, et la baisse des spermatoocytes et des spermatides), avec un facteur d'incertitude de 100 appliqué à chaque substance (USCPSC, 2014).

Le résultat de l'évaluation du CHAP, utilisant les trois cas pour calculer l'indice de danger, démontre clairement que les femmes enceintes et les nourrissons sont exposés à des mélanges de phtalates. L'évaluation a estimé qu'environ 10 % des femmes enceintes aux États-Unis et environ 5 % des nourrissons affichent un indice de danger dépassant 1 dans les trois cas où les effets néfastes sur la santé sont préoccupants.

Différents articles centrés sur la santé et qui examinaient l'évaluation des risques cumulatifs causés par les phtalates ont aussi été publiés.

L'évaluation menée par Benson *et al.* (2009) comprenait six phtalates, soit le DBP, le DIBP, le BBP, le DEHP, le DPP, et le DINP, dans le cadre d'une évaluation des risques cumulatifs pour les populations des États-Unis et de l'Allemagne. L'ajout de dose a été supposé pour ces phtalates et la méthode de l'indice de danger ainsi que la puissance relative appliquée à la méthode de l'indice de danger ont été utilisées pour calculer les risques cumulatifs; dans ce cas-ci, le DEHP a été choisi comme produit chimique indiciel. La base de données pour chaque substance a été examinée pour les effets sur la reproduction *in utero*, et des doses sans effet nocif observé et des doses minimales avec effet nocif observé ont été déterminées; par la suite, des doses repères ont été calculées à l'aide du logiciel de la USEPA (version 1.4.1c), lorsque des données appropriées étaient disponibles (USEPA, 2008b). Un facteur d'incertitude propre à une substance a été appliqué au point de départ, et des doses de référence ont été établies et utilisées pour calculer le quotient de danger. L'évaluation de Benson *et al.* (2009) a conclu que des expositions médianes donnaient un indice de danger de 0,07 et 0,02 pour les populations des États-Unis et de l'Allemagne, respectivement. À partir de la valeur du 95<sup>e</sup> centile, on obtient un indice de danger de 0,04 pour la population américaine et à partir d'une valeur maximale (le 95<sup>e</sup> centile n'ayant pu être établi) un indice de danger de 0,8 pour la population allemande.

Kortenkamp et Faust (2010) ont mené une évaluation des risques cumulatifs sur 15 substances antiandrogènes, dont cinq phtalates (DBP, DIBP, BBP, DINP, DEHP), à l'aide d'une approche par indice de danger de niveau inférieur. Des points de départ pour l'antiandrogénicité, tirés de publications scientifiques évaluées par des pairs (DSENO, doses repères), ont été déterminés et des facteurs d'incertitude propres à des

substances ont été appliqués. Des estimations de l'absorption chez les humains (concentration médiane et au 95<sup>e</sup> centile) ont été établies à l'aide de données de biosurveillance évaluées par des pairs sur les populations européenne et américaine. L'indice de danger calculé pour les cinq phtalates était de 0,12 et 0,2 pour la concentration médiane et la concentration au 95<sup>e</sup> centile, respectivement.

Un article publié par une équipe taïwanaise de l'université nationale Cheng Kung, l'université Meiho et le ministère de la santé et du bien-être (Chang et al. 2014) rendait compte d'une évaluation des risques alimentaires découlant d'une exposition combinée à plusieurs phtalates, à la suite d'un grave incident d'exposition à des aliments contaminés par des plastifiants à Taïwan, qui avait entraîné le rappel de près de 900 produits auprès d'environ 40 000 détaillants taïwanais. Les sept phtalates étaient le BBP, le DEP, le DEHP, le DIBP, le DIDP, le DINP, et le DBP. On a déterminé que les phtalates avaient des effets additifs de dose (Hannas *et al.* 2011; Howdeshell *et al.* 2008), et on a calculé un indice de danger pour les effets antiandrogènes et hépatiques. Les absorptions de phtalates ont été calculées à l'aide de résultats d'une étude sur des plastifiants dans 1 200 échantillons d'aliments, y compris des aliments pour nourrissons (préparations, aliments de base et suppléments alimentaires), des boissons, du lait, des produits laitiers, de la graisse animale, des huiles végétales, et des suppléments pour la santé. L'estimation de la dose quotidienne moyenne (DQM) a été calculée pour les 50<sup>e</sup>, 95<sup>e</sup> et 99<sup>e</sup> centiles sur la base du sexe, de taux d'ingestion propres à l'âge de produits alimentaires, et des concentrations mesurées dans des études sur la santé et la nutrition menées à Taiwan de 2001 à 2002 et de 2005 à 2008. Les doses journalières existantes de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) et de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), et les doses de référence de l'Environmental Protection Agency des États-Unis ont été sélectionnées pour les effets antiandrogènes et hépatiques.

L'analyse a examiné la contribution relative de substances et de sources alimentaires spécifiques. Les résultats de l'indice de danger calculés pour les effets hépatiques indiquent qu'au 95<sup>e</sup> centile, l'indice de danger est inférieur à 1 pour tous les groupes d'âge de la population, et qu'au 99<sup>e</sup> centile, il dépasse 1 pour les enfants de 0 à 3 ans de sexe masculin et féminin et les enfants de 4 à 6 ans de sexe féminin. L'indice de danger pour les effets antiandrogènes au 95<sup>e</sup> centile dépassait 1 pour les enfants de 0 à 3 ans de sexe masculin et féminin et les enfants de 4 à 6 ans de sexe féminin; pour les enfants de 4 à 6 ans de sexe masculin, l'indice de danger était juste en dessous de 1, comparativement au 99<sup>e</sup> centile, où tous les groupes d'âge en dessous de 65 ans affichaient un indice de danger supérieur à 1. L'étude a conclu que la santé des Taïwanais plus jeunes pouvait être affectée par une exposition à des aliments contaminés par des phtalates.

### **3 Méthodes d'évaluation des risques cumulatifs à prendre en considération**

Comme le décrivent les approches par catégorie pour la santé et l'environnement (Santé Canada, 2015, annexe C), il existe des similitudes entre les modes d'action

toxicologique et écotoxicologique de plusieurs phtalates. Ainsi, pour caractériser les dangers, nous proposons de recourir à des évaluations des risques cumulatifs fondées sur l'ajout de dose (ou de concentration). Il existe plusieurs méthodes disponibles qui sont applicables pour l'évaluation des risques cumulatifs découlant d'expositions combinées à des produits chimiques agissant par ajout de dose. Considérant la souplesse des méthodes, la cohérence avec les pratiques actuelles d'évaluation des risques et l'accord avec les approches internationales d'évaluation des risques cumulatifs, nous estimons que la méthode de l'indice de danger, la méthode de la marge d'exposition et la méthode du facteur de puissance relative sont des méthodes potentielles.

### 3.1 Méthode de calcul de l'indice de danger

La méthode de l'indice de danger<sup>6</sup> est une somme des quotients de danger pour chaque substance chimique. Cette approche tient compte de plusieurs produits chimiques et de plusieurs sources, voie et modes d'exposition en utilisant l'ajout de dose. Le quotient de danger peut être calculé pour chaque produit chimique et chaque voie d'exposition. Plus précisément, le quotient de danger est le rapport de l'exposition à une valeur de référence (c.-à-d. la DSENO ou la DMENO divisée par un facteur d'incertitude), comme suit :

$$QD = \frac{\textit{Exposition}}{\textit{Valeur de référence}}$$

L'indice de danger peut alors être calculé pour le groupe d'évaluation en additionnant les quotients de danger de toutes les substances. Un indice de danger supérieur à 1 une préoccupation potentielle. L'indice de danger est calculé selon l'équation suivante, où  $N$  est le nombre de substances dans le groupe d'évaluation (Wilkinson, 2000; Kortenkamp, 2010) :

$$ID = \frac{\textit{Exposition1}}{\textit{Valeur de référence1}} + \frac{\textit{Exposition2}}{\textit{Valeur de référence2}} + \frac{\textit{Exposition3}}{\textit{Valeur de référence3}} \textit{ etc. , ou}$$

$$ID = \sum_{i=1}^n \frac{\textit{Exposition i}}{\textit{Valeur de référence i}}$$

La méthode de l'indice de danger peut être appliquée pour distinguer les voies sur lesquelles reposent une évaluation (indice de danger total pour les voies) ou les

---

<sup>6</sup> Indice de danger : somme des différents quotients de danger de chaque substance du groupe sous évaluation.

produits chimiques qui contribuent le plus au risque (indice de danger total pour les produits chimiques), tel qu'il est illustré dans la Figure 3-1 et la Figure 3-2.

### Illustration des deux méthodes pour calculer un indice de danger

Approche par substance chimique	Voie A Quotient de danger	Voie B Quotient de danger	Voie C Quotient de danger	Quotient de danger total pour les substances chimiques
Produit chimique A	=====	=====	=====	
Produit chimique B	=====	=====	=====	
Produit chimique C	=====	=====	=====	
Produit chimique D	=====	=====	=====	
Quotient de danger total pour les voies				<b>Indice de danger</b>

Figure 3-1 Indice de danger cumulatif par produit chimique (pour les voies) et somme pour tous les produits chimiques

Approche par voie	Voie A Quotient de danger	Voie B Quotient de danger	Voie C Quotient de danger	Quotient de danger total pour les substances chimiques
Produit chimique A				
Produit chimique B	↓	↓	↓	
Produit chimique C				
Produit chimique D				
Quotient de danger total pour les voies				<b>Indice de danger</b>

Figure 3-2 Indice de danger cumulatif par voie (somme des produits chimiques) et total pour l'ensemble des voies

Des considérations liées au type de données disponibles et aux paramètres qui sont proposés sont importantes, car elles auront une incidence sur le résultat de l'estimation en fonction de la pertinence des données utilisées et des facteurs d'incertitudes appliqués. L'interprétation des résultats exige également de prendre en compte les points forts et les limites de la base de données en vue de déterminer le besoin d'une amélioration. La méthode de l'indice de danger est une approche relativement simple et transparente et elle offre une certaine flexibilité, étant donné que les facteurs d'incertitudes peuvent être appliqués à chaque substance considérée dans l'évaluation des risques cumulatifs. Les résultats doivent être interprétés tout en veillant à ce que l'incertitude globale du groupe ne soit pas accentuée par l'application de facteurs d'incertitude à toutes les substances du groupe, notamment lorsqu'il y a de nombreuses substances prises en compte.

L'atelier de consultation des pairs de l'EPA des États-Unis sur l'évaluation des risques cumulatifs des phtalates a déterminé que la méthode de l'indice de danger peut constituer une approche précieuse dans le cadre d'une évaluation des effets cumulatifs des phtalates sur la santé humaine, en raison de sa flexibilité (USEPA, 2011b). Certains des points forts qui ont été définis pour la méthode de l'indice de danger comprennent sa simplicité relative ainsi que sa flexibilité de son application à différents types de substances chimiques (Kortenkamp et Faust, 2010). Les exigences sur le plan des données sont le calcul d'une dose de référence ou équivalente par la détermination de la DMENO et de la DSENO ou d'autres points de départ, puis l'application de facteurs d'incertitude propres à la substance. L'application de facteurs d'incertitude exige un jugement d'expert et une interprétation plus poussée des résultats (USEPA, 2011b). Le paramètre choisi pour le calcul de la valeur de référence pour chaque produit chimique dans le groupe n'a pas besoin d'être uniforme à l'échelle du groupe, permettant ainsi des données variables au sein du groupe d'évaluation. Il convient de noter que, lorsque la qualité des données le permet, le calcul de doses repères tient compte de certaines limites associées aux points de départ traditionnels. Les doses repères tiennent compte de la forme de la courbe dose-effet, dépendent moins des éléments de conception de l'étude comme le choix de la dose ou l'intervalle entre les doses, et peuvent être plus facilement comparées pour de multiples produits chimiques (USEPA, 2013).

La méthode de l'indice de danger peut être trop dépendante de données d'entrée utilisées pour calculer le quotient de danger, notamment à des niveaux inférieurs impliquant de nombreuses hypothèses, et elle ne tient pas compte des différences toxicocinétiques ou toxicodynamiques entre les substances chimiques. À la suite de l'atelier d'examen par des pairs mené par la USEPA (2011b), Exxon Mobil (2010) a observé que la méthode de l'indice de danger est trop prudente et sommaire. L'entreprise a également constaté que la méthode n'est pas définie et n'utilise pas de critères de transparence pour la mise en œuvre, qu'elle ne prend en compte que les paramètres touchés, et qu'elle suppose un ajout de dose même à de faibles doses pour lesquelles la courbe dose-effet n'est pas peut-être pas définie (Exxon Mobil, 2010). Néanmoins, la méthode de l'indice de danger a été définie comme un outil utile aux fins d'évaluation préalable; par exemple, un indice de danger supérieur à 1 peut donner lieu à des améliorations des données d'entrée plutôt que d'être interprété comme une indication d'effets néfastes (Dourson *et al.*, 2013).

En résumé, la méthode de l'indice de danger offre l'avantage d'être simple et flexible et permet d'indiquer la ou les substances du groupe d'évaluation ou les sources, voies ou modes qui contribuent principalement au risque global. La détermination des substances et des sources, voies ou modes qui dominent l'évaluation est bénéfique pour éclairer l'évaluation des risques. Outre les nombreux documents publiés qui utilisent la méthode de l'indice de danger (Kortenkamp et Faust, 2010; Benson, 2009; Chang *et al.*, 2014), il existe plusieurs exemples d'application de la méthode de l'indice de danger dans des évaluations des risques cumulatifs menées par plusieurs organisations, tel qu'il a été illustré précédemment.

## 3.2 Méthode de marge d'exposition

La méthode de la marge d'exposition cumulative est une approche relativement simple qui offre une certaine flexibilité dans l'application et qui peut être utilisée dans plusieurs niveaux d'évaluation, car les données le permettent. C'est également une méthode qui a été utilisée à l'échelle internationale par le ministère australien de la Santé (NiCNAS 2012) et qui utilise des approches actuellement employées par Santé Canada.

Toutefois, cette méthode n'inclut pas de facteurs d'incertitude pour chaque substance; ainsi, les limites de la base de données pour chaque substance ne sont pas quantifiées dans l'évaluation des risques cumulatifs. Par conséquent, on privilégie la méthode de l'indice de danger par rapport à la méthode de la marge d'exposition. Cependant, il est reconnu que les limites de la base de données sont prises en compte lorsque l'on évalue le caractère adéquat de la marge d'exposition. Les points forts et les limites de l'approche sont davantage mis en évidence au Tableau 3-1.

## 3.3 Méthode du facteur de puissance relative

Les facteurs de puissance relative<sup>7</sup> sont généralement calculés pour des effets semblables afin de déterminer la puissance relative entre les produits chimiques par l'entremise d'une mesure commune, et cette méthode suppose que les substances agissent par un mode d'action commun, entraînant ainsi un effet commun (USEPA, 2002; USEPA, 2011b). Une estimation du risque est établie en supposant l'ajout de dose à l'aide de l'approche du facteur de puissance relative. Afin de calculer un facteur de puissance, un produit chimique indiciel est choisi dans le groupe d'évaluation, et des doses d'autres produits chimiques sont ajustées aux doses équivalentes du produit chimique indiciel à l'aide de facteurs de puissance relative pour les substances chimiques du groupe d'évaluation. Cette méthode exige des données suffisantes pour définir une mesure commune de l'effet afin d'établir la puissance relative des substances chimiques du groupe d'évaluation en plus de la sélection d'un produit chimique indiciel pour le groupe. Les facteurs à considérer dans le choix d'un produit chimique indiciel comprennent :

- la pertinence des bases de données toxicologiques pour le produit chimique indiciel;
- les similarités entre le produit chimique indiciel et d'autres produits chimiques, qui sont prises en compte dans le groupe chimique;
- la mesure dans laquelle le produit chimique indiciel est représentatif des substances chimiques du groupe.

---

<sup>7</sup> Facteur de puissance relative : méthode de sommation des doses de chaque composante du groupe d'évaluation après pondération des doses par leur facteur de puissance relative établi par rapport à la puissance d'un produit chimique indiciel.

Le facteur de puissance relative ou le facteur d'échelle peuvent être calculés à l'aide du rapport entre un point de départ du produit chimique indiciel choisi et le point de départ du produit chimique individuel. Par exemple, le rapport entre la dose efficace (DE<sub>10</sub>) entraînant une hausse de 10 % des effets néfastes du composé et la DE<sub>10</sub> du produit chimique indiciel peut être utilisé, tel qu'il est illustré dans l'équation liée au facteur de puissance relative ci-après.

$$FPR = \frac{DEX\ indice}{DEXi}$$

La difficulté de l'application de l'approche du facteur de puissance relative sur la base de l'état actuel des connaissances scientifiques réside dans la puissance variable des effets liés au syndrome des phtalates chez le rat pour le groupe de ces substances. En raison du fait que la puissance des multiples phtalates diffère en fonction des divers effets, les facteurs de puissance relative varieront selon le paramètre choisi; par conséquent, un examen minutieux des paramètres représentatifs est requis. En l'absence d'un effet commun comparable parmi les phtalates du groupe chimique, l'approche du facteur de puissance relative ne peut être recommandée pour le moment. Toutefois, si les données sont disponibles pour une mesure commune de l'effet à l'échelle du groupe d'évaluation, on peut envisager d'utiliser la méthode du facteur de puissance relative.

Toutes les méthodes abordées précédemment sont fondées sur l'hypothèse de base d'un comportement additif de dose du mélange. Chaque méthode présente des points forts et des limites, tel qu'il est décrit dans le Tableau 3-1. Chaque approche s'appuie sur les données disponibles pour déterminer le niveau d'évaluation réalisable. Par conséquent, on conclut que, sur la base des renseignements disponibles à l'heure actuelle, la méthode de l'indice de danger est la plus appropriée pour l'évaluation des risques cumulatifs des phtalates en raison de sa simplicité relative et de sa flexibilité permettant l'application d'un facteur d'incertitude à chaque composant du groupe d'évaluation. À l'avenir, l'application de l'approche du facteur de puissance relative pourra être envisagée si d'autres données deviennent disponibles.

De plus amples renseignements sur l'utilisation de la méthode de l'indice de danger sont fournis dans les sections suivantes, qui décrivent les approches proposées pour l'évaluation des risques cumulatifs des phtalates sur la santé humaine et l'environnement.

**Tableau 3-1 Résumé des méthodes d'ajout de dose disponibles pour l'évaluation des risques cumulatifs et de leurs points forts et limites respectives**

Approche	Points forts	Limites
<b>Indice de danger</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• simple et flexible;</li> <li>• ne nécessite pas de sélection du même paramètre ou point de départ pour chaque produit chimique du groupe d'évaluation;</li> <li>• tient compte des différentes données sur les substances du groupe d'évaluation;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• peut être trop prudent;</li> <li>• les différences toxicocinétiques et toxicodynamiques ne sont pas prises en</li> </ul>

<b>Approche</b>	<b>Points forts</b>	<b>Limites</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• différents facteurs d'incertitude peuvent être appliqués à chaque produit chimique du groupe, le cas échéant;</li> <li>• permet l'identification de la contribution en pourcentage de chaque substance, ce qui permet de cerner les produits chimiques cibles pour la gestion des risques;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• compte.</li> </ul>
<b>Marge d'exposition</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• simple et flexible;</li> <li>• peut être utilisée dans plusieurs niveaux d'évaluation;</li> <li>• semblable aux méthodes d'évaluation préalable au sens de la LCPE (1999)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dépend fortement de la qualité des données disponibles sur les dangers;</li> <li>• il n'est pas possible d'appliquer différents facteurs d'incertitude à différentes substances du groupe d'évaluation;</li> </ul>
<b>Facteur de puissance relative</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tient compte de la puissance des substances du groupe d'évaluation;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• plus complexe;</li> <li>• dépend davantage sur des exigences en matière de données sur les dangers;</li> <li>• la sélection du produit chimique indiciel exige une base de données toxicologiques adéquate;</li> <li>• requiert des données disponibles sur les dangers pour définir un effet commun pour tous les composants du groupe de substances;</li> <li>• suppose des courbes dose-effet de même forme.</li> </ul>

#### **4 Approche proposée pour la prise en compte des effets cumulatifs des phtalates dans une évaluation des risques pour la santé humaine**

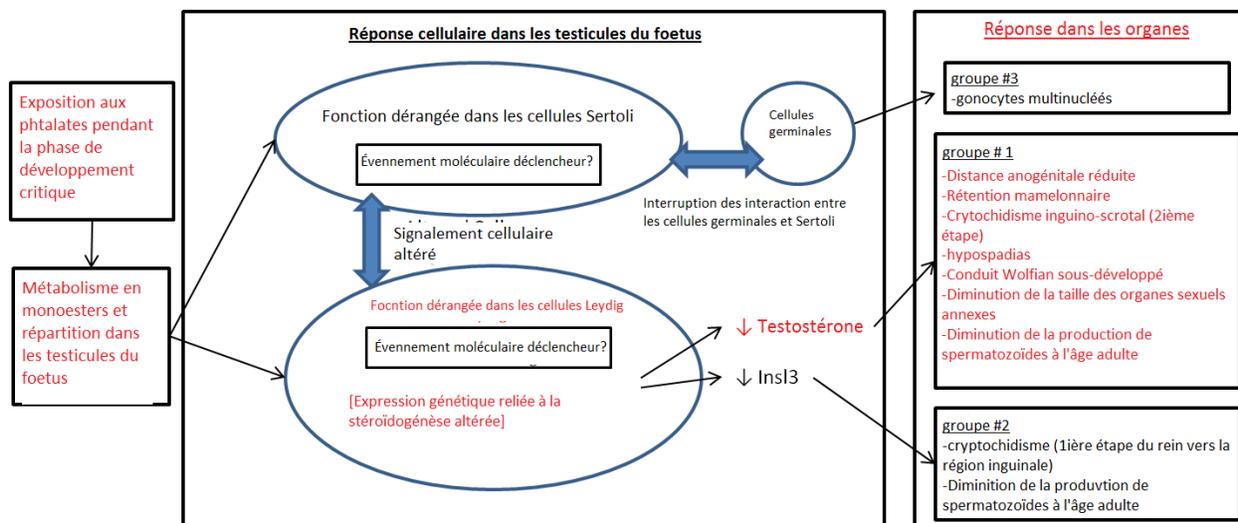
La section suivante décrit les divers facteurs à considérer pour l'évaluation des risques cumulatifs des phtalates sur la santé humaine dans le cadre du Plan de gestion des

produits chimiques. Nous décrivons des considérations aux fins d'inclusion dans l'évaluation des risques cumulatifs du point de vue des dangers, nous procéderons à l'identification des substances qui présentent des effets nocifs communs liés au syndrome des phtalates chez le rat et qui agissent par un mode d'action commun, et nous résumerons l'approche par catégorie. En outre, nous exposerons les considérations relatives à l'inclusion dans l'évaluation des risques cumulés du point de vue de l'exposition, notamment en définissant les filtres d'exposition afin d'illustrer les substances qui sont incluses dans l'évaluation des risques cumulatifs. Enfin, nous présenterons les méthodes, le cadre d'orientation et les considérations liées à l'exposition et au danger pour l'évaluation des risques cumulatifs.

## **4.1 Considérations sur le choix des phtalates qui seront inclus dans une évaluation des risques cumulatifs pour la santé humaine**

### **4.1.1 Mode d'action**

Comme nous le décrivions plus haut dans la partie sur l'évaluation des phtalates par l'académie nationale des sciences des États-Unis (NAS) et le CHAP, on a démontré que l'exposition à ces substances aux phtalates perturbait le développement *in utero* médié par les androgènes de l'appareil reproducteur masculin avec des voies biologiques entraînant des effets communs caractérisés par le spectre des effets du syndrome des phtalates chez le rat (NAS, 2008; USCPSC, 2014). Bien que le mode d'action complet de la toxicité des phtalates n'ait pas été établi, des événements clés ont été proposés. Une description plus détaillée du mode d'action se trouve à la Figure 4-1 ci-dessous ainsi que dans le document correspondant sur l'approche par catégorie proposée (Santé Canada, 2015). Même si le mode d'action proposé n'a pas été entièrement établi, l'événement clé du métabolisme des phtalates en monoester et leur transport vers les testicules fœtaux, entraînant des réactions cellulaires dans les cellules de Sertoli ou les cellules de Leydig, ont été confirmés. À la suite des réactions cellulaires des cellules de Sertoli ou de Leydig, des effets nocifs communs ont été observés sur le développement de rats mâles, caractérisés par les effets du syndrome des phtalates chez le rat.



**Figure 4-1 Représentation de cibles cellulaires du « syndrome des phtalates chez le rat » et changements associés dans l'expression génétique, et réponses ultérieures des hormones et des organes**

Les importants événements mécanistes soulignés en rouge forment la base de l'analyse RSA (avec des considérations de NAS, 2008, de Sharpe, 2001, de Martino-Andrade et Chahoud, 2010, et Foster, 2005)

Les effets ou les résultats néfastes communs observés dans le syndrome des phtalates chez le rat peuvent être utilisés comme base pour la sélection des effets aux fins d'inclusion dans l'évaluation des risques cumulatifs, car ils englobent les effets de l'insuffisance androgénique ainsi que des effets supplémentaires sur les cellules germinales fœtales, qui eux-mêmes englobent des effets liés au syndrome de dysgénésie testiculaire chez les humains. Cela concorde avec les recommandations de la NAS, selon lesquelles le comité a déterminé qu'une évaluation des risques cumulatifs devrait être axée sur les résultats néfastes sur la santé, contrairement aux voies qui causent des effets néfastes sur la santé. Il est entendu qu'il peut y avoir de multiples voies susceptibles d'entraîner un effet et que la limitation de la portée à une voie spécifique peut être trop restrictive (NAS, 2008). Cela se reflète également dans l'évaluation des risques cumulatifs des phtalates réalisée par le CHAP, qui définit la toxicité pour la reproduction et le développement chez les mâles par l'entremise d'un mode d'action antiandrogène comme un effet critique, tel qu'il est décrit pour le syndrome des phtalates chez le rat (USCPSC, 2014).

La portée de l'évaluation des risques cumulatifs des phtalates peut mettre l'accent sur l'étape du cycle de vie *in utero* chez le rat et les effets liés au syndrome des phtalates chez le rat qui résultent de perturbations des phases du développement induites par des androgènes. Cette approche assure une protection contre les effets chez les adolescents et les adultes mâles pour lesquels des expositions à des doses plus élevées ont des effets nocifs sur les testicules, puisque les rongeurs sont très sensibles aux effets androgènes *in utero* (USCPSC, 2014).

#### 4.1.2 Groupe de substances – Définition des catégories

Certains phtalates d'intérêt sont considérés comme présentant des « lacunes en matière de données », car il n'y a pas d'études disponibles pour évaluer les effets sur le développement de l'appareil reproducteur de mâles au cours de cette phase critique. Afin de faciliter le traitement de ces lacunes dans les données, une analyse de la relation structure-activité (RSA), portant sur les 28 phtalates d'intérêt et utilisant des études disponibles, a été mise au point et a servi de base pour proposer des sous-groupes de phtalates associés aux effets sur l'appareil reproducteur de rats mâles (Santé Canada, 2015). Les sous-groupes ainsi que d'autres facteurs pris en considération ont ensuite été utilisés pour faciliter l'application de la technique de lecture croisée relativement aux effets sur l'appareil reproducteur de mâles pour les phtalates n'offrant pas assez d'études pertinentes liées aux effets sur la santé. Les sous-groupes de phtalates ont été établis à l'aide d'une analyse des tendances RSA pour les trois éléments de preuve liés aux effets sur la santé et des événements clés du mode d'action proposé pour le syndrome des phtalates chez le rat. Les voici :

- a) de données liées à l'expression génétique, soit des études *in vivo* analysant le risque de modifications de l'expression génétique (ARN messenger) liées à la stéroïdogénèse dans des testicules fœtaux;
- b) des études *in vivo* sur les modifications dans la production testiculaire de testostérone de testicules fœtaux de rats;
- c) des études de toxicité mesurant la diminution de la distance anogénitale comme un indicateur de l'insuffisance androgénique au cours de la phase critique de développement (du 15<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de gestation) chez des progénitures de rat mâles.

Les substances ont été regroupées en trois sous-groupes, sur la base de la longueur du squelette carboné pouvant être courte (deux atomes de carbone ou moins), moyenne (trois à sept atomes de carbone) ou longue (huit atomes de carbone ou plus), et des sous-groupes proposés pour les phtalates d'intérêt, tel qu'il est présenté dans la section 1, Tableau 1-1, Abréviations : LIS, Liste intérieure des substances Tableau 1-2 et Tableau 1-3. Tous les détails sur la formation des sous-groupes et l'analyse des tendances à l'aide des trois éléments probants se trouvent dans le document sur l'approche par catégorie proposée pour les phtalates (Santé Canada, 2015). À la suite de l'analyse des données à l'aide des trois éléments probants, il fut établi que les substances des sous-groupes 1 et 3 n'affichaient pas de preuve d'insuffisance androgénique. Les substances du sous-groupe 2, présentant une longueur de squelette carboné de trois à sept atomes de carbone, montrent une insuffisance androgénique, avec les phtalates les plus puissants ayant une longueur de squelette carboné de quatre à six atomes de carbone. Par conséquent, l'évaluation des risques cumulatifs sera éventuellement axée sur les substances qui ont été définies comme membres du sous-groupe 2, comme décrit au tableau 1-2.

### 4.1.3 Points à considérer pour traiter les lacunes dans les données

Les renseignements actuellement disponibles sur les phtalates varient de données de bonne à faible qualité, et des méthodes utilisées pour combler les lacunes dans les données ont été mises au point et seront appliquées à l'aide de l'approche par catégorie chimique, tel qu'il est décrit dans l'ébauche de l'approche visant l'utilisation de catégories chimiques et de données déduites à partir d'analogues pour traiter les lacunes dans les données pour les effets sur l'appareil reproducteur des mâles (Santé Canada, 2015). Comme il est indiqué ci-dessus, des catégories ou des sous-groupes distincts ont été définis avec l'évaluation des risques cumulatifs étant axée sur les substances du sous-groupe 2, soit les esters phtaliques à chaîne moyenne qui montrent des signes d'insuffisance androgénique. Dans l'approche par catégorie, on ne doit pas forcément tester toutes les substances chimiques pour chaque paramètre. Au lieu de cela, l'ensemble de données pour cette catégorie peut s'avérer approprié pour appuyer une évaluation du danger. L'objectif est d'utiliser l'ensemble de données entier pour estimer le risque lié aux substances chimiques qui n'ont pas été mises à l'essai dans le groupe des phtalates (OCDE, 2014). Les avantages de l'approche incluent la détermination du potentiel de danger sur la base de l'évaluation de la catégorie dans son ensemble, plutôt que sur la base de données obtenues pour une substance chimique quelconque. Cette approche est particulièrement utile (a) lorsque les composants de la catégorie présentent des données insuffisantes pour un ou plusieurs paramètres ou (b) lorsque les composants de la catégorie présentent des problèmes quant au caractère adéquat des données (c.-à-d. des études de faible qualité).

Santé Canada propose d'aborder la caractérisation du danger des phtalates en utilisant des données quantitatives déduites à partir d'analogues pour les paramètres de développement notamment liés à l'insuffisance androgénique, à l'aide de l'analogue le plus proche du phtalate en question dans un sous-groupe (Santé Canada, 2015). Cette approche permettra de tenir compte des substances aux fins d'inclusion dans l'évaluation des risques cumulatifs en cas de manque de données empiriques.

### 4.1.4 Filtre de danger

Les substances pour lesquelles des effets du syndrome des phtalates chez le rat ont été observés seront identifiées par l'évaluation du profil toxicologique pour les rats, et ce, pour les 28 phtalates d'intérêt. Les substances trouvées ayant des répercussions néfastes communes à la suite de modifications seront ensuite soumises à un filtre d'exposition aux fins d'inclusion dans l'évaluation des risques cumulatifs. Nous proposons d'utiliser la technique de lecture croisée, décrite plus haut pour combler les lacunes lorsque des données ne sont pas disponibles pour une substance ou une autre (Santé Canada, 2015).

### 4.1.5 Filtre d'exposition

En plus de déterminer les considérations relatives au danger pour l'inclusion, un processus similaire pour les considérations liées à l'exposition sera également appliqué

pour déterminer si une substance devrait être incluse dans l'évaluation des risques cumulatifs, comme l'expose le tableau 4-1. Trois principaux aspects d'exposition seront pris en compte pour chaque sous-population d'intérêt, pour lesquelles au moins deux des trois aspects considérés doivent être respectés aux fins d'inclusion sur la base des renseignements disponibles à ce moment-là. Tout d'abord, aux fins d'inclusion d'une substance dans l'évaluation des risques cumulatifs, on doit disposer de preuves de sa présence sur le marché canadien ou on doit pouvoir raisonnablement présumer qu'elle est commercialisée au Canada. Cela sera déterminé à l'aide de données sur la fabrication ou l'importation de la substance tirées d'enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999). Des données de détection de la substance découlant de données de biosurveillance (p. ex., urine) ou de relevés de surveillance des milieux naturels ou des aliments dans le cadre de cadre d'études canadiennes ou étrangères, peuvent également être utilisées comme indicateurs de la présence ou de la présence raisonnablement présumée de la substance sur le marché canadien.

Le deuxième filtre d'exposition aux fins d'inclusion dans l'évaluation des risques cumulatifs vise les phtalates pour lesquels on soupçonne une cooccurrence ou une coexposition. Ce sont les phtalates dont la présence dans de nombreux supports (produits de consommation, de soins personnels et de santé, poussière, nourriture, etc.) ou les échantillons mesurés par la biosurveillance peut entraîner des expositions combinées ou des coexpositions. La détection fréquente de phtalates par les enquêtes sur produits de consommation et leur présence dans une proportion importante des produits de consommation commercialisés sont des indices supplémentaires de la coexposition à ces substances.

Le troisième filtre d'exposition est celui de la pertinence de la durée de l'exposition. Les expositions à la substance doivent survenir par l'entremise d'une voie d'exposition, et ce, pour une durée d'exposition définie.

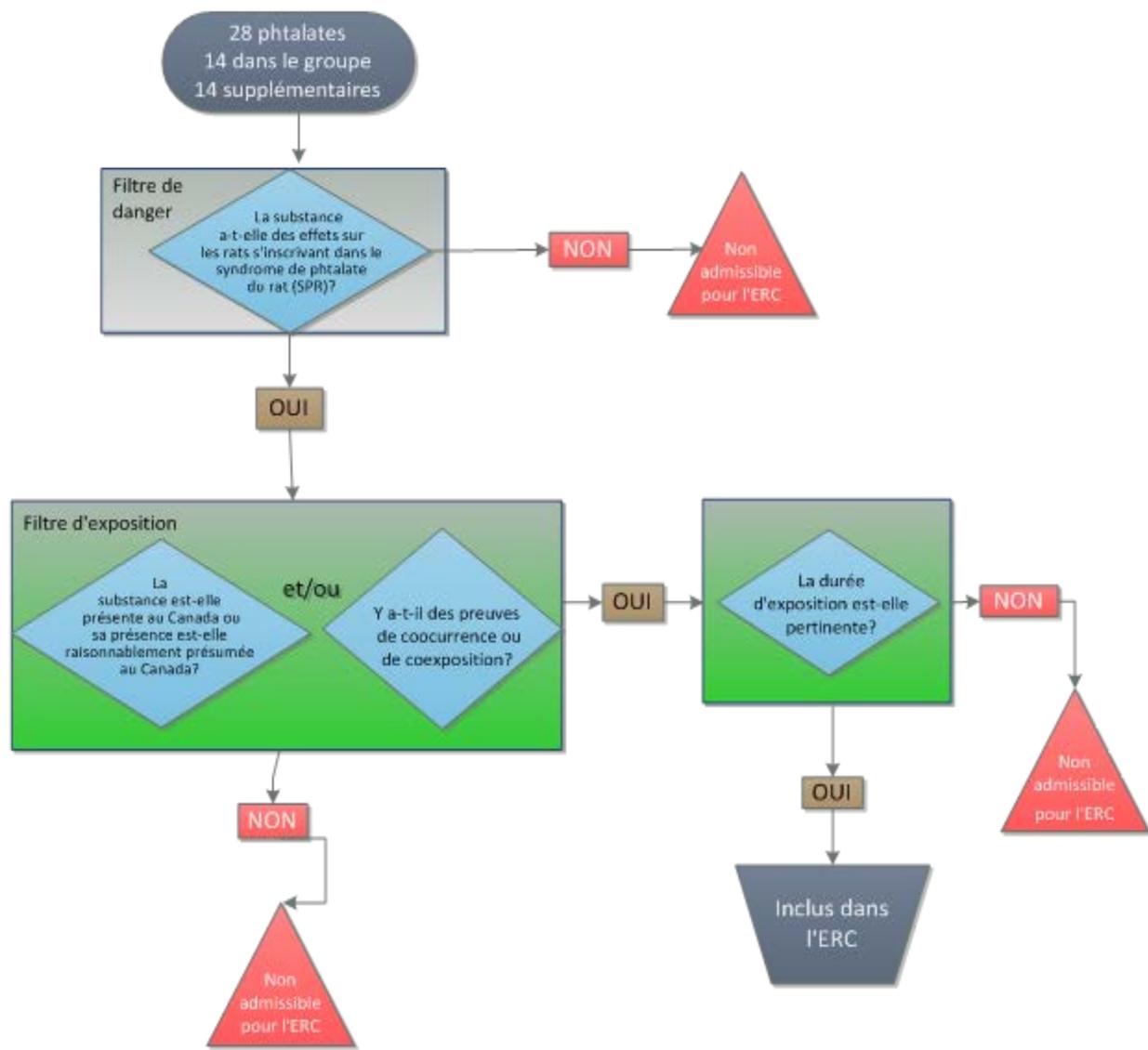
**Tableau 4-1 Filtres d'exposition et considérations pour l'inclusion dans l'évaluation des risques cumulatifs des phtalates**

Filtre d'exposition	Preuves/considération
Preuve de présence au Canada ou substances dont on peut raisonnablement présumer qu'elles sont commercialisées au Canada	Fabrication ou importation au Canada : renseignements tirés d'enquêtes menées en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999)  Détection dans des données de biosurveillance (p. ex., urine) ou des enquêtes de surveillance de milieux naturels ou d'aliments  Caractérisation de l'utilisation
Preuves de cooccurrence/coexposition	Détection à haute fréquence dans plusieurs enquêtes sur les produits de consommation Présence dans une part de marché importante de produits de consommation Données de biosurveillance canadiennes (c.-à-d. l'urine) Données canadiennes sur les milieux naturels Données canadiennes sur la surveillance des aliments Relevés étrangers de surveillance des milieux naturels ou des aliments
Pertinence de l'exposition	Pertinence de la durée de l'exposition Pertinence de la population exposée

Enfin, toutes les considérations sur l'exposition mentionnées plus haut seront évaluées de façon globale, y compris l'exposition totale de la substance en question, aux fins d'inclusion dans l'évaluation des risques cumulatifs. Par exemple, le volume de production élevé d'une substance, sa présence dans des produits de consommation, des milieux naturels et des aliments, et sa détection dans des échantillons biologiques justifient fortement son inclusion dans l'évaluation des risques cumulatifs. Même si certaines substances peuvent ne pas répondre à tous les considérations sur l'exposition, elles peuvent être incluses dans l'évaluation des risques cumulatifs s'il existe suffisamment de preuves du potentiel d'exposition.

## 4.2 Approche proposée l'évaluation des risques cumulatifs pour la santé humaine

Le processus visant à établir quels phtalates seront inclus dans l'évaluation des risques cumulatifs tiendra compte de l'application des filtres de dangers et d'exposition. La figure 4-1 montre un arbre de décision décrivant le processus de proposition d'inclusion d'une substance dans l'évaluation des risques cumulatifs des phtalates.



**Figure 4-2** Arbre de décision pour l'application des filtres de danger et d'exposition en vue de déterminer les substances qui seront incluses dans l'évaluation des risques cumulatifs des phtalates

Une fois que l'on a déterminé que les substances répondent aux considérations sur l'inclusion dans l'évaluation des risques cumulatifs, plusieurs facteurs doivent être pris en compte relativement aux méthodes à appliquer dans l'évaluation. Dans une approche basée sur des composants, on suppose que les effets des substances du groupe d'évaluation sont fondés sur les composants individuels; par conséquent, il est nécessaire de déterminer les effets nuisibles communs des composants lors de l'utilisation de cette approche. Les phtalates seront évalués à l'aide de l'approche basée sur des composants, dans le cadre de laquelle chaque phtalate sera considéré comme un composant individuel du mélange de phtalates dans le groupe de substances pour lequel des expositions cumulatives peuvent se produire.

Les initiatives d'évaluation des risques cumulatifs de Santé Canada analyseront le Cadre d'évaluation des risques des expositions combinées à plusieurs produits chimiques de l'OMS et du PISCC (Meek *et al.*, 2011); l'évaluation des risques cumulatifs commencera notamment avec des hypothèses simples liées au danger et à l'exposition dans une évaluation de niveau inférieur puis tendra vers une évaluation plus approfondie de niveau supérieur en fonction des besoins et des données disponibles. Les facteurs à considérer pour l'application du Cadre de l'OMS et du PISCC sont résumées dans la Figure 2-1. Les considérations liées à chacune des évaluations du danger et de l'exposition sont décrites en plus des options disponibles pour la caractérisation des risques à chaque niveau d'évaluation. Il est reconnu que les renseignements disponibles sur les dangers et l'exposition peuvent ne pas coïncider avec le même niveau d'évaluation. Ainsi, il est possible que les renseignements disponibles pour l'évaluation des dangers ne permettent qu'une évaluation de niveau inférieur, tandis que les renseignements sur l'évaluation de l'exposition permettent une évaluation de niveau supérieur.

Les évaluations de niveau inférieur seront axées sur l'utilisation de l'approche de l'indice de danger pour la caractérisation des risques cumulatifs, en tenant compte de l'ensemble des points forts et des limites de l'approche, tel qu'il est décrit dans le Tableau 9-1. L'amélioration en vue d'atteindre un niveau supérieur et l'exploration de l'approche du facteur de puissance relative seront envisagées si des données appropriées sont disponibles.

## **4.3 Considérations liées à la caractérisation du danger**

### **4.3.1 Sélection des paramètres**

En ce qui a trait à la sélection d'un effet nuisible commun lié au mode d'action, la NAS (2008) a défini les effets qui devraient constituer la base d'une évaluation des risques cumulatifs. La commission d'examen par des pairs de la NAS (2008) et de la USEPA (2011b) ont mis en évidence les deux options suivantes :

1. Utiliser le syndrome des phtalates chez le rat dans son ensemble, à l'aide duquel tous les effets liés au syndrome seraient considérés comme modifiant l'action de l'androgène. Cela exigerait ensuite le regroupement des divers effets, qui ont différents niveaux de toxicité sur la base des plages de doses variables utilisées pour les substances du groupe. Les difficultés à combler les lacunes dans les données pour divers effets peuvent entraîner une hausse du niveau d'incertitude à l'égard des données déduites à partir d'analogues ainsi que la comparaison des effets de puissance variable parmi les substances du groupe. Des difficultés se manifestent lorsque tous les effets ne sont pas mesurés dans la même plage de doses.
2. Se concentrer sur un paramètre représentatif du syndrome des phtalates chez le rat et baser l'évaluation des risques cumulatifs sur un seul résultat commun; par exemple, la diminution de la distance anogénitale, la baisse du taux de testostérone foétale ou l'utilisation de données sur l'expression génétique

impliquée dans le mode d'action donnant lieu au paramètre préoccupant. Cela permettrait comparaison commune des effets entre tous les composants du groupe de substances. Lorsque des renseignements propres à une substance ne sont pas disponibles, les lacunes dans les données seront comblées pour un paramètre représentatif à l'aide de techniques de lecture croisée décrites dans la section précédente.

L'évaluation réalisée par le CHAP (USCPSC, 2014) a utilisé ces deux approches. Les cas 1 et 3 ont utilisé des points de départ sélectionnés à partir d'effets liés au syndrome des phtalates chez le rat. Dans le cas 2, le DEHP a été choisi comme produit chimique indiciel avec un point de départ calculé à partir d'une analyse de plusieurs études analysant les effets liés au syndrome des phtalates chez le rat. Un facteur de puissance relative a ensuite été déterminé pour les autres composants du groupe relativement au produit chimique indiciel (DEHP), sur la base d'un essai sur la production testiculaire de testostérone *ex vivo*, tel qu'il est décrit dans Hannas *et al.* (2011a,b). Le tableau 4-2 est un aperçu des renseignements disponibles sur les effets observés pour les esters phtaliques à chaîne moyenne de sous-groupe 2, qui s'inscrivent dans le syndrome des phtalates chez le rat, et il décrit les phtalates dont on propose l'utilisation pour la technique de lecture croisée en l'absence de renseignements. Santé Canada examine actuellement les données disponibles afin de déterminer l'approche ou la combinaison d'approches la plus appropriée.

**Tableau 4-2 Effets des esters phtaliques à chaîne moyenne de sous-groupe 2 sur des rats atteints du syndrome des phtalates chez le rat**

Phtalate	Niveaux de testostérone <sup>a</sup> (T, S)	Paramètres de féminisation <sup>a</sup>	Malformations de l'appareil reproducteur ou fertilité <sup>c</sup>	Trouse et section sur l'état des connaissances scientifiques
DPrP 131-16-8	NM	DAG	CRY	Saillenfait <i>et al.</i> (2011)
DIBP 84-69-5	T	DAG RM PPS	CRY HYP PT FER	Ébauche de rapport sur l'état des connaissances scientifiques pour les esters phtaliques à chaîne moyenne Environnement Canada, Santé Canada, 2015a; section 9.2.2
CHIBP 5334-09-8	T  À l'aide du DIBP comme analogue	DAG RM PPS  À l'aide du DIBP et du DCHP comme analogues	PT FER CRY HYP  À l'aide du DIBP et du DCHP comme analogues	Ébauche de rapport sur l'état des connaissances scientifiques pour les esters phtaliques à chaîne moyenne Environnement Canada, Santé Canada, 2015a; sections 9.2.2 et 9.2.3.

<b>Phtalate</b>	<b>Niveaux de testostérone<sup>a</sup> (T, S)</b>	<b>Paramètres de féminisation<sup>a</sup></b>	<b>Malformations de l'appareil reproducteur ou fertilité<sup>c</sup></b>	<b>Trousse et section sur l'état des connaissances scientifiques</b>
BCHP 84-64-0	T  À l'aide du DBP et du DCHP comme analogues	DAG RM PPS  À l'aide du DBP et du DCHP comme analogues	CRY PT FER  À l'aide du DBP et du DCHP comme analogues	Ébauche de rapport sur l'état des connaissances scientifiques pour les esters phtaliques à chaîne moyenne Environnement Canada, Santé Canada, 2015a; section 9.2.3, et voir le DBP ci-dessous
DBP 85-68-7	T S	DAG RM PPS	CRY PT FER	Wine <i>et al.</i> (1997); Mylchreest <i>et al.</i> (1999, 2000); Barlow <i>et al.</i> (2004); Lee <i>et al.</i> (2004); Lehmann <i>et al.</i> (2004); Zhang <i>et al.</i> (2004); Jiang <i>et al.</i> (2007). Mahood <i>et al.</i> (2007); Howdeshell <i>et al.</i> (2008); Hutchison <i>et al.</i> (2008a,b); Boekelheide <i>et al.</i> (2009); Clewell <i>et al.</i> (2009); Wakui <i>et al.</i> (2013)
BBP 85-68-7	T	DAG RM PPS	CRY HYP PT FER	Ébauche de rapport sur l'état des connaissances scientifiques pour les esters phtaliques à chaîne moyenne Environnement Canada, Santé Canada, 2015a; section 9.2.8
DCHP 84-61-7  DMCHP (données déduites à partir d'analogues) 27987-25-3	T	DAG RM PPS	HYP PT FER	Ébauche de rapport sur l'état des connaissances scientifiques pour les esters phtaliques à chaîne moyenne Environnement Canada, Santé Canada, 2015a; sections 9.2.3 et 9.2.4.
DIHepP 71888-89-6	AE	DAG RM PPS	CRY HYP TP FER	Ébauche de rapport sur l'état des connaissances scientifiques pour les esters phtaliques à chaîne moyenne Environnement Canada, Santé Canada, 2015a; section 9.2.9

<b>Phtalate</b>	<b>Niveaux de testostérone<sup>a</sup> (T, S)</b>	<b>Paramètres de féminisation<sup>a</sup></b>	<b>Malformations de l'appareil reproducteur ou fertilité<sup>c</sup></b>	<b>Trouse et section sur l'état des connaissances scientifiques</b>
DIOP 27554-26-3	T	RM	CRY HYP PT FER	Saillenfait <i>et al.</i> (2013)
BIOP 27215-22-1	AE  À l'aide du DIOP, du DiHepP et du MBzP comme analogues	DAG RM PPS  À l'aide du DIOP, du DiHepP et du MBzP comme analogues	PT FER  À l'aide du DIOP, du DiHepP et du MBzP comme analogues	Ébauche de rapport sur l'état des connaissances scientifiques pour les esters phtaliques à chaîne moyenne Environnement Canada, Santé Canada, 2015a; sections 9.2.2 et 9.2.3.
DEHP 117-81-7	T	DAG RM PPS	CRY HYP PT FER	Grey <i>et al.</i> (2000); Parks <i>et al.</i> (2000); Akingbemi <i>et al.</i> (2001); Moore <i>et al.</i> (2001); Wolfe et Layton (2003); Borch <i>et al.</i> (2004); Wilson <i>et al.</i> (2004); Liu <i>et al.</i> (2005); Shirota <i>et al.</i> (2005); Andrade <i>et al.</i> (2006); Culty <i>et al.</i> (2008); Grey <i>et al.</i> (2009); Lin <i>et al.</i> (2009); Vo <i>et al.</i> (2009); Christiansen <i>et al.</i> (2010); Hannas <i>et al.</i> (2011c); Li <i>et al.</i> (2013); Saillenfait <i>et al.</i> (2013)
DnHP 84-75-3	T	DAG RM PPS	CRY HYP PT FER	Saillenfait <i>et al.</i> (2009a,b; 2013); Hannas <i>et al.</i> (2012)
Mélange de substances UVCB <sub>c7-9</sub> 111381-89-6	T S  À l'aide du DINP comme analogue	DAG RM  À l'aide du DINP comme analogue	T PT T FER  À l'aide du DINP comme analogue	Ébauche de rapport sur l'état des connaissances scientifiques pour le DINP Environnement Canada, Santé Canada, 2015b; section 9.2.2
B79P 68515-40-2	T S  À l'aide du MBzP et du DINP comme analogues	DAG  À l'aide du MBzP et du DINP comme analogues	CRY  À l'aide du MBzP et du DINP comme analogues	Ébauche de rapport sur l'état des connaissances scientifiques pour les esters phtaliques à chaîne moyenne Environnement Canada, Santé Canada, 2015a; section 9.2.11

<b>Phtalate</b>	<b>Niveaux de testostérone<sup>a</sup> (T, S)</b>	<b>Paramètres de féminisation<sup>a</sup></b>	<b>Malformations de l'appareil reproducteur ou fertilité<sup>c</sup></b>	<b>Trousse et section sur l'état des connaissances scientifiques</b>
DBzP 523-31-9	NE  À l'aide du MBzP comme substance de remplacement	DAG  À l'aide du MBzP comme substance de remplacement	CRY  À l'aide du MBzP comme substance de remplacement	Ébauche de rapport sur l'état des connaissances scientifiques pour les esters phtaliques à chaîne moyenne Environnement Canada, Santé Canada, 2015a; section 9.2.7
B84P 16883-83-3	T  À l'aide du BBP, du MBzP et du DIBP comme analogues	DAG RM PPS  À l'aide du BBP, du MBzP et du DIBP comme analogues	T CRY T HYP T PT T FER  À l'aide du BBP, du MBzP et du DIBP comme analogues	Ébauche de rapport sur l'état des connaissances scientifiques pour les esters phtaliques à chaîne moyenne Environnement Canada, Santé Canada, 2015a; section 9.2.8
DINP 28553-12-0 68515-48-0	T S	DAG RM	T FER	Ébauche de rapport sur l'état des connaissances scientifiques pour le DINP Environnement Canada, Santé Canada, 2015b; section 9.2.2

<sup>a</sup> Le niveau d'hormones peut inclure la quantité ou la production testiculaire de testostérone (T), le sérum de testostérone (S), ou des hormones lutéinisantes (HL).

FER – Les paramètres de fertilité comprennent le nombre, la motilité, la morphologie et la viabilité des spermatozoïdes ainsi que les stades de la spermatogenèse ou le succès de reproduction au stade adulte après une exposition *in utero*.

<sup>c</sup> La pathologie de l'appareil reproducteur comprend toutes les observations basées sur un examen histopathologique des testicules, y compris, sans toutefois s'y limiter, les gonocytes multinucléés, la nécrose, l'hyperplasie, la concentration de petites cellules de Leydig, la vacuolisation de cellules de Sertoli, la diminution du nombre de cellules de Leydig et la réduction de leur taille, la dysgénésie focale, et l'atrophie des tubes séminifères.

AE – Aucun effet; DAG – Distance anogénitale; RM – rétention mamelonnaire; CRY – Cryptorchidie; HYP – Hypospadias; PT – Pathologie testiculaire; SP – Séparation du prépuce

### 4.3.2 Sélection du point de départ

Santé Canada propose d'utiliser une approche échelonnée pour la caractérisation des dangers, en commençant par une évaluation de niveau inférieur allant vers un niveau supérieur en fonction des besoins et des données disponibles. Nous proposons que la sélection des points de départ soit éclairée par l'évaluation de chaque phtalate dans le rapport sur l'état des connaissances scientifiques. Une évaluation de niveau 0 est très simple et constitue le niveau le plus prudent. Par exemple, la dose minimale avec effet s'inscrivant dans l'ensemble des effets liés au syndrome des phtalates chez le rat serait sélectionnée, et des lacunes dans les données seraient comblées à l'aide de l'hypothèse selon laquelle des substances pauvres en données sont aussi puissantes que la substance la plus toxique du groupe. Toutefois, la technique de lecture croisée mise au point par Santé Canada et décrite dans le document sur l'approche par catégorie (Santé Canada, 2015) démontre que la caractérisation des dangers doit se

faire au niveau 1, d'après les renseignements disponibles et les différences observées dans la puissance au sein du sous-groupe. Une caractérisation du risque de niveau 1 implique l'utilisation de l'effet le plus sensible dans le syndrome des phtalates chez le rat pour chaque substance et l'élimination des lacunes dans les données à l'aide de techniques quantitatives de lecture croisée, tel qu'il est décrit dans le rapport du Canada (2015). Le voisin le plus proche est défini dans le sous-groupe pour tous les paramètres de développement s'inscrivant dans le syndrome des phtalates chez le rat. Des points de départ sont également améliorés par le calcul d'une dose repère (BMD) et de limites inférieures de l'intervalle de confiance de la dose repère (BMDL) pour des substances lorsque la qualité des données le permet, afin d'augmenter le niveau de confiance et d'exactitude dans ce niveau d'évaluation. Si les marges d'exposition sont jugées inadéquates, une évaluation plus poussée vers le niveau 2 sera envisagée si les données le permettent.

Une caractérisation des dangers de niveau 2 exige d'autres précisions pour sélectionner le point de départ, tel qu'il est illustré dans la Figure 2-1, par l'entremise d'une analyse plus approfondie des données afin de déterminer un paramètre ou un marqueur représentatif dans le cadre du syndrome des phtalates chez le rat, comme la distance anogénitale ou la rétention mamelonnaire, et de permettre une comparaison commune des effets dans le groupe de substances. Dans ce contexte, la puissance relative des substances serait traitée en tenant compte d'un seul effet commun, en concordance avec les lacunes dans les données de l'évaluation de niveau 1 comblées à l'aide de techniques de lecture croisée, tel qu'il est décrit. Les difficultés dans l'application de l'approche du facteur de puissance relative pour les phtalates reposent sur la puissance variable des composants du groupe des phtalates en termes d'effets liés au syndrome des phtalates chez le rat. En raison du fait que la puissance des divers phtalates n'est pas la même en termes d'effets, elle variera d'un phtalate à l'autre en fonction du paramètre choisi. Par conséquent, le ou les paramètres liés au syndrome des phtalates chez le rat doivent être soigneusement choisis. Cette approche pourrait être appliquée à une série d'effets liés au syndrome des phtalates chez le rat afin de traiter les puissances variables des effets. Toutefois, on ne dispose d'aucune donnée pour mesurer un effet commun entre les substances dans le groupe chimique; ainsi, l'approche du facteur de puissance relative ne peut être appliquée à l'heure actuelle. Cependant, en se fondant sur une compréhension plus approfondie du mode d'action du groupe des phtalates, une mesure commune, comme l'événement déclencheur dans le parcours de résultats néfastes ou la mesure des effets de l'activité sur un organe cible, pourrait être examinée. Une mesure commune pourrait alors permettre de comparer la puissance des phtalates du groupe chimique, par exemple, un système *in vitro* examinant la production de testostérone et les changements de l'expression génétique relative en vue d'appuyer l'analyse du mode d'action. Les travaux publiés par Clewell *et al.* (2010) et approfondis plus récemment par Balbuena *et al.* (2013) mettent en évidence la façon dont la puissance d'une batterie de phtalates comprenant différentes structures de chaîne alkyle peut être mesurée par l'entremise d'une comparaison de l'inhibition de la synthèse de testostérone causée par des phtalates.

D'après les données disponibles pour effectuer une évaluation de niveau 3, l'évaluation des dangers exige une analyse approfondie du mode d'action afin de fournir des estimations probabilistes du danger en tenant compte de la cinétique et de la dynamique par l'utilisation de modèles pharmacocinétiques à base physiologique ou de modèles dose-effet à base biologique. À l'heure actuelle, ces renseignements ne sont pas disponibles; par conséquent, ce niveau d'évaluation n'est pas applicable pour le moment.

Santé Canada propose d'appliquer la méthode de l'indice de danger dans les évaluations de niveau inférieur afin d'évaluer les risques cumulatifs des phtalates pour la population canadienne, ce qui est en concordance avec les approches adoptées à l'échelle internationale, y compris le rapport du CHAP récemment publié. On envisagera d'utiliser l'approche du facteur de puissance relative pour l'estimation des risques cumulatifs si des données de mesure d'un effet commun pour tous les composants du groupe de substances deviennent disponibles.

#### **4.4 Considérations liées à la caractérisation de l'exposition**

Il est proposé d'utiliser l'évaluation globale des phtalates individuels dans les rapports sur l'état des connaissances scientifiques pour caractériser les importantes sources, voies et modes d'exposition qui sont adéquats pour l'évaluation des risques cumulatifs. L'approche progressive, telle que décrite dans le Cadre de l'OMS et du PISSC (2011) (Figure 2-1), sera également appliquée au calcul des estimations des expositions avec des améliorations dans la mesure du possible, afin de garantir que les estimations réduisent la combinaison d'hypothèses prudentes liées aux substances incluses dans l'évaluation des risques cumulatifs. Des améliorations adéquates peuvent inclure l'utilisation de mesures de la tendance centrale par rapport à des métriques de limite supérieure, si elles sont appropriées. Les estimations des expositions ne seront pas limitées aux expositions pour lesquelles des données de biosurveillance sont disponibles. Des estimations déterministes et probabilistes, lorsque des données suffisantes seront disponibles, seront prises en compte pour des substances qui ont un mode d'action commun, tel qu'il a été abordé précédemment, et qui n'offrent pas de données de biosurveillance. Dans la plupart des cas, pour les substances offrant des données de biosurveillance, l'exposition sera estimée parallèlement à des estimations d'absorption déterministes et probabilistes pour les milieux naturels et les produits utilisés par les consommateurs.

À la suite de l'application des filtres de danger, les filtres d'exposition décrits au Tableau 4-1 ont été appliqués aux esters phtaliques à chaîne moyenne du sous-groupe 2 et évalués aux fins d'applicabilité et d'inclusion dans l'évaluation des risques cumulatifs. Le tableau 4-3 décrit chaque élément de preuve appliqué pour le filtre d'exposition, les renseignements disponibles pour chaque substance, et la décision liée à des recommandations aux fins d'inclusion dans le sous-ensemble pour l'évaluation des risques cumulatifs.

**Tableau 4-3 Éléments de preuve et renseignements sur les filtres d'exposition en vue de déterminer l'inclusion potentielle dans l'évaluation des risques cumulatifs**

Substance	Fabrication, utilisation et importation au Canada (article 71) <sup>1</sup>	Preuve de cooccurrence/ coexposition <sup>2</sup> (biosurveillance)	Preuve de cooccurrence/ coexposition <sup>3</sup> (poussière)	Voies d'exposition potentielles	Inclusion dans l'évaluation des risques cumulatifs
DPrP	Non	Aucune surveillance	Non	S.O.	Non
DIBP	Oui	Oui	Oui	Inhalation (AI), orale (P), orale (A, LM), produits de consommation (P)	Oui
CHIBP	Non	Aucune surveillance	Non	S.O.	Non
BCHP	Non	Aucune surveillance	Non	S.O.	Non
DBP	Oui	Oui	Oui	Inhalation (AI), orale (P), orale (A, LM), produits de consommation	Oui
BBP	Oui	Oui	Oui	Inhalation (AI), orale (P), orale (A, LM), produits de consommation	Oui
DCHP	Oui	Non	Oui	Inhalation (AI), orale (P)	Oui
DMCHP	Non	Aucune surveillance	Oui	Orale (P)	Oui
DIHepP	Oui	Aucune surveillance	Oui	Orale (P)	Oui
DIOP	Oui	Aucune surveillance	Oui	À déterminer	Oui
BIOP	Non	Aucune surveillance	Non	S.O.	Non
DEHP	Oui	Oui	Oui	Inhalation (AI), orale (P), orale (A, LM), produits destinés aux consommateurs	Oui
DnHP	Non	Aucune surveillance	Oui	À déterminer	Oui
79P [mélange de substances]	Oui	Aucune surveillance	Aucune surveillance	AD	RI

Substance	Fabrication, utilisation et importation au Canada (article 71) <sup>1</sup>	Preuve de cooccurrence/coexposition <sup>2</sup> (biosurveillance)	Preuve de cooccurrence/coexposition <sup>3</sup> (poussière)	Voies d'exposition potentielles	Inclusion dans l'évaluation des risques cumulatifs
UVCB mix (C <sub>7</sub> -C <sub>9</sub> )					
B79P	Oui	Aucune surveillance	Oui	Orale (P)	Oui
B84P	Oui	Aucune surveillance	Aucune surveillance	Orale (P)	RI
DBzP	Non	Aucune surveillance	Oui	Orale (P)	Oui
DINP <sub>1,2</sub>	Oui	Oui	Oui	Orale (P), Orale (A), produits destinés aux consommateurs (P)	Oui

<sup>1</sup> Article 71 combiné à des recherches approfondies dans des bases de données américaines et européennes (p. ex., REACH, IUR, SPIN). La caractérisation de l'utilisation est qualitative, évaluant plusieurs éléments de preuve pour déduire le statut d'un produit chimique commercialisé au Canada.

<sup>2</sup> Taux de détection d'environ 100 % dans la biosurveillance de métabolites dans des échantillons d'urine (étude P4, CHMS, NHANES, et MIREC)

<sup>3</sup> Analyse de la cooccurrence des phtalates dans l'Enquête sur la poussière domestique au Canada (2007 – 2010) (note au dossier du ministère de l'Environnement et du développement durable des ressources au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes en mai 2014)

AD – À déterminer ultérieurement; AI – Air intérieur; A – Aliments; LM – Lait maternel; P – Poussière; RI – Renseignements insuffisants

Les renseignements importants qui ont déterminé les substances à inclure dans l'évaluation des risques cumulatifs comprenaient des données industrielles recueillies en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999), des données de détection dans des études de biosurveillance nord-américaines (CHMS, MIREC, P4, NHANES), et des données de détection de l'Enquête sur la poussière domestique au Canada (Canada, 2013; Santé Canada, 2013; Arbuckle *et al.*, 2014; CDC, 2014; communication personnelle du ministère de l'Environnement et du développement durable des ressources au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes en novembre 2013). Pour les composés d'origine de phtalates (DEHP, DIBP, DBP, BBP, DINP) affichant un taux de détection proche de 100 % dans des données de biosurveillance, on dispose de suffisamment de preuves de coexposition et ces substances seront donc incluses dans l'évaluation des risques cumulatifs. En outre, même si un nombre important de phtalates dans le groupe d'évaluation n'ont pas fait l'objet d'une surveillance dans les échantillons de biosurveillance, on constate qu'ils sont commercialisés au Canada. Ces substances sont également détectées à un taux proche de 100 % dans l'Enquête sur la poussière domestique au Canada, une étude de 126 habitations dans l'ensemble du Canada menée entre 2007 et 2010 (Kubwabo *et al.*, 2013, note au dossier du ministère de l'Environnement et du développement durable des ressources au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes en mai 2014). Ces substances (DIHepP, B79P, DCHP) seront aussi incluses dans l'évaluation des risques cumulatifs sur la base de leur statut de produit chimique commercialisé combiné à un taux de détection proche de 100 % dans des échantillons de poussière d'habitations

canadiennes. Enfin, en raison des limites de déclaration et des difficultés liées à la saisie de l'activité d'importation, il se peut que l'article 71 n'englobe pas l'ensemble de l'activité commerciale. Ainsi, les substances qui répondent au profil de non-déclaration aux termes de l'article 71 et qui affichent un taux de détection proche de 100 % dans des échantillons de poussière seront également évaluées en matière de risques cumulatifs (DMCHP, DIOP, DBzP, DnHP).

Il existe trois populations d'intérêt pour lesquelles des expositions seront estimées et les risques cumulatifs calculés, tels que présentés au tableau 4-4 : les femmes enceintes (âgées de 12 et plus), les nourrissons et jeunes enfants (de 0 à 6 mois et de 7 mois à 4 ans) et les adultes. En ce qui a trait à la durée de l'exposition à partir d'articles manufacturés comme les adhésifs, les scellants et les revêtements, l'exposition cutanée aiguë ne serait pas considérée être préoccupante pour la santé humaine si l'on se fonde sur les preuves montrant que l'absorption cutanée chez le rat est basse (moins de 10 %), que la peau humaine est moins perméable que celle du rat et que la rétention de la substance par la peau du rat est de trois à six fois plus longue que sur la peau humaine (Mint et Hotchkiss 1993, Mint et al. 1994). Quel que soit le mode d'exposition, on considère que les phtalates ne sont pas des toxiques aigus. Les doses létales  $DL_{50}$  par exposition cutanée sont au moins deux à cinq fois plus élevées que celles par voie orale lesquelles sont déjà élevées (Draize et al. 1948, David et al. 2001, Monsanto Company 1970 cité par USEPA 2006, 2010). Puisque les phtalates se métabolisent plutôt rapidement et ne montrent pas de signe de bioaccumulation (Phokha *et al.*, 2002; Clewell *et al.* 2009), les expositions aiguës ne sont pas considérées être importantes pour l'évaluation des risques cumulatifs. Ainsi, seules les sources d'exposition chronique, subchronique ou à court terme seront évaluées dans le contexte d'une évaluation des risques cumulatifs. On devrait également noter qu'aucune administration gouvernementale n'a abordé l'exposition et les risques découlant d'une exposition aiguë et unique aux phtalates (ECHA 2013; US CPSC CHAP 2014, NICNAS 2012).

Allant de l'avant, Santé Canada propose d'utiliser une approche progressive pour caractériser l'exposition pour chaque substance du groupe d'évaluation. Tel qu'il est illustré ci-dessus, les données disponibles pour chaque substance varient; toutefois, les estimations seront peaufinées dans la mesure requise et possible.

Une évaluation de niveau 0 ou 1 n'est pas applicable, car l'on dispose de suffisamment de données pour augmenter le niveau de confiance et d'exactitude de la caractérisation de l'exposition. Une évaluation de niveau 2 inclut la génération d'estimations déterministes (p. ex., poussière, air intérieur, produits destinés aux consommateurs) et probabilistes (aliments) pour chacune des sources et des voies d'exposition. Ces estimations de l'exposition seront produites à l'aide d'une combinaison de données mesurées et modélisées. Des évaluations de l'exposition de niveau 2 seront menées de façon plus minutieuse, étant donné que l'ajout d'hypothèses prudentes (pour les utilisateurs uniquement, mesures au 95<sup>e</sup> centile, etc.) accentue le caractère prudent. Des évaluations déterministes de l'exposition par les milieux naturels et des évaluations probabilistes de l'exposition par des aliments seront menées de façon indépendante des évaluations déterministes de l'exposition par des produits, car ces dernières

tendent généralement à surestimer l'exposition comparativement aux valeurs d'absorption de biosurveillance. Les quotients de danger établis à partir d'estimations probabilistes de l'exposition par les milieux naturels et des aliments, respectivement, seront inclus aux fins d'évaluation des risques cumulatifs. Les quotients déterministes de danger lié à un produit (seuls les produits pour lesquels on dispose de preuves de coexposition à plusieurs phtalates seront évalués; p. ex., les jouets dans lesquels plusieurs phtalates sont détectés) seront inclus aux fins d'évaluation des risques cumulatifs. Les évaluations de l'exposition de niveau 2 intégreront des données de biosurveillance et éventuellement des méthodes probabilistes afin de calculer les absorptions liées à une coexposition aux composés d'origine de phtalate, sur la base des métabolites présents dans l'urine. Les quotients de risque de biosurveillance seront également inclus aux fins d'évaluation des risques cumulatifs.

Un résumé des considérations liées aux dangers et à l'exposition est présenté au Tableau 4-4, décrivant les effets sur la reproduction et le développement comme la base de sélection du paramètre de danger, des sélections de mesures de points de départ, des voies, et des exemples de sources d'exposition pour chaque population exposée incluse dans l'évaluation des risques cumulatifs.

**Tableau 4-4 Considérations liées au danger et à l'exposition et populations pertinentes potentielles pour l'évaluation des risques cumulatifs**

<b>Considérations</b>	<b>ERC1</b>	<b>ERC2</b>	<b>ERC3</b>
<b>Étape de vie toxicologique</b>	<i>In utero</i>	Prépubère – pubère	Adulte
<b>Population(s) pertinente(s)</b>	Femmes enceintes (âgées de plus de 12 ans)	Nourrissons/tout-petits âgés de 0 à 4 ans Enfants âgés de 5 à 12 ans	Adultes mâles Femmes enceintes
<b>Durée d'exposition pertinente</b>	Chronique Subchronique À court terme	Chronique Subchronique À court terme	Chronique Subchronique À court terme
<b>Voie (Base de l'étude des dangers)</b>	Orale	Orale	Orale

<b>Considérations</b>	<b>ERC1</b>	<b>ERC2</b>	<b>ERC3</b>
<b>Base pour la sélection des paramètres de danger</b>	Les effets sur la reproduction étaient notamment liés au syndrome des phtalates chez le rat, y compris, sans toutefois s'y limiter : la distance anogénitale, la rétention mamelonnaire, la séparation du prépuce, la cryptorchidie, l'hypospadias, la pathologie testiculaire, des effets sur le taux de testostérone, et des effets sur la fertilité.	Les effets sur la reproduction étaient notamment liés au syndrome des phtalates chez le rat, y compris, sans toutefois s'y limiter : la distance anogénitale, la rétention mamelonnaire, la séparation du prépuce, la cryptorchidie, l'hypospadias, la pathologie testiculaire, des effets sur le taux de testostérone, et des effets sur la fertilité.	Les effets sur la reproduction étaient notamment liés au syndrome des phtalates chez le rat, y compris, sans toutefois s'y limiter : la distance anogénitale, la rétention mamelonnaire, la séparation du prépuce, la cryptorchidie, l'hypospadias, la pathologie testiculaire, des effets sur le taux de testostérone, et des effets sur la fertilité.
<b>Sélection du point de départ</b>	Utilisation de DMENO et de DSENO; mais lorsque les données sont fiables, répondant ainsi aux critères de définition d'une dose repère (BMD) et de limites inférieures de l'intervalle de confiance de la dose repère (BMDL); ces valeurs seront ensuite peaufinées pour les effets sentinelles décrits ci-dessus.	Utilisation de DMENO et de DSENO; mais lorsque les données sont fiables, répondant ainsi aux critères de définition d'une dose repère (BMD) et de limites inférieures de l'intervalle de confiance de la dose repère (BMDL); ces valeurs seront ensuite peaufinées pour les effets sentinelles décrits ci-dessus.	Utilisation de DMENO et de DSENO; mais lorsque les données sont fiables, répondant ainsi aux critères de définition d'une dose repère (BMD) et de limites inférieures de l'intervalle de confiance de la dose repère (BMDL); ces valeurs seront ensuite peaufinées pour les effets sentinelles décrits ci-dessus.
<b>Voie d'entrée et voie d'exposition a : milieux naturels</b>	Voie orale : aliments, poussière Inhalation : air intérieur	Voie orale : lait maternel, aliments, eau potable, poussière Inhalation : air intérieur	Voie orale : aliments, poussière, eau potable Inhalation : air intérieur

Considérations	ERC1	ERC2	ERC3
<b>Voie d'entrée et voie d'exposition b :</b> produits destinés aux consommateurs	Voie cutanée : (produits potentiels : produits de soins personnels, textiles)	Voie orale : jouets (produits potentiels : jouets pouvant être mâchonnés) Voie cutanée : (produits potentiels : cosmétiques, produits de santé naturels, médicaments [dont produits de soins personnels] et textiles)	Voie cutanée : (produits potentiels : produits de soins personnels, textiles)
<b>Voie d'entrée et voie d'exposition b :</b> biosurveillance	Biosurveillance : tous les voies, sources et modes.	Biosurveillance : tous les voies, sources et modes.	Biosurveillance : tous les voies, sources et modes.

#### 4.5 Incertitudes de l'approche basée sur la santé

La qualité des données empiriques sur les effets sanitaire des phtalates à chaînes moyennes se situe dans une gamme allant du très robuste au très limité, ce qui crée des incertitudes dans l'évaluation des risques pour les humains. La caractérisation des effets des phtalates sur la santé humaine à partir d'analogues alors qu'il n'existe que peu ou pas de données toxicologies crée de l'incertitude. Le manque d'information toxicologique touche le DMCHP, le CHIBP, le BCHP, le DBzP, le B84P, le BIOP et le B79P. On doit aussi noter que la majorité des données sur la toxicité des phtalate à chaînes moyennes pour la fonction reproductive et le développement sont généralement limités à une espèce (le rat) et seulement aux mâles. Il existe de l'incertitude non seulement sur les effets biologiques potentiels de ce groupe de substances, mais également sur la sensibilité des effets de l'exposition d'humains de sexe féminin et masculin, à ce groupe de substance. Les données utilisées pour caractériser les risques posés par les phtalates à chaînes moyennes proviennent d'un éventail de travaux, allant d'études de haute qualité suivant les directives de l'OCDE à des études contenant peu d'informations. On a traité cette incertitude par la sélection de marge d'exposition prudente, le cas échéant. Bien qu'on ait suivi une approche d'évaluation rigoureuse sur les données épidémiologiques disponibles chez l'humain, des incertitudes persistent sur la pertinence de ces études qui signalent un danger potentiel pour les humains posé par certains phtalates. Lorsque l'on réalise une analyse des risques cumulatifs, on doit interpréter les résultats tout en s'assurant que l'incertitude globale pour le groupe n'est pas gonflée par l'application de facteurs d'incertitude sur toutes les substances du groupe, notamment lorsque plusieurs substances sont considérées.

Plusieurs incertitudes existent quant aux données d'exposition. Plus précisément, la majorité des données de biosurveillance évaluent des échantillons ponctuels d'urine, et l'applicabilité de données ponctuelles sur l'urine a été abordée par la commission d'examen par des pairs de l'Environmental Protection Agency des États-Unis (2011). La

courte demi-vie des phtalates et la variation subséquente des niveaux internes de phtalates, qui peuvent varier d'un ordre d'importance, peuvent entraîner d'importantes variations dans les données. L'utilisation d'échantillons d'urine de 24 heures en vue de tenir compte de la variation des échantillons ponctuels peut être, en fait, plus informative. Toutefois, les principaux relevés au niveau de la population, tels que le National Health and Nutrition Examination Survey des États-Unis et l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé du Canada, mesurent les concentrations urinaires à l'aide d'échantillons ponctuels d'urine; ils comprennent donc des tailles d'échantillon importantes et offrent une efficacité statistique considérable. Ces relevés au niveau de la population sont donc informatifs et ne peuvent être exclus de l'analyse. Par ailleurs, en ce qui concerne les phtalates notamment, les métabolites peuvent se chevaucher; toutefois, des calculs de l'absorption à partir de données de biosurveillance ont été effectués à l'aide de métabolites propres à chaque composé d'origine afin de réduire l'incertitude à cet égard.

Plusieurs incertitudes existent également à l'égard des estimations déterministes et probabilistes; plus précisément, une variabilité et des incertitudes sont observées à chaque point des algorithmes d'exposition (p. ex., fréquence du produit, poids corporel, quantité de produit, concentrations environnementales, et taux d'absorption). Ainsi, lors de l'évaluation de l'exposition totale, du point de vue des milieux naturels par exemple, la variabilité et les incertitudes sont accentuées. Dans le contexte des évaluations des risques cumulatifs, l'ajout d'absorptions liées à l'exposition calculées à partir de méthodes déterministes et probabilistes peut accentuer non seulement la variabilité et l'incertitude à l'égard de l'estimation de l'exposition sous-jacente, mais également le caractère prudent de l'estimation de l'exposition cumulative. Cela est évident, car les estimations déterministes et probabilistes globales (milieux naturels, aliments et produits destinés aux consommateurs) surestiment habituellement les valeurs d'absorption de biosurveillance (de toutes les sources).

## **5 Approche proposée pour la prise en compte des effets cumulatifs des phtalates dans le cadre de l'évaluation des risques écologiques**

Similairement à l'évaluation des risques des phtalates pour la santé humaine, en ce qui a trait à l'évaluation des risques écologiques de ces substances, on tient compte du risque d'effets cumulatifs pour évaluer les risques posés par les phtalates. Au moment où ce document a été préparé (automne 2014), aucune évaluation des risques cumulatifs des phtalates pour l'environnement n'avait été précédemment publiée à l'échelle internationale. Toutefois, il existe de nombreux exemples où les risques écologiques cumulatifs posés par d'autres groupes de substances ont été évalués par le gouvernement du Canada ou par d'autres compétences à l'échelle internationale. Lorsque l'on dispose de renseignements suffisants pour tenir compte des effets cumulatifs d'un groupe de substances, cette approche est généralement considérée comme étant bien plus fiable sur le plan scientifique relativement aux risques, par rapport aux évaluations ne portant que sur une substance.

À l'échelle internationale, l'un des exemples les plus connus en matière d'évaluation des risques écologiques cumulatifs est l'utilisation de facteurs d'équivalence toxique pour l'évaluation des biphényles polychlorés (BPC), des dioxines et des furanes chez les mammifères sauvages (Van den Berg *et al.*, 2006). Il existe également plusieurs exemples canadiens. L'évaluation du nonylphénol et de ses dérivés éthoxylés a utilisé une approche d'équivalence toxique pour évaluer les risques posés par des expositions combinées à ces substances (Environnement Canada et Santé Canada, 2001). Diverses analyses des substances à base de pétrole utilisent une approche par unité toxique fondée sur les effets additifs pour évaluer les effets cumulatifs de différents composants dans des hydrocarbures complexes, notamment à l'aide du modèle PETROTOX (2009). À l'heure actuelle, dans le cadre de l'Initiative des groupes de substances du Plan de gestion des produits chimiques, plusieurs ébauches d'évaluation préalable de substances inorganiques (p. ex., des substances contenant du cobalt, du sélénium et du bore) sont élaborées sur la base d'une approche axée sur la partie préoccupante, afin de tenir compte des risques écologiques potentiels découlant de toutes les sources de ces ions métalliques particuliers.

Dans le présent chapitre, nous proposerons une approche pour examiner le risque écologique posé par la coexposition à plusieurs phtalates, à des concentrations variables.

## 5.1 Critères pour la considération d'une évaluation des risques écologiques cumulatifs

Traditionnellement, les programmes d'évaluation et de gestion des produits chimiques sont axés sur l'évaluation de substances individuelles. Toutefois, plusieurs produits chimiques sont généralement utilisés à un lieu donné ou à des lieux étant proches les uns des autres, et peuvent être rejetés simultanément dans l'environnement. Lorsque des produits chimiques similaires peuvent avoir des effets combinés sur des organismes par un mode d'action commun, il peut être plus approprié d'envisager d'évaluer les risques découlant de l'exposition cumulative, plutôt que de tenir compte de chaque substance de manière isolée.

En déterminant si l'on doit mener une évaluation des risques cumulatifs ou non, le facteur le plus important à considérer est s'il y a une cooccurrence des substances dans un ou plusieurs milieux naturels. Les sources d'information pouvant indiquer le potentiel de cooccurrence peuvent comprendre :

- des sources pertinentes ou des rejets potentiels de substances;
- le devenir et la répartition dans l'environnement (y compris la persistance et le potentiel de bioaccumulation);
- des propriétés physiques et chimiques des substances qui peuvent avoir une incidence sur leur comportement et leur solubilité dans l'environnement;
- la modélisation de l'exposition;
- des concentrations mesurées dans l'environnement ou des données de surveillance.

Des renseignements disponibles sur l'un de ces aspects, indiquant un potentiel de cooccurrence, peuvent également indiquer qu'il serait approprié de tenir compte des risques cumulatifs.

Une fois la décision prise de tenir compte des risques cumulatifs, la sélection de la méthode d'évaluation pertinente à utiliser dépendra des facteurs suivants : s'il y a un mode d'action commun ou non parmi les substances évaluées et le type de données disponibles pour caractériser l'effet et les degrés d'exposition de chaque composant.

## **5.2 Justification pour la mise en œuvre d'une évaluation des risques cumulatifs des phtalates**

Dans le cas des phtalates, il existe plusieurs éléments de preuve qui semblent indiquer le potentiel de cooccurrence. Leurs utilisations, leurs rejets et leurs processus de dégradation indiquent tous un potentiel de cooccurrence par l'entremise d'effluents de systèmes de traitement des eaux usées. Des données sur les concentrations environnementales indiquent également que nombreux phtalates affichent une cooccurrence dans l'environnement canadien.

Il existe des preuves qui laissent entendre que tous les phtalates à l'étude partagent un mode d'action toxique commun dans les organismes aquatiques. Par conséquent, des méthodes d'évaluation des risques cumulatifs basées sur l'ajout de concentration sont appropriées pour une utilisation avec ces substances.

Les sections suivantes décrivent plus en détail les preuves d'un mode d'action commun et d'une cooccurrence des phtalates.

### **5.2.1 Mode d'action lié à l'écotoxicité des phtalates**

On a avancé l'hypothèse selon laquelle le mode d'action de la toxicité aiguë des phtalates à chaîne plus courte serait probablement la narcose<sup>8</sup>, c'est-à-dire la toxicité de référence basée sur la lipophilie (Adams *et al.*, 1995; Parkerton et Konkel, 2000; Call *et al.*, 2001). La narcose est généralement considérée comme représentant la toxicité minimale de chaque substance (Escher et Hermens, 2002). Call *et al.* (2001) ont constaté que les résultats de leurs essais de la toxicité aiguë chez des invertébrés avec du DMP, du DEP, du DBP, et du BBP, dans lesquels la mesure de la toxicité

---

<sup>8</sup> Narcose : Un mode d'action non spécifique réversible, corrélé avec l'hydrophobie de la substance et que l'on croit découler d'effets physiques dans les membranes cellulaires. Les effets de la narcose sur les organismes sont généralement une léthargie progressive, la perte de conscience et subséquemment la mort. Aussi appelée toxicité de base, la narcose peut découler de l'absorption d'une grande variété de produits chimiques organiques.

augmentait selon la hausse de l'hydrophobie (ou de  $\log K_{oe}$ ), étaient en concordance avec les prévisions de la toxicité basées sur une équation générique pour les produits chimiques causant une narcose; il y avait une très bonne corrélation entre les résultats, avec des valeurs  $R^2$  allant de 0,962 à 1 000. Adams *et al.* (1995), qui ont étudié la toxicité de plusieurs phtalates chez de nombreuses espèces, y compris des poissons, des invertébrés et des algues, ont noté qu'ils n'ont pas relevé de différences majeures de sensibilité entre les espèces. Cette constatation, encore une fois, semble indiquer un mode d'action narcotique non spécifique. Parkerton et Konkell (2000) ont examiné les rapports entre la toxicité aiguë et chronique (RAC) pour quatre phtalates à chaîne plus courte, sur la base de données empiriques pour quatre espèces aquatiques différentes. Ils ont constaté que les RAC étaient relativement similaires pour les espèces, la plupart variant entre 2 et 6, même si des RAC atteignant une valeur de 15 ont été calculés. Cette similarité dans les RAC chez les différentes espèces laisse entendre qu'un mode d'action similaire, comme la narcose, est également responsable des effets chroniques des phtalates.

Toutefois, il semble y avoir un certain désaccord dans la documentation quant à la définition des phtalates comme narcotiques non polaires de type 1 ou 2. Certaines études indiquent que des diesters, comme les phtalates, peuvent avoir une plus grande toxicité que celle prévue pour des narcotiques non polaires de type 1. Dans des études de toxicité conjointes binaires, Veith et Broderius (1990) ont constaté que les diesters étaient moins additifs avec l'octanol et le phénol, ce qui laisse entendre que leur mode d'action est différent de celui des narcotiques non polaires (p. ex., octanol) et éventuellement de celui des narcotiques polaires (p. ex., phénol). Adams *et al.* (1995) ont également noté que ces esters en tant que classe, et notamment les esters phtaliques à plus faible masse moléculaire, semblent afficher une toxicité excessive liée à d'autres narcotiques organiques neutres non spécifiques. Ces auteurs indiquent, en outre, que les phtalates à plus faible masse moléculaire pourraient être classés soit comme narcotiques polaires, soit comme substances chimiques de classe 3 (c.-à-d. ayant un mode d'action toxique à réactivité non spécifique). Les estimations de résidus corporels critiques (RCC) pour divers phtalates étaient d'un ou de deux ordres de grandeur inférieurs aux estimations de RCC pour d'autres produits chimiques narcotiques non polaires, comparativement aux mêmes organismes d'essai et paramètres (Parkerton et Konkell, 2000). En outre, des relations quantitatives structure-activité (RQSA) définies pour plusieurs phtalates ont montré des variations dans les pentes entre les espèces, tandis que les RQSA pour les narcotiques non polaires affichent une pente relativement constante chez les espèces (Parkerton et Konkell, 2000).

Selon Parkerton et Konkell (2000), les différences en matière de toxicité chez les espèces pourraient être expliquées par les différences entre les espèces en termes de capacité de biotransformation (c.-à-d., hydrolyse *in vivo*) et par des contributions de métabolites qui découlent de la toxicité. Par ailleurs, ces auteurs notent que les RCC estimés pour les phtalates d'origine sont comparables à ceux déclarés pour les produits chimiques organiques polaires, mais que si des dérivés sont pris en compte, les RCC s'inscrivent dans la plage déclarée pour les narcotiques non polaires.

Plus récemment, Kipka et DiToro (2009) ont élaboré un modèle à l'aide de relations linéaires d'énergie libre à plusieurs paramètres pour décrire la répartition des produits chimiques narcotiques dans des lipides cibles. Ils ont découvert que ce modèle peut être utilisé pour prévoir les concentrations létales médianes aiguës des produits chimiques narcotiques polaires et non polaires dans les organismes aquatiques, car il n'utilise pas  $\log K_{oe}$  pour décrire la répartition. Ainsi, il peut s'agir d'un bon modèle pour estimer la toxicité aiguë des phtalates à chaîne courte, quel que soit le mode d'action non spécifique s'ils suivent.

Dans le cas des phtalates à chaîne plus longue, on n'observe généralement pas d'effets toxiques aigus ou chroniques, sauf dans des études de la toxicité chronique sur des daphnies (Rhodes *et al.*, 1995). Il a été généralement reconnu qu'il y a une « limite de solubilité » pour les phtalates à masse moléculaire plus élevée, selon laquelle l'hydrosolubilité de ces substances est inférieure à la concentration aqueuse requise pour permettre l'accumulation de concentrations internes suffisamment élevées pour atteindre une concentration de résidus corporels critiques pouvant entraîner des effets nocifs (Rhodes *et al.*, 1995; Parkerton et Konkel, 2000; Call *et al.*, 2001). Adams *et al.* (1995) ont indiqué que l'hydrosolubilité limitée ou les différences structurelles qui interfèrent avec la liaison aux sites cibles pourraient être à l'origine du manque de toxicité observé dans les phtalates à masse moléculaire plus élevée. Bien que l'on n'ait pas observé d'effets nocifs avec des expositions à des phtalates à chaîne plus longue individuels, il est possible que ces substances contribuent toujours aux effets cumulatifs par un mode d'action narcotique. Il a été noté que même si les substances très hydrophobes ayant une faible hydrosolubilité ne peuvent éventuellement pas atteindre une activité chimique suffisamment élevée pour causer des effets nocifs chez les organismes, elles devraient contribuer à la toxicité de référence dans un mélange complexe (Escher et Hermens, 2002; Mayer et Reichenberg, 2006). Cela peut être le cas avec les phtalates à chaîne plus longue.

On a supposé que des effets nocifs observés chez des daphnies peuvent découler du piégeage physique des organismes dans des pellicules de surface. Rhodes *et al.* (1995) indiquent que l'inhibition de la reproduction est couramment le paramètre le plus sensible dans des études de toxicité chronique sur des daphnies. Toutefois, après leur évaluation de la toxicité chronique chez des daphnies impliquant 14 phtalates différents (dont 12 font partie de ceux qui sont inclus dans l'évaluation des risques cumulatifs), en aucun cas la reproduction n'était plus sensible que la survie. Les auteurs soutiennent que cela laisse entendre que la mortalité était due à des moyens physiques, plutôt qu'à un effet interne. Dans leur analyse documentaire, Staples *et al.* (1997a) notent que dans des études de la toxicité chez les daphnies qui ont utilisé des agents solubilisants pour aider à disperser les phtalates à masse moléculaire plus élevés, des effets toxiques ont été réduits. Cette observation vient, une fois encore, appuyer la théorie selon laquelle les effets chroniques observés chez les daphnies sont dus à l'effet physique de piégeage. La pertinence de ces types d'effets sur le plan environnemental est abordée plus en détail dans les rapports sur l'état des connaissances scientifiques pour le DINP et le sous-groupe à longue chaîne relativement à l'évaluation de ces substances de façon individuelle. Toutefois, aux fins d'évaluation des expositions

combinées à plusieurs phtalates, des données de toxicité basées sur des effets physiques ne seront pas incluses dans le calcul des quotients de risques cumulatifs. Une approche par ajout de concentration suppose que des substances du groupe d'évaluation contribuent à une dose interne combinée. Dans le cas du piégeage physique, ces effets ne découlent pas de concentrations internes; par conséquent, on ne peut supposer qu'ils contribuent à un effet additif. Les données sur les effets physiques constituent un autre élément de preuve qui pourrait être pris en compte dans l'établissement de conclusions sur les phtalates ayant une très faible hydrosolubilité. Ces considérations devraient alors tenir compte de l'éventualité que des conditions dans l'environnement entraînent ou non la formation de pellicules de surface de phtalates.

On a observé qu'au moins deux phtalates, le BBP et le DEHP, se liaient à des récepteurs stéroïdes chez des poissons. Dans une étude sur des embryons de poisson-zèbre, Chen *et al.* (2014) ont découvert que le BBP a une activité œstrogénique et qu'il cause une induction de la vitellogénine chez la truite arc-en-ciel (Christiansen *et al.*, 2000). Carnevali *et al.* (2010) ont trouvé que le DEHP entravait la maturation des ovocytes et l'ovulation chez le poisson-zèbre entraînant donc une baisse de la fécondité alors que (Corradetti *et al.* 2013) constataient également que le DEHP altérait aussi sa spermatogénèse ce qui touche encore la reproduction. L'activité œstrogénique du BBP a également été observée chez les amphibiens (par ex. Mathieu-Denoncourt *et al.* 2015). D'autres phtalates (le DBP et le DINP) ne semblent pas être œstrogéniques d'eux-mêmes, mais on a observé une hausse de leur activité œstrogénique en présence de 17- $\beta$ -estradiol (Chen *et al.*, 2014). Toutefois, les données sur l'activité œstrogénique des phtalates dans les organismes aquatiques sont limitées, n'ont été publiées que pour un nombre réduit de phtalates et, dans la plupart des cas, on n'a pas démontré que cette activité entraînait des effets au niveau de la population (comme sur la croissance, la reproduction ou la survie). En outre, de tels effets dépendent intrinsèquement de la substance et de la structure et peuvent toucher un organisme à différents stades de sa vie par différents mécanismes d'action. Ainsi, il n'est pas proposé de tenir compte de ce mode d'action potentiel distinct (p. ex., par une approche d'ajout de réponse) dans l'approche cumulative proposée dans le présent document.

Nous présumons donc que tous les phtalates agissent par l'entremise d'un mode d'action commun non spécifique, c'est-à-dire la narcose, et qu'ils pourraient être regroupés dans une évaluation des risques cumulatifs, sur la base de l'ajout de concentration. Cela n'exclut néanmoins pas la possibilité que certains phtalates agissent aussi par d'autres modes d'action, par exemple l'activité œstrogénique. Ainsi, étant donné l'absence de données sur d'autres modes d'action pour la plupart des phtalates, l'approche proposée ne tiendrait pas compte de ces autres modes d'action potentiels. Cependant, on pourrait considérer que le potentiel d'activité œstrogénique pourrait être un élément de preuve distinct pour l'évaluation du groupe des phtalates.

## 5.2.2 Potentiel de cooccurrence de phtalates dans l'environnement

Il existe plusieurs types de renseignements qui devraient être pris en considération pour déterminer si les substances présentent un potentiel d'exposition simultanée dans l'environnement canadien. Ces considérations incluent des preuves de sources et d'utilisations communes, des preuves indiquant que les substances sont présentes sur le marché canadien, des preuves de rejets potentiels, des preuves de devenir similaire dans l'environnement, des preuves que les substances sont présentes dans les milieux naturels, et des preuves de leur cooccurrence dans ces milieux naturels.

Les phtalates sont largement utilisés dans la fabrication de plastiques souples et comme additifs de divers produits; on les retrouve dans presque toutes les catégories de produits (Call *et al.*, 2001). Bien qu'il y ait diverses forces attractives qui maintiennent les phtalates dans les plastiques, ces phtalates ne sont pas reliés par covalence dans des matrices polymériques; par conséquent, sur de longues périodes, les phtalates sont en mesure de migrer de produits plastiques dans l'environnement (Adams *et al.*, 1995). D'après les soumissions reçues en vertu de l'article 71 pour les phtalates (Environnement Canada, 2014), il semble que les activités de fabrication et d'utilisation des phtalates, du moins par certaines entreprises, visent plus d'un type de phtalate, ce qui indique le potentiel de cooccurrence des substances de phtalates dans les effluents de ces entreprises. Toutefois, au Canada, la production de phtalates, leur ajout à la composition de plastiques et leurs nombreuses autres utilisations industrielles sont réalisées en lot. Par conséquent, la durée et la fréquence de ces activités par lot et le taux de dégradation des différents phtalates auront également une incidence sur la probabilité de cooccurrence dans les effluents industriels. Les réponses à l'enquête menée en vertu de l'article 71 laissent entendre que la plupart des installations utilisant des phtalates qui produisent des effluents liquides les rejettent dans les réseaux de collecte des eaux usées (Environnement Canada, 2014). La contribution des phtalates provenant de diverses sources dans les réseaux de collecte des eaux usées indique un potentiel de cooccurrence des divers phtalates. En plus des rejets d'effluents industriels, les phtalates peuvent pénétrer dans le réseau de collecte des eaux usées à la suite de rejets aux égouts de produits de consommation contenant des phtalates (p. ex., les produits de soins capillaires, les produits pour le soin de la peau, les parfums, etc.). On s'attend à ce que les rejets dans les eaux usées provenant de produits de consommation soient plus ou moins continus. Tous les rejets de phtalates découlant de produits de consommation ne finissent pas nécessairement dans les eaux usées, il pourrait y avoir des rejets susceptibles de dispersion dans l'ensemble du service, et des produits pourraient aussi être rejetés dans des flux de déchets solides et se déposer dans des sites d'enfouissement.

Pour les 28 phtalates à l'étude, les soumissions de l'industrie fournies en vertu de l'avis de l'article 71 (Environnement Canada, 2014) indiquent que 21 d'entre eux sont commercialisés et que sept de ces substances, soit le BChP, le DBzP, le CHIBP, le BIOP, le DMChP, le DPrP, et le DnHP, ne sont pas commercialisées au Canada au-dessus des seuils de déclaration. Étant donné qu'aucune surveillance environnementale au Canada n'a été menée pour ces sept substances, on ne sait pas

si elles sont présentes dans les eaux, les sédiments ou le sol canadiens, même si du DBzP et du DMCHP ont été détectés dans des échantillons de poussière domestique au Canada (Kubwabo *et al.*, 2013).

Des études qui ont examiné des échantillons d'eau de surface au Canada aux fins de détection de phtalates comprenaient des analyses de 11 des phtalates qui sont connus pour être commercialisés, et les 11 substances ont été détectées dans quelques échantillons au moins.

Les phtalates DMP, DEP, DIBP, DIHepP, DBP, BBP, DEHP, DnOP, DINP, et DIDP ont été détectés dans des eaux de surface, des sédiments et divers organismes aquatiques au Canada (Makepeace *et al.*, 1995; Data Interpretation Group, 1999; McDowell et Metcalfe, 2001; Garrett, 2002; Morin, 2003; Mackintosh *et al.*, 2004; Alberta Environment, 2005; Sosiak et Hebben, 2005; Mackintosh *et al.*, 2006; McConnell, 2007; Blair *et al.*, 2009; Aoki, 2010; Keil *et al.*, 2011; Alaei *et al.*, 2013). Le DCHP a été détecté dans des sédiments au Canada (Alaei *et al.*, 2013). Aucune étude d'échantillonnage canadienne pour des phtalates tels que le B84P, le B79P et le DUP n'a pu être trouvée dans la documentation. L'échantillonnage actuellement mené par des chercheurs d'Environnement Canada peut aider à déterminer si ces substances sont également présentes dans l'environnement.

Outre leur simple présence dans l'environnement, pour que les substances soient incluses dans une évaluation des risques cumulatifs, on doit pouvoir soupçonner qu'elles présentent une cooccurrence sur les plans spatial et temporel. Il existe différentes études dans lesquelles des chercheurs ont mesuré les concentrations de plusieurs phtalates dans des échantillons de milieux naturels canadiens; ces études appuient la thèse de cooccurrence de ces substances. Le tableau 5-1 présente des exemples d'études qui démontrent la cooccurrence de phtalates dans les eaux de surface au Canada.

**Tableau 5-1 – Études canadiennes de surveillance démontrant la cooccurrence de phtalates dans des échantillons d'eau**

Emplacement	Phtalates analysés	Preuve de cooccurrence	Référence
False Creek, Vancouvera	DMP, DEP, DIBP, DBP, BBP, DEHP, DIHepP, DnOP, DIOP, DINP et DIDPb	Les taux de détection variaient de 17 % (pour le DIOP) à 100 % (pour le DMP)	Mackintosh <i>et al.</i> , 2006
Alberta, divers lieux en aval de systèmes de traitement des eaux usées	DMP, DEP, DIBP, DBP, BBP, DEHP, DIHepP, DnOP, DIOP,	Du DMP, du DBP, du DIBP, et du phtalate de diisodécyle ont été détectés dans trois ou quatre des cinq sites d'échantillonnage; neuf autres phtalates ont été détectés à tous les emplacements.	Sosiak et Hebben, 2005

	DINP et DIDP <sup>b</sup>		
Rivière Niagarac, à un débit entrant provenant du lac Érié et à un point de rejet dans le lac Ontario	DMP, DEP, DBP, BBP, DEHP et DnOP	<p>À un débit entrant, du DMP, du DEP et du DBP ont été détectés dans les 38 échantillons, et du DnOP, du BBP et du DEHP ont été détectés dans 26, 9 et 4 des 38 échantillons, respectivement.</p> <p>Au point de rejet, du DMP, du DEP et du DBP ont été détectés dans 45 des 46 échantillons, du DnOP a été détecté dans 25 des 46 échantillons, et du BBP a été détecté dans 11 des 46 échantillons au-dessus des seuils de détection dans tous les échantillons.</p>	Data Interpretation Group (1999)

<sup>a</sup> False Creek est un bras de mer en milieu urbain dans une ancienne zone industrielle qui reçoit les intrants de système de gestion du trop-plein des égouts.

<sup>b</sup> L'étude comprenait également deux autres phtalates n'étant pas à l'étude dans cette évaluation, notamment le DnNP et le phtalate de diisooheptyle.

<sup>d</sup> La rivière Niagara constitue une zone de préoccupation en raison d'une contamination historique causée par des rejets municipaux et industriels et par des lieux d'élimination des déchets.

Il y a une légère possibilité de cooccurrence dans certains cas en raison de la dégradation des phtalates à chaîne plus longue en phtalates à chaîne plus courte. La plus grande partie de la documentation indique que la dégradation des phtalates diesters se produit principalement par l'hydrolyse des liaisons esters pour former des phtalates monoesters et de l'acide phtalique. Toutefois, dans une étude sur une seule souche bactérienne isolée, les chercheurs ont observé une déméthylation des chaînes alkyles menant à la dégradation de phtalates à chaîne plus longue en phtalates à chaîne plus courte (Hashizume *et al.*, 2002). On pense généralement qu'il ne s'agirait pas d'une voie de dégradation importante dans l'environnement naturel.

En résumé, étant donné que bon nombre des rejets de phtalates au Canada finissent par être traités par des systèmes de traitement des eaux usées, il est possible que la cooccurrence des phtalates découle de différentes sources et utilisations. Les données de surveillance disponibles confirment également que tous les phtalates qui ont été analysés sont détectés dans les systèmes aquatiques canadiens, à des degrés divers. Ainsi, on appuie l'hypothèse selon laquelle de nombreux phtalates à l'étude affichent une cooccurrence dans l'environnement canadien.

### 5.3 Méthodes envisagées pour l'évaluation des risques écologiques cumulatifs des phtalates

Pour l'évaluation des risques cumulatifs des phtalates dans l'environnement, il est proposé de suivre une approche progressive, tel qu'il est décrit dans le Cadre de l'OMS et du PISSC (Meek *et al.*, 2011; figure 2-1), dans laquelle des hypothèses simples seront avancées en termes d'estimation des effets et des degrés d'exposition, et ce,

dans une évaluation de niveau inférieur avec des améliorations apportées en fonction des besoins et des données disponibles à des niveaux supérieurs.

Avec une approche progressive, une évaluation plus poussée n'est menée que si les résultats des niveaux d'évaluation inférieurs indiquent un risque potentiel. Cette approche offre l'avantage de concentrer les efforts et les ressources de sorte que les méthodes exigeant beaucoup de travail et de données ne soient pas utilisées si des approches plus simples peuvent déjà indiquer que les phtalates ne sont pas susceptibles de constituer une préoccupation.

Les méthodes proposées pour le calcul du risque cumulatif au premier niveau sont fondées sur l'ajout de concentration. Plusieurs auteurs ont recommandé l'utilisation d'une approche par ajout de concentration pour évaluer les mélanges chimiques, au moins au départ, plutôt qu'une approche par action indépendante, étant donné que toute erreur qui en découlera tendra vers la prudence, fournissant ainsi un scénario de la pire éventualité (Backhaus *et al.*, 2003; Backhaus et Faust, 2012). Il existe plusieurs approches pour déterminer les effets cumulatifs d'un mélange ou d'une combinaison de substances dans les systèmes écologiques, qui sont fondées sur le concept d'ajout de concentration. Ces approches incluent, par exemple, la somme des unités toxiques, le facteur de puissance relative (p. ex., équivalents de toxicité), et les méthodes de l'indice de danger et de l'indice du point de départ. Des descriptions de plusieurs de ces approches ainsi que de leurs avantages et de leurs inconvénients sont fournies dans la section 2 (Approches d'évaluation des risques cumulatifs) et dans Kortenkamp *et al.* (2009).

Les approches envisagées au niveau 1 sont la méthode de la CEE/CESE, la méthode de la somme des unités toxiques, et la méthode des unités toxiques internes. Chacune de ces méthodes est traitée de façon plus approfondie ci-après.

### 5.3.1 Méthode de calcul de la concentration environnementale estimée (CEE) et de la concentration estimée sans effet (CESE)

Dans le cadre de cette méthode, les *concentrations environnementales estimées* (CEE) et les *concentrations estimées sans effet* (CESE) qui sont définies aux fins d'évaluation des substances individuelles sont prises en compte à l'aide d'une approche par ajout de concentration. La méthode de la CEE/CESE est une variante de la méthode de l'indice de danger (tel qu'il est décrit à la section 3.1). Comme dans l'approche de l'indice de danger, une valeur d'exposition (dans le cas présent, la CEE) est divisée par une valeur d'effet (dans le cas présent, la CESE) pour chaque substance du groupe d'évaluation. Ces rapports (p. ex., les quotients de risque; QR) pour toutes les substances sont additionnés pour estimer le risque cumulatif pour l'ensemble du groupe d'évaluation (p. ex., le quotient de risque;  $QR_{CEE/CESE}$ ) :

$$QR_{CEE/CESE} = \sum_{i=1}^n QR_i = \sum_{i=1}^n \frac{CEE_i}{CESE_i}$$

La principale différence entre la méthode de l'indice de danger et la méthode de la CEE/CESE, tel qu'elle est utilisée dans l'évaluation des risques cumulatifs sur la santé humaine, est due au fait suivant : puisque les CEE et les CESE font référence à des concentrations aquatiques, toutes les voies d'absorption pour les organismes aquatiques sont intrinsèquement combinées. Ainsi, il n'est pas nécessaire de calculer des quotients de danger distincts pour les différentes voies d'exposition. L'approche de la CEE/CESE fournit une estimation prudente de la toxicité prévue selon l'ajout de concentration (Backhaus et Faust, 2012).

Pour certains groupes de substances, lors d'une évaluation des risques cumulatifs, les CEE et les CESE seront déjà disponibles à partir de l'évaluation du risque potentiel de chaque substance, de sorte que très peu de travaux supplémentaires seront requis pour calculer le quotient de risque cumulatif ( $QR_{CEE/CESE}$ ). Dans le cas du groupe des substances de phtalates, des CEE et des CESE sont disponibles pour certaines substances de phtalates individuelles à partir de rapports sur l'état des connaissances scientifiques (Environnement Canada et Santé Canada, 2015a, b, c, d). Cependant, il existe également plusieurs phtalates pour lesquels les CESE aquatiques n'ont pu être déterminées, et les rapports sur l'état des connaissances scientifiques n'incluaient pas de CEE ou de CESE pour les autres phtalates pris en compte dans l'évaluation des risques cumulatifs.

Il convient de noter que les CESE devraient être fondées sur des paramètres apicaux liés à la survie, à la croissance, au développement, et à la reproduction, plutôt que sur des paramètres secondaires aux niveaux biochimique, génétique ou cellulaire ou d'autres niveaux suborganiques. Des CESE peuvent également être déterminées pour les phtalates qui causent des effets nocifs à des concentrations au seuil d'hydrosolubilité ou inférieures à ce dernier. Cela signifie que certains phtalates à chaîne plus longue ne seront pas inclus dans une évaluation des risques cumulatifs basée sur la méthode de la CEE/CESE.

Étant donné qu'il peut y avoir plus d'une CEE aquatique pour un phtalate particulier, la méthode de sélection des CEE aux fins d'utilisation dans cette approche est décrite plus en détail dans la section 5.4.2. Backhaus et Faust (2012) notent que, du point de vue technique, cette approche enfreint l'hypothèse d'un ajout de concentration dans la mesure où, en utilisant des CESE, il se peut que les données de toxicité de chaque substance ne fassent pas référence au même paramètre biologique ou type d'organisme. Les diverses CESE peuvent également être calculées à l'aide de facteurs d'évaluation<sup>9</sup> différents, ce qui peut compliquer l'interprétation de la somme.

---

<sup>9</sup> Facteur d'évaluation : Un facteur appliqué à une valeur critique de toxicité afin de calculer la concentration estimée sans effet (CESE) pour une substance. Le facteur d'évaluation vise à : 1) extrapoler à partir des concentrations moyennes avec effet à court terme à des concentrations avec peu ou pas d'effet à long terme, et 2) tenir

Néanmoins, ce calcul simple peut donner une certaine indication permettant de déterminer s'il est nécessaire de peaufiner les estimations du risque cumulatif des substances. Si le quotient de risque cumulatif indique une préoccupation potentielle et qu'on sait que les CEE utilisées pour ce calcul de niveau 1 sont fondées sur des hypothèses très prudentes, des efforts doivent être déployés pour peaufiner les CEE dans la mesure du possible et effectuer une réévaluation à ce niveau.

Si le  $QR_{CEE/CESE}$  n'indique pas de préoccupation potentielle, on conclura alors qu'il n'y a pas de risque cumulatif posé par le groupe des phtalates dans le scénario d'exposition étudié.

### 5.3.2 Somme des unités toxiques

L'approche de la somme des unités toxiques<sup>10</sup> consiste en fait en la somme des unités toxiques pour chaque substance du groupe d'évaluation en vue d'obtenir une unité toxique globale. Une unité toxique représente la concentration d'une substance mise à l'échelle pour sa toxicité relative (Kortenkamp *et al.*, 2009).

Il existe un certain nombre d'incertitudes associées à cette approche. Tout d'abord, on suppose que les substances dans l'ensemble du groupe d'évaluation ont les mêmes mode et mécanisme d'action; en d'autres termes, elles ont les mêmes parcours de résultats néfastes et se lieront ou interagiront avec le même récepteur ou interagiront avec le même tissu. Dans le cas des phtalates, les substances semblent avoir un mode d'action basé sur une narcose dans les organismes aquatiques, au moins pour des effets aigus; par conséquent, le mécanisme d'action est probablement une interaction non spécifique avec des membranes cellulaires causant la rupture de la membrane. On présume également que la plupart des effets chroniques découlant de l'exposition aux phtalates sont également dus à une narcose.

Deuxièmement, l'approche suppose qu'il n'y a pas d'interactions entre les substances; ainsi, les effets combinés seront additifs et non antagonistes ou synergiques. Aucun renseignement n'a été trouvé dans la documentation indiquant qu'un mélange de phtalates aurait des effets antagonistes ou synergiques. Chen *et al.* (2014) ont examiné la toxicité aiguë de six phtalates chez des embryons de poisson zèbre (DBP, BBP, DEHP, DnOP, DINP, et DIDP) individuellement et dans un mélange de volumes égaux.

---

compte des variations intraspécifiques et interspécifiques en termes de sensibilité à la substance.

<sup>10</sup> Unité toxique : Nombre sans dimension résultant de la division du niveau d'exposition (par ex., une CEE) par un paramètre de toxicité aiguë ou chronique donné (par ex.,  $CE_{50}$  ou CSEO). On obtient les unités toxiques d'un mélange (UTm) par l'addition de ses diverses unités toxiques.

Ils ont découvert que le mélange était plus toxique que chacun des phtalates seul et qu'il montrait une toxicité additive.

Troisièmement, toutes les données de toxicité individuelles devraient faire référence au même type d'organisme (p. ex., tous les poissons, invertébrés ou algues) et au même paramètre biologique (p. ex., toutes les concentrations létales médianes). Cette hypothèse serait confirmée par la sélection de données de toxicité pour le calcul de la somme des unités toxiques.

On doit respecter différentes exigences lors du choix des valeurs écotoxicologiques terminales aux fins du calcul de la somme des unités toxiques. Premièrement, des données sur la toxicité doivent être disponibles pour le même type d'espèces (c.-à-d. des algues, des invertébrés ou des poissons) pour chaque substance du groupe d'évaluation. L'ajout de concentration exige que différents groupes taxinomiques ne soient pas mélangés dans le même calcul (Backhaus et Faust, 2012). Deuxièmement, le même type de paramètre, de dose avec effet et de durée d'exposition doit être utilisé pour toutes les données de toxicité incluses dans le calcul. On préfère utiliser toutes les valeurs de  $CE_x$ , car elles sont fondées sur la régression plutôt que sur des paramètres basés sur le test d'hypothèse, comme les concentrations sans effet observé (CSEO) ou les concentrations minimales avec effet observé (CMEO). Kortenkamp *et al.* (2009) sont contre l'utilisation de CSEO avec ajout de concentration, car elles peuvent varier dans leur niveau d'effet (une CSEO est définie comme n'étant pas statistiquement différente des témoins, mais, en fait, elle ne représente pas un niveau d'effet de 0 %). Par conséquent, l'utilisation de CSEO est déconseillée, car les données de toxicité pour chaque substance ne feront pas nécessairement référence au même niveau d'effet. Pour les substances qui n'offrent pas de données de toxicité empiriques, nous proposons de tenir compte de l'utilisation d'analogues, de données déduites à partir d'analogues ou de données écotoxicologiques modélisées (p. ex., ECOSAR, 2012; Kipka et Di Toro, 2009). Il convient également de noter que les valeurs de toxicité devraient être basées sur des paramètres apicaux qui ont des effets au niveau de la population (p. ex., survie, croissance ou reproduction), plutôt que sur des paramètres basés sur les effets au niveau subcellulaire. Lorsqu'il y a plusieurs valeurs de  $CE_x$  disponibles (tel qu'il est déterminé par des évaluations de sommaires de rigueur d'étude) disponibles pour le même groupe taxinomique (p. ex., algues, invertébrés, poissons) pour une substance particulière, il est proposé d'utiliser la plus faible somme d'unités toxiques (valeur la plus sensible).

Compte tenu des hypothèses de mode d'action similaire et des effets additifs, toute substance dans le groupe d'évaluation devrait théoriquement être interchangeable avec une substance, et la toxicité globale demeurera la même tant que les unités toxiques totales demeureront constantes.

La somme des unités toxiques (SUT) pour un groupe de substances est calculée à l'aide de l'équation suivante (tirée de Sprague, 1970) :

$$SUT = \sum_{i=1}^n UT_i = \sum_{i=1}^n \frac{CEE_i}{CE_{x,i}}$$

Où :

SUT = somme des unités toxiques utilisée pour obtenir l'unité toxique (UT) pour le groupe de substances

$n$  = nombre total de substances individuelles dans le groupe

$CEE_i$  = concentration environnementale estimée de la substance  $i$

$CE_{x,i}$  = le paramètre écotoxicologique d'une substance  $i$  (p. ex.,  $CE_{50}$  pour l'inhibition de la croissance des algues)

$UT_i$  = unité toxique de la substance  $i$  dans le groupe (mise à l'échelle pour la concentration de chaque composant en termes de toxicité individuelle, ce qui, dans le cas des phtalates, est la fonction de leur capacité de biodisponibilité et de bioaccumulation)

Ainsi, fondamentalement, une unité toxique est calculée pour chaque substance dans le groupe en divisant la concentration environnementale estimée par sa concentration entraînant un effet. Ces unités toxiques sont ensuite additionnées pour toutes les substances du groupe d'évaluation. En règle générale, une  $CE_{50}$  est utilisée comme concentration entraînant un effet (c.-à-d.  $x = 50\%$ ), mais il est possible de calculer la SUT pour tout autre niveau d'effet (p. ex., la  $CE_{10}$ ). Si la SUT est égale à 1, cela laisse supposer que le groupe de substances aura un effet total  $x$ ; et la SUT est inférieure ou supérieure à 1, le groupe de substances devrait avoir un effet plus ou moins important, respectivement.

Backhaus et Faust (2012) proposent de calculer des sommes d'unités toxiques distinctes pour chacun des trois groupes taxinomiques, à savoir les algues, les daphnies et les poissons. Dans le cadre de la méthode de la somme des unités toxiques proposée par Sprague (1970), il est été suggéré que les sommes d'unités toxiques soient calculées sur une base d'espèces individuelles. L'examen par groupe taxinomique est plutôt une approche pragmatique pour tenir compte de la variabilité des espèces, tout en reconnaissant que des données de toxicité pour les mêmes espèces peuvent ne pas être disponibles pour toutes les substances à l'étude. Les SUT peuvent également être calculées pour plus d'un type de scénario d'exposition (p. ex., à l'aide de CEE pour différents secteurs ou scénarios d'exposition). La combinaison du groupe taxinomique et du scénario d'exposition qui est jugée la plus sensible au groupe de substances (p. ex., la STU la plus élevée), après l'application d'un facteur d'évaluation pertinent, est sélectionnée. Si les paramètres écotoxicologiques utilisés sont aigus (p. ex.,  $CL_{50}$  de 96 h chez le poisson), il est alors proposé d'utiliser un facteur d'évaluation de 10 pour extrapoler de l'exposition à court terme à l'exposition à long terme. Il s'agit

du même facteur qui serait utilisé par Environnement Canada dans l'évaluation d'une substance unique. Étant donné que trois groupes taxinomiques sont pris en compte, on propose qu'une extrapolation de la variabilité ne soit pas nécessaire. Par conséquent, si les paramètres écotoxicologiques utilisés sont chroniques (p. ex. CSEO après 28 jours pour les invertébrés), il est proposé d'utiliser un facteur d'évaluation de 1. La valeur obtenue est le quotient de risque pour le groupe chimique ( $QR_{SUT}$ ), tel qu'il est décrit dans l'équation suivante :

$$QR_{SUT} = \max(SUT_{algue} \times FA, SUT_{daphnie} \times FA, SUT_{poisson} \times FA)$$

$$= \max \left[ \sum_{i=1}^n \frac{CEE_i}{CEX_{i,algue}} \times FA, \sum_{i=1}^n \frac{CEE_i}{CEX_{i,daphnie}} \times FA, \sum_{i=1}^n \frac{CEE_i}{CEX_{i,poisson}} \times FA \right]$$

Où :

$QR_{STU}$  = quotient de risque basé sur les sommes des unités toxiques pour divers groupes taxinomiques

SUT = somme des unités toxiques pour un groupe taxinomique particulier

$n$  = nombre total de substances individuelles dans le groupe d'évaluation

$CEE_i$  = concentration environnementale estimée de la substance  $i$  dans le mélange

$CEX_i$  = le paramètre écotoxicologique (p. ex.,  $CE_{50}$  ou  $CL_{50}$ ) pour la substance  $i$  dans le mélange pour un groupe taxinomique particulier

FA = facteur d'évaluation

En d'autres termes, pour chaque substance dans l'évaluation des effets cumulatifs, une unité toxique est calculée pour les algues en divisant la concentration environnementale estimée par la concentration minimale avec effet pour les algues, et ces unités toxiques pour toutes les substances sont additionnées pour donner une somme des unités toxiques pour les algues. Cette étape est réalisée simultanément pour les invertébrés et les poissons en vue de calculer les unités toxiques pour chacun de ces groupes taxinomiques. La somme la plus élevée pour les trois groupes taxinomiques est sélectionnée et multipliée par un facteur d'évaluation afin de donner un quotient de risque basé sur les sommes d'unités toxiques ( $QR_{SUT}$ ).

Si le  $QR_{SUT}$  obtenu est inférieur à 1, cela laisse supposer que les effets combinés des substances sont peu susceptibles d'avoir un effet néfaste sur l'environnement. Toutefois, si le  $QR_{SUT}$  est proche de 1 ou supérieur à 1, un examen plus approfondi des données, des hypothèses et des éléments de preuve sera nécessaire pour déterminer s'il y a un risque pour l'écosystème dû aux effets combinés des produits chimiques. À

ce stade, on doit étudier les principales sources d'incertitude dans l'évaluation et si un peaufinage est approprié.

Sur le plan conceptuel, la principale différence entre cette méthode et la méthode de la CEE/CESE est l'ordre dans lequel les toxicités des substances individuelles et du groupe des substances combinées sont estimées (Backhaus et Faust, 2012b). Avec le  $QR_{CEE/CESE}$ , la toxicité des substances individuelles pour l'écosystème aquatique dans son ensemble est déterminée d'abord (par le calcul des CESE), puis la toxicité du groupe des substances combinées est évaluée (en additionnant les valeurs individuelles de CEE et de CESE). Dans le calcul du  $QR_{SUT}$ , la toxicité du groupe des substances combinées est d'abord estimée pour chaque groupe taxinomique en additionnant les valeurs individuelles de CEE et de CESE. Ensuite, le risque du groupe des substances combinées pour l'écosystème aquatique dans son ensemble est évalué à l'aide d'une approche standard pour un seul produit chimique, en sélectionnant le groupe taxinomique le plus sensible.

L'une des limites associées à la méthode de la somme des unités toxiques, similairement à la méthode de la CEE/CESE, est que les phtalates qui ne causent pas d'effets nocifs à leur limite d'hydrosolubilité (comme les phtalates à chaîne plus longue) seraient exclus du calcul. Cela pourrait donner lieu à une sous-estimation des risques écologiques cumulatifs posés par les phtalates.

### 5.3.3 Somme des unités toxiques internes

La troisième approche de niveau 1 est la somme des unités toxiques internes. Cette approche est également fondée sur l'ajout de concentration et suppose un mode d'action commun entre les substances, mais plutôt que d'additionner les unités toxiques fondées sur les concentrations d'exposition externe des substances (p. ex., dans l'eau), elle additionne les unités toxiques internes (c.-à-d. sur la base des concentrations dans les tissus de l'organisme).

Cette approche est également appelée l'approche des résidus corporels critiques. Un *résidu corporel critique* (RCC) est la concentration interne d'une substance chimique dans un organisme aquatique, qui correspond à une mesure particulière de la toxicité. Pour les produits chimiques ayant le même mode d'action, les RCC devraient être relativement constants. McCarty et Mackay (1993) ont déterminé que les RCC associés à la narcose neutre à létalité aiguë de référence dans de petits organismes aquatiques varient généralement de 2 à 8 mmol/kg environ, tandis que les expositions chroniques varient de 0,2 à 0,8 mmol/kg.

L'avantage de cette approche est qu'elle tient compte de la capacité de la substance d'être absorbée et libérée à un site d'action toxique au sein de l'organisme. Cela peut être particulièrement pertinent dans le cas des phtalates à chaîne plus longue qui ont une très faible hydrosolubilité. Plusieurs rapports ont été publiés sur la somme des résidus corporels critiques en vue d'examiner les risques cumulatifs (Dyer *et al.*, 2000; Dyer *et al.*, 2010; Escher *et al.*, 2010).

La somme des unités toxiques interne (UTI) pour un groupe de substances est calculée à l'aide de l'équation suivante (tirée de Dyer *et al.*, 2010) :

$$UTI_{\text{somme}} = \sum_{i=1}^n UTI_i = \sum_{i=1}^n \frac{CI_i}{CEI_{x,i}} = \sum_{i=1}^n \frac{CEE_i \times FBA_i}{RCC}$$

Où :

$UTI_{\text{somme}}$  = somme des unités toxiques internes utilisée pour obtenir l'unité toxique interne pour le groupe de substances

$UTI_i$  = unité toxique interne de la substance  $i$  dans le groupe

$n$  = nombre total de substances individuelles au sein du groupe

$CI_i$  = concentration interne de la substance  $i$  dans le groupe

$CEI_{x,i}$  = concentration avec effet interne de la substance  $i$  dans le groupe

$CEE_i$  = concentration environnementale estimée de la substance  $i$  dans le groupe (ou pourrait également être une concentration environnementale mesurée)

$FBA_i$  = facteur de bioaccumulation (ou facteur de bioconcentration)

$RCC$  = résidu corporel critique pour la narcose chronique

En d'autres termes, pour chacune des substances du groupe d'évaluation, une unité toxique interne est calculée en divisant la concentration interne par une concentration avec effet interne. Ces unités toxiques sont additionnées pour donner une somme des unités toxiques internes pour le groupe de substances.

La concentration interne peut être estimée en multipliant la concentration dans l'eau ( $CEE$ , prévue ou mesurée) par le facteur de bioaccumulation pour cette substance (ou le facteur de bioconcentration, si un  $FBA$  n'est pas disponible).

La concentration avec effet interne est le résidu corporel critique associé à une narcose neutre de base et serait la même pour toutes les substances du groupe. Pour l'évaluation des risques cumulatifs des phtalates, l'extrémité inférieure de la plage de  $RCC$  pour les narcotiques proposée par McCarty et Mackay (1993) serait utilisée, c'est-à-dire 2 mmol/kg pour la létalité aiguë et 0,2 mmol/kg pour la toxicité chronique.

Si l' $UTI_s$  est inférieure à 1, cela indiquera que les effets combinés des substances du groupe sont peu susceptibles d'avoir un effet néfaste. Toutefois, si l' $UTI_m$  est proche de 1 ou supérieure à 1, un examen plus approfondi des données, des hypothèses et des éléments de preuve sera nécessaire pour déterminer s'il y a un risque pour l'écosystème dû aux effets combinés du groupe chimique.

## 5.4 Approche proposée pour l'évaluation des risques écologiques cumulatifs des phtalates

En tenant compte des trois méthodes décrites pour l'évaluation de niveau 1 des risques cumulatifs pour l'environnement, il est proposé d'utiliser la méthode de la somme des

unités toxiques internes. Il s'agit de la seule approche parmi les trois qui peut tenir compte des phtalates à longue chaîne, compte tenu de l'absence d'effets toxiques observés à des concentrations allant jusqu'à leur limite d'hydrosolubilité. L'inclusion des phtalates à longue chaîne dans l'évaluation des risques cumulatifs est souhaitable, car même s'ils ne sont pas particulièrement toxiques, ce sont les phtalates qui sont commercialisés en quantités les plus élevées au Canada.

La plupart des données disponibles pour ces substances sont axées sur les systèmes aquatiques. Même si bon nombre des phtalates devraient se répartir dans les sédiments et peuvent se retrouver dans le sol (p. ex., en raison de l'épandage de biosolides contenant des phtalates), compte tenu des données très limitées disponibles pour ces milieux, les sédiments et le sol ne seront pas pris en compte dans cette approche. Le peu de données disponibles indique également qu'il est peu probable qu'il y ait des préoccupations liées aux phtalates dans ces milieux. Les données disponibles sur la toxicité pour les organismes vivant dans les sédiments et le sol indiquent que ces derniers ne sont pas particulièrement sensibles aux phtalates individuels, et aucun effet n'est généralement observé à une concentration allant jusqu'à 1 000 mg/kg ou plus. Dans le cadre d'une étude ayant mesuré des concentrations de cinq phtalates dans des biosolides découlant de systèmes de traitement des eaux usées dans la région de Vancouver, il a été conclu que les concentrations (toutes inférieures ou égales à 11 mg/kg) étaient suffisamment faibles pour ne pas présenter un risque de dépassement des normes provinciales de qualité du sol pour ces phtalates, quelle que soit la quantité de biosolides appliquée au sol (Bright et Healey, 2003). De la même manière, un article de synthèse qui a évalué plusieurs catégories de substances dans les biosolides et leurs effets nocifs possibles par l'intermédiaire de l'épandage de biosolides a classé les phtalates parmi les contaminants de faible priorité en matière de recherche et de surveillance dans les biosolides (Clarke et Smith, 2011).

#### 5.4.1 Sélection des substances

Aux fins d'évaluation des phtalates, il est proposé de prendre en compte les 28 phtalates décrits dans les tableaux 1-1 à 1-3 en tant que composants potentiels dans l'évaluation des risques cumulatifs des phtalates pour l'environnement. Il est reconnu que cette approche ne représente pas une évaluation de la classe des substances, étant donné qu'il y a plusieurs autres phtalates qui sont connus pour être commercialisés au Canada. Toutefois, on suppose que cette approche devrait indiquer si les phtalates dans l'environnement canadien sont susceptibles de constituer une source de préoccupation. Si l'évaluation fondée sur ces 28 phtalates indique un quotient de risque qui s'approche de 1, des travaux supplémentaires seront alors envisagés pour déterminer si l'inclusion d'autres phtalates dans le groupe d'évaluation peut entraîner un risque.

D'après les 28 phtalates inclus dans les tableaux 1-1 à 1-3, la liste visant à être incluse dans une évaluation des risques cumulatifs peut être davantage réduite sur la base du potentiel d'exposition et de cooccurrence. Il devrait y avoir des preuves de la présence de ces phtalates sur le marché canadien, de leur présence dans les milieux naturels au

Canada, et de leur potentiel de cooccurrence. Ces renseignements ont été décrits précédemment dans la section 5.2.2. Un résumé de ces considérations pour chacun des 28 phtalates est fourni dans le Tableau 5-2.

**Tableau 5-2 Éléments de preuve de l'exposition aux fins d'inclusion des substances de phtalates dans l'évaluation des risques écologiques cumulatifs**

Substance	Fabrication, utilisation et importation au Canada <sup>1</sup>	Présence dans les milieux naturels au Canada <sup>2</sup>	Preuve de cooccurrence <sup>3</sup>	Inclusion dans l'ERC
DMP	Oui	Oui	Oui	Oui
DEP	Oui	Oui	Oui	Oui
DPrP	Non	NA	N.D.	AD
DIBP	Oui	Oui	Oui	Oui
CHIBP	Non	NA	N.D.	AD
BCHP	Non	NA	N.D.	AD
DBP	Oui	Oui	Oui	Oui
BBP	Oui	Oui	Oui	Oui
DCHP	Oui	NA	N.D.	AD
DMCHP	Non	NA	N.D.	AD
DIHepP	Oui	Oui	Oui	Oui
DIOP	Oui	NA	N.D.	AD
BIOP	Non	NA	N.D.	AD
DEHP	Oui	Oui	Oui	Oui
DnHP	Non	NA	N.D.	AD
79P	Oui	NA	N.D.	AD
DINP <sub>1,2</sub>	Oui	Oui	Oui	Oui
B79P	Oui	NA	N.D.	AD
B84P	Oui	NA	N.D.	AD
DBzP	Non	NA	N.D.	AD
610P	Oui	NA	N.D.	AD
DIDP	Oui	Oui	Oui	Oui
DnOP	Oui	Oui	Oui	Oui
D911P	Oui	NA	N.D.	AD
DUP	Oui	NA	N.D.	AD
D911P-2	Oui	NA	N.D.	AD
DTDP	Oui	NA	N.D.	AD
DIUP	Oui	NA	N.D.	AD

ERC : évaluation des risques cumulatifs, DN : données non disponibles; AD : à déterminer

<sup>1</sup> Tel qu'il est déterminé par l'entremise de résultats en vertu de l'article 71 pour l'année de déclaration 2012 (Environnement Canada, 2014)

<sup>2</sup> La détection dans le cadre d'études de surveillance des eaux de surface, des sédiments et de biotes aquatiques divers au Canada

<sup>3</sup> Détection de phtalates dans des échantillons environnementaux canadiens avec d'autres phtalates sur cette liste

Parmi les 28 phtalates à l'étude, les résultats de l'enquête menée en vertu de l'article 71 (Environnement Canada 2014) indiquent que 21 de ces substances étaient commercialisées au Canada en 2012, tandis que sept d'entre elles ne semblent pas être commercialisées au Canada à des quantités supérieures aux seuils de déclaration (c.-à-d. la fabrication ou l'importation de quantités supérieures à 100 kg ou l'utilisation de quantités supérieures à 1 000 kg, à une concentration égale ou supérieure à 0,001 % par poids). On s'attend à ce que les substances qui n'ont pas été déclarées en vertu de l'article 71 contribuent peu ou pas à l'exposition cumulative aux phtalates. Toutefois, ces substances ne seraient pas automatiquement exclues de l'évaluation des risques cumulatifs, car elles pourraient encore être commercialisées à de très faibles quantités, ou pourraient migrer dans l'environnement à partir de produits ayant contenu les substances dans le passé. La contribution de ces substances à l'évaluation des risques cumulatifs pourrait être mieux définie par l'analyse d'échantillons environnementaux canadiens, qui est en cours.

Des études qui ont examiné des échantillons d'eau de surface du Canada pour les phtalates incluaient des analyses de 11 des phtalates, et l'ensemble de ces substances ont été détectées dans au moins quelques échantillons (voir les références citées à la section 5.2.2). Aucun effort n'a été déployé à ce jour pour surveiller les 17 autres substances, de sorte qu'on ne sait pas si elles sont présentes dans les eaux canadiennes ou non. Encore une fois, une campagne d'échantillonnage est en cours afin d'analyser les 28 phtalates dans les milieux naturels à divers emplacements au Canada. Ces données seront prises en compte dans l'évaluation des risques cumulatifs et permettront de mieux cerner les substances qui sont susceptibles de présenter une cooccurrence.

Les substances qui sont jugées comme ne présentant pas de cooccurrence dans l'environnement canadien ne contribueraient nullement (contribution de 0) au calcul des risques cumulatifs pour l'environnement.

#### **5.4.2 Sélection des concentrations d'exposition**

Il existe plusieurs options pour déterminer les concentrations environnementales estimées (CEE) à inclure dans le calcul du risque cumulatif. Les différents types d'estimations de l'exposition varient en termes de complexité et de données d'entrée requises. Voici les options possibles :

- Déterminer des CEE modélisées pour plusieurs scénarios génériques (p. ex., pour différents secteurs) et calculer les quotients de risque pour chaque scénario séparément.
- Déterminer des CEE modélisées pour des lieux géographiques locaux spécifiques qui peuvent accueillir des effluents de divers secteurs/sources (p. ex., le point de rejet d'un système de traitement des eaux usées) et calculer les quotients de risque pour chaque emplacement séparément.
- Déterminer les concentrations environnementales mesurées pour des lieux géographiques spécifiques sur la base des données disponibles.

Pour des évaluations des risques menées dans le cadre de la Directive-cadre sur l'eau de l'Union européenne, il a été noté que les expositions combinées à plusieurs substances chimiques est déterminée par des mesures propres au site et par la prise en compte des plans d'eau de façon individuelle (au cas par cas) (CSPC, CSRSE, CSRSEN, 2011).

Il est proposé que pour l'évaluation de premier niveau, la plus forte CEE aquatique disponible pour chaque substance soit utilisée, peu importe si elle est basée sur des scénarios, des secteurs ou des emplacements différents. Cette approche simple et prudente indiquerait s'il y a une préoccupation potentielle ou non, et s'il serait utile de fournir des efforts supplémentaires pour peaufiner l'évaluation. Avec cette approche, il est important de s'assurer que toutes les sources potentielles de phtalates ont été prises en compte et que l'on est convaincu que la CEE choisie représente les plus fortes concentrations prévues. Si une préoccupation potentielle est indiquée, plusieurs valeurs de  $UTI_{\text{somme}}$  pourront être calculées pour des sites individuels, à l'aide de concentrations environnementales mesurées, afin d'évaluer davantage la préoccupation potentielle aux emplacements où des concentrations de phtalates plus élevées sont prévues.

La définition de quotients de risque sur la base d'effets cumulatifs découlant d'installations industrielles et d'activités commerciales n'est pas pratique et est déconseillée. Dans de nombreux cas, les utilisations de phtalates peuvent être relativement spécialisées de sorte que, dans la plupart des cas, une installation ou activité particulière n'utilise qu'une ou deux substances de phtalates. Même dans les cas où une installation ou activité peut impliquer un plus grand nombre de phtalates, l'utilisation de traitements par lots limite très souvent le risque de cooccurrence. Il est également peu probable que des rejets d'un secteur donné dans l'environnement se produisent de manière isolée d'autres sources de phtalates. Des renseignements fournis sur des installations canadiennes qui fabriquent ou utilisent les phtalates indiquent que tous les effluents liquides provenant de ces installations sont rejetés dans les égouts municipaux (Environnement Canada, 2014). Tout système de traitement des eaux usées donné peut aussi recevoir des phtalates provenant d'installations associées à un secteur industriel et serait susceptible de recevoir des phtalates de sources non industrielles, telles que l'utilisation par les consommateurs de produits de soins personnels; ainsi, de tels rejets sont peu susceptibles d'entraîner des expositions combinées à plusieurs phtalates dans l'environnement, découlant notamment d'une seule installation ou d'un seul secteur.

### 5.4.3 Sélection des facteurs de bioaccumulation

Pour la méthode de la somme des unités toxiques internes, des expositions internes sont estimées à l'aide d'un facteur de bioaccumulation (FBA) et du facteur de bioconcentration (FBC). Il est proposé que les valeurs du FBA soient utilisées de préférence, le cas échéant, afin de tenir compte de l'exposition potentielle par voie alimentaire chez les organismes supérieurs. Des FBA (ou FBC) basés sur des données expérimentales fiables (tel qu'il a été évalué à l'aide de sommaires de rigueur d'études)

seraient utilisés de préférence, avec des FBA modélisés utilisés pour les substances qui manquent de données expérimentales. Idéalement, des concentrations internes seraient calculées séparément pour chaque groupe taxinomique (p. ex., les algues, les invertébrés et les poissons). Cependant, pour bon nombre de phtalates, des facteurs de bioaccumulation sont uniquement disponibles pour les poissons. Concernant les quelques phtalates qui offrent des données sur le FBA ou le FBC pour les algues et les invertébrés, il n'y a pas de différences évidentes dans la plage de valeurs relatives aux poissons. L'absorption des phtalates peut être plus importante chez les poissons que chez les invertébrés en raison de l'exposition par voie alimentaire ainsi que par l'eau, mais d'un autre côté, les taux de transformation et d'élimination sont aussi probablement plus élevés dans les niveaux trophiques supérieurs. Par conséquent, pour des raisons d'uniformité, il est proposé d'utiliser les FBA les plus fiables chez les poissons pour chaque substance afin de calculer les concentrations internes.

#### 5.4.4 Établissement d'une conclusion sur les risques écologiques cumulatifs de certains phtalates

Une fois que les CEE et les FBA ont été sélectionnés pour chacune des substances, un quotient de risque basé sur l'ajout de concentration peut être calculé à l'aide de la méthode de la somme des unités toxiques internes. Si ce calcul n'indique aucune source de préoccupation pour l'environnement (p. ex., le quotient de risque pour le groupe de substances est bien inférieur à 1), on conclura alors que les phtalates à l'étude ne présentent pas de risque pour l'environnement par l'entremise de leurs effets combinés. Toutefois si la  $UTI_{\text{somme}}$  est proche de 1 ou supérieure à cette valeur, on envisagerait alors des options potentielles pour des améliorations de niveau 2.

Il y a plusieurs améliorations au niveau 2 qui peuvent être envisagées, mais celles qui auraient l'incidence la plus importante sont susceptibles d'être des améliorations des estimations de l'exposition. Ces améliorations pourraient inclure une révision des hypothèses prudentes qui ont été utilisées pour prévoir des expositions et l'étude des possibilités de formuler des hypothèses plus réalistes.

Si des préoccupations sont toujours indiquées et des améliorations sont nécessaires, on proposera alors d'utiliser des CEE basées sur des concentrations environnementales estimées pour chaque substance dans les eaux de surface ambiantes du Canada ou dans des effluents de système de traitement des eaux usées (auxquelles un facteur de dilution sera appliqué). Des CEE seront déterminées en tenant compte du 95<sup>e</sup> centile des concentrations mesurées disponibles pour une substance donnée, découlant d'études fiables. Des études de surveillance seront évaluées afin de garantir que des méthodes d'échantillonnage et d'analyse adéquates ont été utilisées et que des précautions ont été prises pour réduire au minimum la contamination potentielle des échantillons découlant d'autres sources. La contamination des échantillons d'analyse est un problème majeur pour les analyses de phtalates, avec des sources potentielles de contamination à chaque stade du processus, y compris l'échantillonnage, la préparation des échantillons et l'analyse chromatographique (David *et al.*, 2003). Idéalement, les concentrations mesurées seraient prises en compte pour

plusieurs lieux représentatifs au Canada, y compris ceux où de plus fortes concentrations de phtalates sont prévues. Une campagne d'échantillonnage est actuellement menée par des chercheurs d'Environnement Canada pour obtenir des concentrations environnementales mesurées des 28 phtalates d'intérêt à différents lieux ciblés au Canada. Des sites d'échantillonnage ont été sélectionnés pour représenter des zones où le plus fort risque de rejets industriels est prévu. En outre, des effluents de systèmes de traitement des eaux usées qui reçoivent principalement des intrants provenant de l'utilisation domestique d'eau et de lixiviats de sites d'enfouissement (c.-à-d., sans intrants industriels) seront également analysés afin d'obtenir une indication des concentrations environnementales potentielles de phtalates découlant de rejets de produits de consommation.

Une autre amélioration possible consiste à retirer du calcul du risque cumulatif, les substances qui présentent un faible risque et une faible exposition, si l'on soupçonne que leur inclusion peut exacerber les risques liés à des estimations plus prudentes. Une approche de deuxième niveau pourrait également comprendre l'utilisation de méthodes probabilistes pour estimer les niveaux d'exposition potentiels à l'aide de la répartition totale des données de surveillance disponibles.

Après les améliorations de niveau 2, si une préoccupation potentielle est toujours indiquée, on conclura alors que les phtalates à l'étude peuvent poser un risque pour l'environnement par l'entremise de leurs effets combinés (même si certaines de ces substances ne sont pas préoccupantes individuellement).

Les conclusions de l'évaluation des effets cumulatifs pour les phtalates seraient fondées sur un certain nombre d'éléments de preuve et peuvent comprendre une combinaison de conclusions sur des substances individuelles ou des groupes de phtalates.

Si l'on conclut qu'un groupe de phtalates ou un phtalate individuel peut poser un risque pour l'environnement, on étudiera alors davantage les mesures de gestion des risques qui doivent être prises pour prévenir ou réduire les rejets. Les résultats de l'évaluation des risques cumulatifs indiquent les phtalates qui contribuent le plus au risque cumulatif, ce qui peut aider à axer les mesures sur les phtalates les plus préoccupants. Ces résultats peuvent également indiquer la mesure dans laquelle des modifications des quantités utilisées ou des tendances peuvent influencer sur le risque cumulatif, en vue de prévenir le remplacement des substances par d'autres substances dangereuses. Tout plan d'action proposé sera publié aux fins d'examens et de commentaires du public.

## **5.5 Incertitudes liées à l'approche écologique**

Une liste relativement complète des incertitudes prévues dans le cadre de l'évaluation des risques liés à un mélange ou à une combinaison de plusieurs produits chimiques est fournie par les trois comités scientifiques de la Commission européenne (CSPC,

CSRSE, CSRSEN, 2011). Des exemples précis d'incertitude qui s'appliquent à l'approche proposée pour l'évaluation des phtalates sont décrits ci-dessous.

Dans le cadre de cette approche, qui est fondée sur l'additivité des effets combinés, nous présumons que tous les effets nocifs causés par les phtalates sont dus à une narcose et que ce mode d'action est le même pour tous les types d'organismes (algues, invertébrés, poissons). Cependant, on sait que certains phtalates peuvent être œstrogéniques ou qu'ils peuvent améliorer l'activité œstrogénique. Par conséquent, il est possible que certaines des données de toxicité déclarées découlent de modes d'action autres que la narcose et qu'ils ne soient, par conséquent, pas strictement additifs.

La disponibilité et la pertinence de la base de données sur la bioaccumulation suscitent des incertitudes. Parmi les phtalates qui offrent des valeurs de FBA et de FBC, dans de nombreux cas, ces valeurs ne sont disponibles que pour quelques organismes et souvent que pour certains d'entre eux dans les principaux groupes taxinomiques des poissons, des invertébrés et des algues. Par conséquent, les valeurs du FBA ou du FBC peuvent ne pas refléter la plage des potentiels de bioaccumulation dans les groupes taxinomiques. En outre, pour certains phtalates, des données empiriques sur la bioaccumulation ne sont pas disponibles; ainsi, il a été proposé d'utiliser dans le cadre de cette approche des données déduites à partir d'analogues ou des données modélisées pour ces substances. Cela donne lieu à certaines incertitudes, car les données déduites à partir d'analogues et les données modélisées sur la toxicité peuvent surestimer ou sous-estimer le potentiel de bioaccumulation des phtalates d'intérêt. L'annexe C donne des détails et une justification sur des analogues qui sont proposés pour la technique de lecture croisée fondée sur des paramètres écologiques.

Les scénarios d'exposition qui sont en cours d'élaboration pour ces substances sont dans de nombreux cas fondés sur des hypothèses par défaut. Dans la plupart des cas, ces hypothèses sont considérées comme étant prudentes, mais on ne sait pas dans quelle mesure elles sont comparables aux conditions réelles. Dans les cas où des concentrations environnementales mesurées sont utilisées au lieu des concentrations prévues, il pourrait y avoir des incertitudes quant à savoir si les données d'échantillonnage sont représentatives des concentrations à d'autres emplacements, ou s'il s'agit d'une indication d'un scénario réaliste de la pire éventualité.

La mesure dans laquelle la coexposition d'organismes aux différents composants du groupe d'évaluation se produit est quelque peu incertaine. Cet aspect peut être influencé par de nombreux facteurs, tels que la persistance des phtalates (qui varie en fonction de la longueur de la chaîne alkyle) et le caractère épisodique ou continu des expositions (qui varie en fonction des différentes utilisations des phtalates). Cette incertitude serait traitée de la meilleure façon par l'échantillonnage à divers lieux afin de déterminer les concentrations environnementales mesurées pour tous les phtalates dans le groupe d'évaluation. Une campagne d'échantillonnage est actuellement menée par des chercheurs d'Environnement Canada et devrait aider à remédier à cette incertitude.

En outre, l'approche proposée est axée sur les 28 diesters phtaliques qui ont été analysés en vertu de l'article 71 (c.-à-d. 14 phtalates au sein du groupe, et 14 phtalates supplémentaires à l'étude afin d'éclairer l'évaluation des risques cumulatifs). Il existe plusieurs autres phtalates qui figurent sur la Liste intérieure des substances du Canada, qui sont connus pour être commercialisés au Canada, mais qui ne satisfont pas aux critères de catégorisation. Ces autres phtalates, qui ne sont pas pris en compte dans cette approche, pourraient présenter une cooccurrence avec les phtalates qui sont évalués et pourraient également contribuer aux effets cumulatifs dans l'environnement. Les contributions relatives de ces autres phtalates présentent une incertitude. En n'incluant pas ces autres phtalates, le potentiel d'effets nocifs pour les organismes aquatiques pourrait être sous-estimé.

Il est également connu que des monoesters phtaliques ainsi que de l'acide et des alcools phtaliques sont produits en tant que dérivés par l'entremise de la dégradation biotique et abiotique des diesters (Hashizume *et al.*, 2002; Amir *et al.*, 2005; Nalli *et al.*, 2006). Diverses études indiquent que les monoesters ont des demi-vies relativement courtes (p. ex., Scholz, 2003). Cependant, avec des rejets continus de phtalates, les organismes aquatiques peuvent subir des expositions chroniques aux dérivés. Dans une étude qui a surveillé les phtalates dans une rivière au Japon, on a observé que les concentrations de monoesters phtaliques de phtalate de di-n-butyle et de phtalate de mono(2-éthylhexyle) étaient, en général, légèrement inférieures aux concentrations des diesters correspondants, et les concentrations de phtalates monométhyliques étaient habituellement plus élevées que les concentrations de DMP (Suzuki *et al.*, 2001). Pour les trois autres diesters phtaliques qui ont été détectés dans l'eau de la rivière (DEP, DIBP, BBP), les monoesters correspondants n'ont pas été décelés (Suzuki *et al.*, 2001). Des études sur divers monoesters à chaîne courte et moyenne et l'acide phtalique ont démontré que ces produits de décomposition sont également beaucoup moins toxiques pour les organismes aquatiques que les diesters correspondants (Scholz, 2003; Jonsson et Baun, 2003; Gartshore *et al.*, 2003). Dans le cas des phtalates à chaîne longue, bien que l'on ait tendance à n'observer aucun effet aquatique avec les diesters en raison de leur très faible hydrosolubilité, une toxicité aiguë est observée pour les monoesters à chaîne longue dans la plage de mg/L, en raison de leur hydrosolubilité et de leur biodisponibilité plus élevée (Scholz, 2003; Staples *et al.*, 2011). On ne sait pas si les monoesters phtaliques peuvent aussi contribuer de manière significative à l'ensemble des effets combinés des phtalates dans les milieux aquatiques. À ce stade, il n'est pas proposé d'inclure, sur le plan quantitatif, des effets additifs de monoesters phtaliques qui peuvent être présents dans l'eau. Cependant, cette incertitude peut être considérée comme un autre élément de preuve dans le cadre de l'évaluation globale des risques écologiques cumulatifs posés par des phtalates. Des effets additifs de monoesters qui sont produits à l'intérieur d'un organisme par la biotransformation après l'absorption de diesters phtaliques seraient implicitement traités au moyen de la méthode de la somme des unités toxiques internes.

Il convient également de noter que cette approche proposée n'évalue que le risque posé par une combinaison de phtalates, séparément des autres substances. Toutefois, d'un point de vue réaliste, de nombreux autres types de produits chimiques agissant

également par un mode d'action narcotique, seraient généralement présents dans l'environnement et, par conséquent, pourraient aussi avoir des effets additifs avec les phtalates. L'étude du risque d'effets cumulatifs liés à des mélanges complexes comportant des phtalates et d'autres types de substances va au-delà de la portée de la présente évaluation.

## 6 Résumé

### 6.1 Évaluation en matière de santé humaine

Des phtalates peuvent affecter des voies biologiques chez des rats, provoquant des effets néfastes communs liés au syndrome des phtalates chez le rat. L'élaboration des sous-groupes de phtalates proposés découle d'une analyse RSA utilisant des études liées à des effets mécanistes pour l'insuffisance androgénique causée par des phtalates au cours du développement de l'appareil reproducteur mâle et serait utilisée pour combler les lacunes dans les données.

Santé Canada propose que les risques cumulatifs soient évalués en fonction de l'hypothèse selon laquelle les phtalates agissent par ajout de dose et que le risque soit estimé au moyen de l'approche de l'indice de danger en tenant compte du facteur de puissance relative, si les données le permettent. Les évaluations internationales des risques cumulatifs à ce jour appuient l'application de l'approche de l'indice de danger et l'utilisation d'un facteur de puissance relative, tel qu'il est illustré dans le récent rapport du CHAP (USCPSC, 2014). Le Cadre d'évaluation des risques des expositions combinées à plusieurs produits chimiques de l'OMS et du PISSC (*WHO/IPCS Framework for Risk Assessment of Combined Exposures to Multiple Chemicals*) (Meek *et al.*, 2001) sera observé pour chaque danger et exposition avec des améliorations selon des niveaux d'évaluation supérieurs au besoin et dans la mesure du possible. D'après les renseignements disponibles pour le moment, une caractérisation du danger de niveau 1 est réalisable avec des améliorations des points de départ par l'entremise du calcul d'une dose repère (BMD) et de limites inférieures de l'intervalle de confiance de la dose repère (BMDL), si les données le permettent. Les données d'exposition qui sont actuellement disponibles permettront d'effectuer une caractérisation de l'exposition de niveau 2 comprenant une combinaison d'estimations déterministes et probabilistes en plus d'intégrer des données de biosurveillance qui seront estimées en parallèle.

Les principales hypothèses de l'évaluation des risques cumulatifs sont que les substances agissent par ajout de dose et qu'elles agissent par un mode d'action commun avec des voies biologiques menant à des effets communs du syndrome des phtalates chez le rat. Les lacunes dans les données seront comblées à l'aide de données déduites à partir d'analogues pour le paramètre de développement fondé sur l'approche provisoire mise au point par Santé Canada (2015). Il est proposé que les phtalates montrant des effets liés au syndrome des phtalates chez le rat et dont on relève la présence ou on suppose raisonnablement la présence sur le marché canadien, ou qui démontrent une cooccurrence ou une coexposition soient inclus dans l'évaluation des risques cumulatifs. Il se peut que les estimations de l'exposition ne soient pas seulement limitées aux substances pour lesquelles des données de

surveillance sont disponibles. Par ailleurs, seules les expositions à court terme, subchronique et chronique seront analysées dans l'évaluation des risques cumulatifs. Les incertitudes de l'évaluation comprennent la détermination des effets les plus représentatifs dans le syndrome des phtalates chez le rat pour calculer les points de départ liés à la puissance variable démontrée à travers ces effets. Les estimations de l'exposition affichent une variabilité et une incertitude dans les algorithmes utilisés pour estimer l'exposition; cette incertitude est accentuée pour toutes les substances dans un contexte d'effets cumulatifs et peut entraîner des surestimations de l'exposition. À l'avenir, Santé Canada mettra en œuvre une approche progressive pour l'évaluation des risques cumulatifs des phtalates, en procédant à un peaufinage lorsque cela est nécessaire et dans la mesure du possible et en utilisant les renseignements disponibles.

## 6.2 Évaluation écologique

Dans les organismes aquatiques, les phtalates à chaîne longue ou moyenne peuvent causer des effets nocifs par l'entremise d'un mode d'action narcotique non spécifique. On considère également que les phtalates à chaîne longue agissent par une narcose, mais on n'observe généralement pas d'effets néfastes dans les organismes aquatiques à des concentrations atteignant leurs limites d'hydrosolubilité. Compte tenu du mode d'action et des preuves de cooccurrence dans les eaux de surface canadiennes pour certains de ces phtalates au moins, il est proposé de tenir compte des risques écologiques cumulatifs des phtalates pour les trois sous-groupes collectivement, à l'aide de la méthode de la somme des unités toxiques internes. Cette méthode, qui est fondée sur des résidus corporels critiques, n'exige pas l'utilisation de données sur la toxicité basées sur des concentrations externes de phtalates dans l'eau et, par conséquent, permet la prise en compte des phtalates à chaîne longue.

La collecte et l'analyse d'échantillons environnementaux provenant de tout le Canada sont actuellement menées pour les 28 phtalates à l'étude. Ces données aideront à confirmer la présence et la cooccurrence de phtalates individuels et à fournir des estimations des degrés d'exposition.

Une technique de lecture croisée impliquant des analogues appropriés (décrite à l'annexe C) sera utilisée pour combler les lacunes dans les données dans la mesure du possible, et une modélisation servira à traiter les lacunes dans les données restantes, au besoin. Les phtalates dont la présence est détectée dans l'environnement canadien et qui présentent une cooccurrence, tel qu'il a été déterminé par les campagnes d'échantillonnage, seront inclus dans l'évaluation des risques cumulatifs. Des incertitudes liées à l'approche comprennent des hypothèses utilisées pour prévoir les degrés d'exposition dans les eaux canadiennes et déterminer si ces prévisions sont représentatives de tous les emplacements dans le pays. Un manque de données empiriques sur la bioaccumulation pour certains phtalates présente également une certaine incertitude dans les estimations des concentrations d'exposition internes. La limitation de la portée de l'évaluation des risques cumulatifs des 28 phtalates peut également sous-estimer le risque cumulatif, car on sait qu'il y a d'autres phtalates sur la

Liste intérieure des substances du Canada, et les concentrations de dérivés monoesters dans la colonne d'eau ne sont pas prises en compte.

Si l'évaluation de niveau 1 indique un risque potentiel, d'autres améliorations seront apportées à l'évaluation des risques écologiques cumulatifs, si les données le permettent.

### 6.3 Prochaines étapes

Les représentants de l'industrie et les autres parties intéressées sont invités à soumettre leurs commentaires sur la présente approche pour l'évaluation des risques cumulatifs de certains phtalates. Les commentaires reçus seront pris en compte lors de l'achèvement de l'approche pour l'évaluation des effets cumulatifs du groupe des substances de phtalates. Une ébauche d'évaluation préalable qui intègre la prise en compte des risques cumulatifs et qui présente les conclusions proposées sur la question visant à déterminer si ces substances répondent aux critères énoncés à l'article 64 de la LCPE (1999), est prévue pour publication en 2016 afin de recueillir les commentaires du public.

## 7 Références

Adams, W.J., Biddinger, G.R., Robillard, K.A., Gorsuch, J.W. 1995. A summary of the acute toxicity of 14 phthalate esters to representative aquatic organisms. *Environ Toxicol Chem* 14(9):1569-1574.

Akingbemi, B., Youker, R., Sottas, C., Ge, R., Katz, E., Klinefelter, G., Zirkin, B., Hardy, M. 2001. Modulation of rat Leydig cell steroidogenic function by di(2-ethylhexyl)phthalate. *Biology of Reproduction* 65(4):1252-1259.

Alaee, M., Bisbicos, T., Shah, A., Pacepavicius, G. 2013. A strategy for determination of CMP phthalates in environmental matrices. Présentation pour Environnement Canada, Direction générale des sciences et de la technologie.

Amir, S., Hafidi, M., Merlina, G., Hamdi, H., Jouraiphy, A., El Gharous, M., Revel, J.C. 2005. Fate of phthalic acid esters during composting of both lagooning and activated sludges. *Process Biochemistry* 40(6):2183-2190.

Andrade, A.J.M., Grande, S.W., Talsness, C.E., Grote, K., Golombiewski, A., Sterner-Kock, A., Chahoud, I. 2006. A dose response study following *in utero* and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): Effects on androgenic status, developmental landmarks and testicular histology in male offspring rats. *Toxicology* 225:64-74.

Aoki, K.A. 2010. A study of the anti-androgenic effects of the phthalate ester, din-butyl phthalate, on two freshwater fish species, the fathead minnow and the three-spined stickleback. Thèse. 1-333 p.

Arbuckle, T. Données inédites. Communication personnelle adressée au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes du ministère de l'Environnement et du développement durable des ressources, septembre 2014.

Backhaus, T., Altenberger, R., Arrhenius, A., Blanck, H., Faust, M., Finizio, A., Gramatica, P., Grote, M., Junghans, M., Meyer, W., *et al.* 2003. The BEAM-project: prediction and assessment of mixture toxicities in the aquatic environment. *Continental Shelf Research* 23:1757-1769.

Backhaus, T., Faust, M. 2012. Predictive environmental risk assessment of chemical mixtures: a conceptual framework. *Environ Sci Technol* 46:2564-2573.

Backhaus, T., Faust, M. 2012b. Supporting information for: Predictive environmental risk assessment of chemical mixtures: a conceptual framework. *Environ Sci Technol* 46:2564-2573. 9 p. Accès : <http://www.thomasbackhaus.eu/wp-content/uploads/Backhaus-Faust-supporting-information-EST-2012.pdf> [consulté le 3 septembre 2014].

Balbuena, P., Campbell, J. Jr, Clewell, H.J. 3rd, Clewell, R.A. 2013. Evaluation of a predictive in vitro Leydig cell assay for anti-androgenicity of phthalate esters in the rat. *Toxicol In Vitro*. 27(6), 1711-1718.

Barlow, N.J., McIntyre, B.S., Foster, P.M. 2004. Male reproductive tract lesions at 6, 12 and 18 months of age following *in utero* exposure to di(n-butyl) phthalate. *Toxicol Pathol*. 32:79-90.

Benson, R. 2009. Hazard to the developing male reproductive system from cumulative exposure to phthalate esters – dibutyl phthalates, diisobutyl phthalate, butylbenzyl phthalate, diethylhexyl phthalate, dipehtylphthalate and diisononyl phthalate. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 53:90-101.

Birch M. Toxicological investigation of CP 67573-3. In: O. o. P. US Environmental Protection Agency, Pesticides, and Toxic Substances, editor. Washington, DC: Office of Pesticide Programs, US Government Printing Office; 1993. Rapport non publié n° 4-70-90 (1970) de la compagnie Monsanto Corporation, produit par Younger Laboratories, Inc. (Reference from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3288661/>)

Blair, J.D., Ikonou, M.G., Kelly, B.C., Surrige, B., Gobas, F.A.P.C. 2009. Ultra-trace determination of phthalate ester metabolites in seawater, sediments, and biota from an urbanized marine inlet by LC/ESI-MS/MS. *Environ Sci Technol* 43(16):6262-6268.

Boekelheide, K., Kleymenova, E., Liu, K., Swanson, C., Gaido, K.W. Dose-dependent effects on cell proliferation, seminiferous tubules, and male germ cells in the fetal rat testis following exposure to di(n-butyl) phthalate. *Microsc Res Tech.*, août 2009; 72(8):629-38.

Boîte à outils QSAR de l'OCDE [outil de déduction à partir d'analogues]. 2012. Version 3.0. Paris (France) : Organisation de coopération et de développement économiques, Direction de l'environnement. Accès : [www.oecd.org/document/23/0,3343,en\\_2649\\_34379\\_33957015\\_1\\_1\\_1\\_1,00.html](http://www.oecd.org/document/23/0,3343,en_2649_34379_33957015_1_1_1_1,00.html) [consulté en juin 2014].

Borch, J., Ladefoged, O., Hass, U., Vinggaard, A.M., 2004. Steroidogenesis in fetal male rats is reduced by DEHP and DINP, but endocrine effects of DEHP are not modulated by DEHA in fetal, prepubertal, and adult male rats. *Reproductive Toxicology* (Elmsford, NY) 18, 53-61.

Bright, D.A., Healey, 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. *Environ. Pollut.* 126:39-49.

Call, D.J., Markee, T.P., Geiger, D.L., Brooke, L.T., VandeVenter, F.A., Cox, D.A., Genisot, K.I., Robillard, K.A., Gorsuch, J.W., Parkerton, T.F., *et al.* 2001. An assessment of the toxicity of phthalate esters to freshwater benthos. 1. Aqueous exposures. *Environ Toxicol Chem* 20(8):1798-1804.

Canada. Ministère de l'Environnement, ministère de la Santé. 2011. Plan pour gérer certaines substances inscrites sur la *Liste intérieure*. Ministère de l'Environnement et ministère de la Santé, LCPE 1999. *Gazette du Canada*, Partie I, 8 octobre 2011. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2011/2011-10-08/html/notice-avis-fra.html>

Canada. Ministère de l'Environnement, ministère de la Santé. 2012. Profil de groupe pour les phtalates. Ministère de l'Environnement et ministère de la Santé, LCPE 1999. Accès : <http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/group/phthalate/profil-fra.php>

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.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Sans date. National Health and Nutrition Examination Survey, 2013-2014. Overview. Accès : [www.cdc.gov/nchs/data/nhanes\\_13\\_14\\_overview\\_brochure.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes_13_14_overview_brochure.pdf) [téléchargé le 4 février 2014].

[CDC] Centers for Disease Control and Prevention. 2014. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Updated Tables, March 2013. Accès : [www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport\\_UpdatedTables\\_Mar2013.pdf](http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Mar2013.pdf)

Chang, J.W., Yan, B.R., Change, M.H., Tseng, S.H., Kao, Y.M., Chen, J.C., Lee, C.C. 2014. Cumulative risk assessment for plasticizer-contaminated food using the hazard index approach. *Environmental Pollution* 189, 77-84.

Chemical Watch. 2014. Danes to propose candidate list phthalates as EDCS but country withdraws ban on DEHP, DBP, BBP and DIBP. *Chemical Watch Global Risk and Regulation News*, 2 juillet 2014. Accès : <http://chemicalwatch.com/20387/danes-to-propose-candidate-list-phthalates-as-edcs>

Chen, X., Xu, S., Tan, T., Lee, S.T., Cheng, S.H., Lee, F.W.F., Xu, S.J.L., Ho, K.C. 2014. Toxicity and estrogenic endocrine disrupting activity of phthalates and their mixtures. *Int J Environ Res Public Health* 11:3156-3168.

Christiansen, L.B., Pedersen, K.L., Pedersen, S.N., Korsgaard, B., Bjerregaard, P. 2000. *In vivo* comparison of xenoestrogens using rainbow trout vitellogenin induction as a screening system. *Environ. Toxicol. Chem.* 19(7):1867-1874.

Christiansen, S., Boberg, J., Axelstad, M., Dalgaard, M., Vinggaard, A.M., Metzdorff, S.B., Hass, U., 2010. Low-dose perinatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate induces anti-androgenic effects in male rats. *Reproductive Toxicology* (Elmsford, NY) 30, 313-321.

Clarke, B.O., Smith, S.R. 2011. Review of 'emerging' organic contaminants in biosolids and assessment of international research priorities for the agricultural use of biosolids. *Environ Internat* 37:226-247.

Clewell R.A., Kremer J.J., Williams C.C., Campbell J.L., Sochaski M.A., Andersen M.E., Borghoff S.J. 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, R.A., Campbell, J.L., Ross, S.M., Gaido, K.W., Clewell, H.J. 3<sup>rd</sup>, Andersen, M.E. 2010. Assessing the relevance of *in vitro* measures of phthalate inhibition of steroidogenesis for *in vivo* response. *Toxicol In Vitro.* 24(1):327-34.

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.

[CPSC] Consumer Product Safety Commission. 2010. Consumer Product Safety Commission Notice of Meeting of Chronic Hazard Advisory Panel on Phthalates. Federal Register Vol. 75, No. 68 Friday April 9<sup>th</sup>, 2010. Accès : <http://www.cpsc.gov//PageFiles/126513/chap04142010.pdf>

Culty, M., Thuillier, R., Li, W., Wang, Y., Martinez-Arguelles, D.B., Benjamin, C.G., Triantafilou, K.M., Zirkin, B.R., Papadopoulos, V. 2008. *In utero* exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate exerts both short-term and long-lasting suppressive effects on testosterone production in the rat. *Biology of Reproduction* 78:1018-1028.

Data Interpretation Group. 1999. Joint evaluation of upstream/downstream Niagara River data 1996-97. Prepared by Data Interpretation Group, River Monitoring Committee. A joint publication of Environment Canada, US Environmental Protection Agency, Ontario Ministry of the Environment, NY State Department of Environmental Conservation.

David, F., Sandra, P., Tienpoint, B., Vanwalleghem, F., Ikonou, M. 2003. Analytical methods review. *In*: Staples, C.A. (éd.). The Handbook of Environmental Chemistry: Phthalate Esters. Berlin : Springer-Verlag. Volume 3. Partie Q. p. 9-56.

David, R. M., McKee, R. H., Butala, J. H., Barter, R. A. and Kayser, M. 2001. Esters of Aromatic Mono-, Di-, and Tricarboxylic Acids, Aromatic Diacids and Di-, Tri-, Or Polyalcohols. *Patty's Toxicology*. p 80.

Dourson, M., Becker, R., Haber, L., Pottenger, L., Bredfeldt, T., Fenner-Crisp, P. 2013. Advancing human health risk assessment: Integrating recent advisory committee recommendations.

Draize J, Alvarez E, Whitesell M, Woodard G, Hagan E, and Nelson A. 1948. Toxicological investigations of compounds proposed for use as insect repellents: A. local and systemic effects following topical skin application; B. acute oral toxicity C. Pathological examination. *J Pharmacol Exp Ther*, May 1948 93:26-39.

Dyer, S.D., White-Hull, C., Shephard, B.K. 2000. Assessments of chemical mixtures via toxicity reference values overpredict hazard to Ohio fish communities. *Environ. Sci. Technol.* 34:2518-2524.

Dyer, S., Warne, M.S.J., Meyer, J.S., Leslie, H.A., Escher, B.I. 2010. Tissue residue approach for chemical mixtures. *Integrated Environ. Assess. Manage.* 7(1):99-115.

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. 2011. Annex XV Restriction Report Proposal for Restriction DEHP, BBP, DBP, DIBP. Environmental Protection Agency du Danemark, 12 août 2011, Copenhagen (Danemark).

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. 2012a. Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on four phthalates ECHA/RAC/RES-O-0000001412-86-07/F. Adopté le 15 juin 2012. Helsinki (Finlande). Accès : <http://echa.europa.eu/documents/10162/77cf7d29-ba63-4901-aded-59cf75536e06>

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. 2012. Guidance on the application of the CLP criteria. Version 3.0. Accès : [http://echa.europa.eu/documents/10162/13562/clp\\_en.pdf](http://echa.europa.eu/documents/10162/13562/clp_en.pdf)

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. 2014. REACH (aperçu). Accès : <http://echa.europa.eu/regulations/reach>

[ECHA] European Chemicals Agency. 2013. Evaluation of new scientific evidence concerning DINP and DIDP. Final Review Report. Available from:  
<http://echa.europa.eu/documents/10162/31b4067e-de40-4044-93e8-9c9ff1960715>

[ECOSAR] Ecological Structure Activity Relationships Class Program [modèle d'évaluation]. 2012. Version 1.11. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)

Environnement Canada. 2014. Données sur les substances du Groupe de substances des phtalates recueillies en vertu de l'article 71 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis concernant certaines substances de phtalates*. Données préparées par Environnement Canada, Santé Canada; Programme des substances existantes.

Environnement Canada, Santé Canada. 2015a. 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. Gatineau (Qc): Environnement Canada, Santé Canada : Programme des substances existantes. Disponible sur demande à l'adresse [substances@ec.gc.ca](mailto:substances@ec.gc.ca).

Environnement Canada, Santé Canada. 2015b. Rapport sur l'état des connaissances scientifiques : Groupe de substances des phtalates, Phtalate de diisononyle : phtalates de dialkyles ramifiés en C8-10, riches en C9 (DINP). Numéros de registre du Chemical Abstracts Service : 28553-12-0, 68515-48-0. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Santé Canada : Programme des substances existantes. Disponible sur demande à l'adresse [substances@ec.gc.ca](mailto:substances@ec.gc.ca).

Environnement Canada, Santé Canada. 2015c. Rapport sur l'état des connaissances scientifiques : Groupe de substances des phtalates, esters phtaliques à chaîne courte : phtalate de diméthyle (DMP) : Numéros de registre du Chemical Abstracts Service : 131-11-3. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Santé Canada : Programme des substances existantes. Disponible sur demande à l'adresse [substances@ec.gc.ca](mailto:substances@ec.gc.ca).

Environnement Canada, Santé Canada. 2015d. Rapport sur l'état des connaissances scientifiques : Groupe de substances des phtalates : esters phtaliques à chaîne longue : phtalate de diisodécyle (DIDP) et phtalate de diundécyle (DUP) : Numéros de registre du Chemical Abstracts Service : 26761-40-0, 68515-49-1; 3648-20-2. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Santé Canada : Programme des substances existantes. Disponible sur demande à l'adresse [substances@ec.gc.ca](mailto:substances@ec.gc.ca).

[EPA du Danemark] Environmental Protection Agency du Danemark. 2011. Annex XV: Restriction Report Proposal for a restriction. EPA du Danemark, Copenhagen, Version 2. Accès : <http://echa.europa.eu/documents/10162/c6781e1e-1128-45c2-bf48-8890876fa719>

[EPA du Danemark] Environmental Protection Agency du Danemark. 2013. Danish EPA Phthalate Strategy (ébauche). Avril 2013. Accès : [http://www.mst.dk/pv\\_obj\\_cache/pv\\_obj\\_id\\_1C577769E9549B83E4E2448EF1EB44B34CF60900/filename/strategiUK.pdf](http://www.mst.dk/pv_obj_cache/pv_obj_id_1C577769E9549B83E4E2448EF1EB44B34CF60900/filename/strategiUK.pdf)

[EPA du Danemark] Environmental Protection Agency du Danemark. 2014. Danish EPA withdraw of legislation of ban on Phthalates. Avril 2013. (n'est disponible qu'en danois). Accès : <http://mim.dk/nyheder/2014/jul/brosboel-eu-kommissionen-skal-op-i-gear-paa-kemikalieomraadet/>

Escher, B.I., Hermens, J.L.M. 2002. Modes of action in ecotoxicology: their role in body burdens, species sensitivity, QSARs, and mixture effects. *Environ Sci Technol* 36(20):4201-4217.

Escher, B.I., Ashauer, R., Dyer, S., Hermens, J.L.M., Lee, J.-H., Leslie, H.A., Mayer, P., Meador, J.P., Warne, M.S.J. 2010. Crucial role of mechanisms and modes of toxic action for understanding tissue residue toxicity and internal effect concentrations of organic chemicals. Publications, Agencies and Staff of the U.S. Department of Commerce. Paper 259.

Exxon Mobil. 2010. Proposed Approach to Conducting a Cumulative Risk Assessment for 6 Phthalates (DINP, DIDP, DnOP, DEHP, DBP and BBP). ExxonMobil Chemical Company.

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

Garrett, C.L. 2002. Phthalate esters in harbour areas of south coastal British Columbia. Regional Program Report No. 02-04. Mars 2002. Vancouver (C.-B.) : Environnement Canada, Direction de la protection de l'environnement, région du Pacifique et du Yukon.

Gartshore, J., Cooper, D.G., Nicell, J.A. 2003. Biodegradation of plasticizers by *Rhodotorula rubra*. *Environ Toxicol Chem* 22(6):1244-1251.

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

Gray, L.E., Jr., Barlow, N.J., Howdeshell, K.L., Ostby, J.S., Furr, J.R., Gray, C.L., 2009. Transgenerational effects of di (2-ethylhexyl) phthalate in the male CRL:CD(SD) rat: Added value of assessing multiple offspring per litter. *ToxSci* 110, 411-425.

Hallmark, N., Walker, M., McKinnell, C., Mahood, I.K., Scott, H., Bayne, R., Coutts, S., Anderson, R.A., Greig, I., Morris, K., Sharpe, R.M. 2007. Effects of Monobutyl and Di(*n*-butyl) Phthalate *in vitro* on Steroidogenesis and Leydig Cell Aggregation in Foetal Testis

Explants from the Rat: Comparison with Effects *in vivo* in the Foetal Rat and Neonatal Marmoset and *in vitro* in the Human. *Environmental Health Perspectives* 115(3).

Hannas, B.R., Furr, J., Lambright, C.S., Wilson, V.S., Foster, P.M., Gray, L.E. Jr., 2011a. Dipentyl phthalate dosing during sexual differentiation disrupts fetal testis function and postnatal development of the male Sprague-Dawley rat with greater relative potency than other phthalates. *Toxicol Sci* 120, 184-193.

Hannas, B.R., Lambright, C.S., Furr, J., Howdeshell, K.L., Wilson, V.S., Gray, L.E.Jr., 2011b. 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, 206-216.

Hannas, B.R., Lambright, C.S., Furr, J., Howdeshell, K.L., Wilson, V.S., Gray, L.E. Jr., 2011c. 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. *ToxSci* 123, 206-216.

Hannas, B.R., Lambright, C.S., Furr, J., Evans, N., Foster, P.M.D., Gray, E.L., Wilson, V.S. 2012. Genomic biomarkers of phthalate-induced male reproductive developmental toxicity: A targeted RT-PCR array approach for defining relative potency. *Toxicol Sci* 125(2):544-557.

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):209-214.

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

Hutchison, G.R., Sharpe, R.M., Mahood, I.K., Jobling, M., Walker, M., McKinnell, C., Mason, J.I., Scott, H.M. 2008a. The origins and time of appearance of focal testicular dysgenesis in an animal model of testicular dysgenesis syndrome: evidence for delayed testis development? *International Journal of Andrology* 31(2):103-111.

Hutchison, G.R., Scott, H.M., Walker, M., McKinnell, C., Ferrara, D., Mahood, I.K., Sharpe, R.M. 2008b. Sertoli cell development and function in an animal model of testicular dysgenesis syndrome. *Biol Reprod.* 78(2):352-60.

Jiang, J., Ma, L., Yuan, L., Wang, X., Zhang, W. 2007. Study on developmental abnormalities in hypospadiac male rats induced by maternal exposure to di-n-butyl phthalate (DBP). *Toxicology* 232(3):286-93.

- 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):3037-3043.
- Keil, R., Salemme, K., Forrest, B., Neibauer, J., Logsdon, M. 2011. Differential presence of anthropogenic compounds dissolved in the marine waters of Puget Sound, WA and Barkley Sound, BC. *Mar Pollut Bull* 62(11):2404-2411. [cité dans Bergé *et al.*, 2013].
- Kipka, U., Di Toro, D.M. 2009. Technical basis for polar and nonpolar narcotic chemicals and polycyclic aromatic hydrocarbon criteria. III. A polyparameter model for target lipid partitioning. *Environ Toxicol Chem* 28(7):1429-1438.
- Kortenkamp, A., Backhaus, T., Faust, M. 2009. State of the art report on mixture toxicity. Final Report. 22 December 2009. DG ENV, European Commission. 391 p. [consulté le 22 juillet 2014]. Accès : [ec.europa.eu/environment/chemicals/effects/pdf/report\\_mixture\\_toxicity.pdf](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/effects/pdf/report_mixture_toxicity.pdf)
- Kortenkamp, A., Faust, M. 2010. Combined exposure to anti-androgenic chemicals: steps towards cumulative risk assessment. *International Journal of Andrology* 22:463-474.
- Kubwabo, C., Rasmussen, P., Fan, X., Kosarac, I., Wu, F., Zidek, A., Kuchta, S. 2013. Analysis of selected phthalates in Canadian indoor dust collected using household vacuum and standardized sampling techniques. *Indoor Air* 23:506-514.
- Lee, K.Y., Shibutani, M., Takagi, H., Kato, N., Takigami, S., Uneyama, C., Hirose, M. 2004. Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring after maternal exposure during the period from late gestation through lactation. *Toxicology* 203:221-238.
- Lehmann, K.P., Phillips, S., Sar, M., Foster, P.M., Gaido, K.W. 2004. Dose-dependent alterations in gene expression and testosterone synthesis in the foetal testes of male rats exposed to di (n-butyl) phthalate. *Toxicological Sciences* 81:60-68.
- Li, M., Qiu, L., Zhang, Y., Hua, Y., Tu, S., He, Y., Wen, S., Wang, Q., Wei, G. Dose-related effect by maternal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate plasticizer on inducing hypospadiac male rats. *Environ Toxicol Pharmacol.*, janvier 2013; 35(1):55-60.
- Lin, H., Lian, Q.Q., Hu, G.X., Jin, Y., Zhang, Y., Hardy, D.O., Chen, G.R., Lu, Z.Q., Sottas, C.M., Hardy, M.P., Ge, R.S. *In utero* and lactational exposures to diethylhexyl-phthalate affect two populations of Leydig cells in male Long-Evans rats. *Biol Reprod.*, mai 2009; 80(5):882-8.
- Liu, K., Lehmann, K.P., Sar, M., Young, S.S., Gaido, K.W., 2005. Gene expression profiling following *in utero* exposure to phthalate esters reveals new gene targets in the etiology of testicular dysgenesis. *Biol Reprod* 73, 180-192.

Mackintosh, C.E., Maldonado, J., Hongwu, J., Hoover, N., Chong, A., Ikononou, M.G., Gobas, F.A.P.C. 2004. Distribution of phthalate esters in a marine aquatic food web: Comparison to polychlorinated biphenyls. *Environ Sci Technol* 38:2011-2020.

Mackintosh, C.E., Maldonado, J.A., Ikononou, M.G., Gobas, F.A.P.C. 2006. Sorption of phthalate esters and PCBs in a marine ecosystem. *Environ Sci Technol* 40(11):3481-3488.

Mahood, K., Scott, H.M., Brown, R., Hallmark, N., Walker, M., Sharpe, R.M. 2007. *In utero* exposure to di(n-butyl) phthalate and testicular dysgenesis: comparison of foetal and adult end points and their dose sensitivity. *Environmental Health Perspectives* 115 (suppl. 1).

Makepeace, D.K., Smith, D.W., Stanley, S.J. 1995. Urban stormwater quality: summary of contaminant data. *Crit Rev Environ Sci Technol* 25(2):93-139. [cité dans Bergé *et al.*, 2013].

Martino-Andrade, A.J., Chahoud, I. 2010. Reproductive toxicity of phthalate esters. *Molecular Nutrition and Food Research* 54(1):148-157.

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*. Sous presse.

Mayer, P., Reichenberg, F. 2006. Can highly hydrophobic organic substances cause aquatic baseline toxicity and can they contribute to mixture toxicity? *Environ Toxicol Chem* 25(10):2639-2644.

McCarty, L.S., Mackay, D. 1993. Enhancing ecotoxicological modeling and assessment: body residues and modes of toxic action. *Environ. Sci. Technol.* 27:1719-1728.

McConnell, M.L. 2007. Distribution of phthalate monoesters in an aquatic food web. School of Resource and Environmental Management. Master of Resource Management (thèse). Report No. 426. Spring 2007. Burnaby (C.-B.): Université Simon Fraser.

McDowell, D.C., Metcalfe, C.D. 2001. Phthalate esters in sediments near a sewage treatment plant outflow in Hamilton Harbour, Ontario: SFE extraction and environmental distribution. *J Great Lakes Res* 27(1):3-9.

Meek, M., Boobis, A., Crofton, K., Heinemeyer, G., VanRaaij, M., Vickers, C. 2011. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 60:S1-S14.

Meek, M. 2013. International experience in addressing combined exposures: increasing the efficiency of assessment. *Toxicology* 313:185-189.

Mint A, Hotchkiss S.A.M. 1993. Percutaneous absorption of dimethyl phthalate and di-n-butyl phthalate through rat and human skin in vitro. Dans *Prediction of percutaneous penetration*. dir. : Brain KR, J. V., Hadgraft J et Walters KA. Cardiff. Cité dans Bureau Européen des Substances Chimiques (2003), *STS Publishing*. 646–57 pp.

Mint A, Hotchkiss S.A.M. et Caldwell J. 1994. Percutaneous absorption of diethyl phthalate through rat and human skin in vitro. *Toxicol In Vitro* 8(2):251–6.

Moore, R., Rudy, T., Lin, T.-M., Ko, K., Peterson, R. 2001. Abnormalities of sexual development in male rats with in utero and lactational exposure to the antiandrogenic plasticizer di(2-ethylhexyl) phthalate. *Environmental Health Perspectives* 109(3):229-237.

Morin, A. 2003. Distribution of phthalate esters in a marine mammal food chain from Canada's eastern Arctic. School of Resource and Environmental Management. Master of Resource Management (thèse). Report No. 338. August 2003. Burnaby (C.-B.) : Université Simon Fraser.

Mylchreest, E., Sar, M., Cattley, R.C., Foster, P.M. 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* 156:81-95.

Mylchreest, E., Wallace, D., Cattley, R.C., Foster, P.M.D. 2000. Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to di(n-butyl) phthalate during late gestation. *Toxicological Sciences* 55:143-151.

[NAS] National Academy of Science. 2008. Phthalates and Cumulative Risk Assessment the Task Ahead. Committee on Health Risks of Phthalates. Washington (DC) : The National Academies Press. Accès : [http://www.nap.edu/openbook.php?record\\_id=12528](http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=12528)

[NICNAS] Australian Government Department of Health and Ageing, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. 2012. Diisononyl Phthalate. Priority Existing Chemical Assessment. Report No. 35. Sydney (Australie) : Commonwealth d'Australie. Accès : <http://www.nicnas.gov.au/chemical-information/pec-assessments>

[NICNAS] Australian Government Department of Health and Ageing, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. 2013. Dibutyl Phthalate. Priority Existing Chemical Assessment. Report No. 36. Sydney (Australie) : Commonwealth d'Australie. Accès : <http://www.nicnas.gov.au/chemical-information/pec-assessments>

[NICNAS] Australian Government Department of Health and Ageing. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. 2014a. Dimethyl Phthalate. Priority Existing Chemical Assessment. Report No. 37. Sydney (Australie) : Commonwealth d'Australie. Accès : <http://www.nicnas.gov.au/chemical-information/pec-assessments>

[NICNAS] Australian Government Department of Health. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. 2014b. Di(methoxyethyl) Phthalate. Priority Existing Chemical Assessment. Report No. 38. Sydney (Australie) : Commonwealth d'Australie. Accès : <http://www.nicnas.gov.au/chemical-information/pec-assessments>

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2013. Guidance document on developing and assessing adverse outcome pathways. Paris (France) : OCDE, Direction de l'environnement. Series on Testing and Assessment No. 184. Report No.: ENV/JM/MONO(2013)6, JT03338300. Accès : [http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2013\)6&doclanguage=en](http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2013)6&doclanguage=en)

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2014. Guidance on Grouping of Chemicals, Second Edition. Paris (France) : OCDE, Direction de l'environnement. Series on Testing and Assessment No. 194. Report No.: ENV/JM/MONO(2014)4, JT03356214. Accès : [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2014\)4&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2014)4&doclanguage=en)

Parkerton, T.F., Konkell, W.J. 2000. Application of quantitative structure–activity relationships for assessing the ecotoxicity of phthalate esters. *Ecotoxicol Environ Saf* 45:61-78.

Parks, L., Ostby, J., Lambricht, C., Abbott, B., Klinefelter, G., Barlow, N., Gray, L.J. 2000. The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicological Sciences* 58(2):339-349.

[PETROTOX] [modèle d'évaluation]. 2009. Version 3.04. Bruxelles (Belgique) : Organisation européenne des compagnies pétrolières pour l'environnement, la santé et la sécurité (CONCAWE). Accès : <http://www.concawe.be/Content/Default.asp?PageID=241>

Phokha, W., Kessler, W., Csanady, G.A., Filser, J.G. 2002. Toxicokinetics of di(2-ethylhexyl) phthalate and mono(2-ethylhexyl) phthalate in non-pregnant and pregnant rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 365(suppl. 1):R497, p. 128. [résumé].

Rhodes, J.E., Adams, W.J., Biddinger, G.R., Robillard, K.A., Gorsuch, J.W. 1995. Chronic toxicity of 14 phthalate esters to *Daphnia magna* and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ Toxicol Chem* 14:1967-1976.

Saillenfait, A.M., Gallissot, F., Sabate, J.P. 2009a. Differential developmental toxicities of di-n-hexyl phthalate and dicyclohexyl phthalate administered orally to rats. *JAT* 29, 510-521.

Saillenfait, A.M., Sabate, J.P., Gallissot, F. 2009b. Effects of *in utero* exposure to di-n-hexyl phthalate on the reproductive development of the male rat. *Reproductive Toxicology* (Elmsford, NY) 28, 468-476.

Saillenfait, A.M., Roudot, A.C., Gallissot, F., Sabaté, J.P., Chagnon, M.C. 2011. Developmental toxic potential of di-n-propyl phthalate administered orally to rats. *J of Appl Toxicol.* 31:36-44.

Saillenfait, A.M., Sabaté, J.P., Robert, A., Rouiller-Fabre, V., Roudot, A.C., Moison, D., Denis, F. Dose-dependent alterations in gene expression and testosterone production in fetal rat testis after exposure to di-n-hexyl phthalate. *J Appl Toxicol.*, septembre 2013; 33(9):1027-35.

Santé Canada. 2013. Deuxième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 2 (2009 à 2011). ISBN : 978-1-100-22140-3. Accès : [http://publications.gc.ca/collections/collection\\_2013/sc-hc/H128-1-10-601-1-fra.pdf](http://publications.gc.ca/collections/collection_2013/sc-hc/H128-1-10-601-1-fra.pdf) [consulté le 27 novembre 2013].

Santé Canada. 2015. Document technique : Approach for using chemical categories and read-across to address data gaps for effects on the developing male reproductive system, Groupe de substances des phtalates. Ottawa (Ont) : Santé Canada. Accès : <http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/group/phthalate/index-eng.php.com>

SCCS, SCHER, SCENIHR. 2011. Toxicity and assessment of chemical mixtures. (avis préliminaire approuvé aux fins de consultation publique). Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC), Comité scientifique des risques sanitaires et environnementaux (CSRSE), Comité scientifique des risques sanitaires émergents et nouveaux (CSRSEN). Bruxelles (Belgique) : Commission européenne.

Scholz, N. 2003. Ecotoxicity and biodegradation of phthalate monoesters. *Chemosphere* 53:921-926.

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

Shirota, M., Saito, Y., Imai, K., Horiuchi, S., Yoshimura, S., Sato, M., Nagao, T., Ono, H., Katoh, M. 2005. Influence of di-(2-ethylhexyl)phthalate on fetal testicular development by oral administration to pregnant rats. *J Toxicol Sci* 30:175-94.

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 (Alb.) : Environmental Monitoring and Evaluation Branch, Alberta Environment.

Sprague, J.B. 1970. Measurement of pollutant toxicity to fish. II. Utilizing and applying bioassay results. *Water Research* 4(1):3-32.

Staples, C.A., Adams, W.J., Parkerton, T.F., Gorsuch, J.W., Biddinger, C.R., Reinert, K.H. 1997a. Aquatic toxicity of eighteen phthalate esters. *Environ Toxicol Chem* 16:875-891.

Staples, C.A., Guinn, R., Kramarz, K., Lampi, M. 2011. Assessing the chronic aquatic toxicity of phthalate ester plasticizers. *Human Ecol Risk Assess* 17:1057-1076.

Suzuki, T., Yaguchi, K., Suzuki, S., Suga, T. 2001. Monitoring of phthalic acid monoesters in river water by solid-phase extraction and GC-MS determination. *Environ Sci Technol* 35:3757-3763.

Teuschler, L. 2011. Key Concepts, Theory and Approaches to Chemical Mixture and Cumulative Risk Assessment. USEPA Office of Research and Development, National Centre for Environmental Assessment, Cincinnati, Ohio. Presentation to Workshop on Mixture and Cumulative Risk Assessment: New Approaches Using the Latest Science and Thinking about Pathways, July 27<sup>th</sup>-28<sup>th</sup>, National Academies of Science, Washington, DC.

[UE] Union européenne. 2005. Directive 2005/84/CE du Parlement européen et du Conseil. Journal officiel de l'Union européenne. Accès : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX:32005L0084>

[UE] Union européenne. 2008. Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) no 1907/2006. Journal officiel de l'Union européenne. Accès : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX:32008R1272>

[USCPSC] Consumer Product Safety Commission des États-Unis. 2014. Report to the U.S Consumer Product Safety Commission by the Chronic Hazard Advisory Panel on Phthalates and Phthalate Alternatives. U.S Consumer Product Safety Commission Directorate for Health Sciences. Office of the Science Advisor. July 2014. Bethesda, MD 20814.

[USEPA] Environmental Protection Agency des États-Unis. 2002. Guidance on Cumulative Risk Assessment of Pesticide Chemicals that have a common mechanism of toxicity. Office of Pesticide Programs, Environmental Protection Agency des États-Unis. Janvier 2002. Washington, DC. 20460.

[USEPA] Environmental Protection Agency des États-Unis. 2003. Framework for Cumulative Risk Assessment. U.S. EPA/ORD/NCEA, Washington, DC. EPA/600/P-

02/001F. Accès :

[http://www.epa.gov/raf/publications/pdfs/frmwrk\\_cum\\_risk\\_assmnt.pdf](http://www.epa.gov/raf/publications/pdfs/frmwrk_cum_risk_assmnt.pdf).

[USEPA] Environmental Protection Agency des États-Unis. 2008. Framework for application of the toxicity equivalence methodology for polychlorinated dioxins, furans and biphenyls in ecological risk assessment. Office of the Science Advisor. EPA 100/R-08/004 I, June 2008. Washington, DC, 20460.

[USEPA] Environmental Protection Agency des États-Unis. 2008b. Benchmark dose software. Accès : <http://www.epa.gov/NCEA/bmds>.

[USEPA] Environmental Protection Agency des États-Unis. 2011a. Hazard Quotient Definition: Glossary of Key Terms. Accès : <http://www.epa.gov/ttn/atw/natamain/gloss1.html>

[USEPA] Environmental Protection Agency des États-Unis. 2011b. USEPA Peer consultation workshop on the cumulative risk assessment of phthalates. Summary Report. Final. March 15, 2011.

[USEPA] Environmental Protection Agency des États-Unis. 2013. Benchmark Dose (BMD) Methodology Assessment. Accès : [http://www.epa.gov/ncea/bmds/bmds\\_training/methodology/intro.htm](http://www.epa.gov/ncea/bmds/bmds_training/methodology/intro.htm)

[USEPA] Environmental Protection Agency des États-Unis. 2013. Terminology Services Terms and Acronyms. Accès : [http://ofmpub.epa.gov/sor\\_internet/registry/termreg/searchandretrieve/termsandacronyms/search.do](http://ofmpub.epa.gov/sor_internet/registry/termreg/searchandretrieve/termsandacronyms/search.do)

Van den Berg, M., Birnbaum, L.S., Denison, M., De Vito, M., Farland, W., Feeley, F., Fiedler, H., Hakansson, H., Hanberg, A., Haws, L., *et al.* 2006. The 2005 World Health Organization reevaluation of human and mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol Sci* 93:223-241.

Veith, G.D, Broderius, S.J. 1990. Rules for distinguishing toxicants that cause type I and type II narcosis syndromes. *Environ Health Perspec* 87:207-211.

Vo, T.T., Jung, E.M., Dang, V.H., Jung, K., Baek, J., Choi, K.C., Jeung, E.B. Differential effects of flutamide and di-(2-ethylhexyl) phthalate on male reproductive organs in a rat model. *J Reprod Dev.*, août 2009; 55(4):400-11.

Wakui, S., Motohashi, M., Satoh, T., Shirai, M., Mutou, T., Takahashi, H., Wempe, M.F., Endou, H., Inomata, T., Asari, M. 2013. Nuclear Morphometric Analysis of Leydig Cells of Male Pubertal Rats Exposed In Utero to Di(n-butyl) Phthalate. *J Toxicol Pathol.*, décembre; 26(4):439-46.

Wilkinson, C.F., Christoph, G.R., Julien, E., Kelley, J.M., Kronenberg, J., McCarthy, J., Reiss, R. 2000. Assessing the risks of exposures to multiple chemicals with a common mechanism of toxicity: how to cumulate? *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 31:20-43.

Wilson, V.S., Lambright, C., Furr, J., Ostby, J., Wood, C., Held, G., Gray, L.E. 2004. Phthalate ester-induced gubernacular lesions are associated with reduced insl3 gene expression in the foetal testis. *Toxicology Letters* 146:207-15.

Wine, R.N., Li, L.H., Barnes, L.H., Gulati, D.K., Chapin, R.E. 1997. Reproductive toxicity of di-n-butylphthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. *Environ Health Perspect* 105:102-107.

Wolfe, G., Layton, K. 2003. Diethylhexylphthalate: Multigenerational reproductive assessment by continuous breeding when administered to Sprague-Dawley rats in the diet. Govt Reports Announcements, TherImmune Research Corp., Gaithersburg, MD. 12.

Zhang, Y., Jiang, X., Chen, B. 2004. Reproductive and developmental toxicity in F1 Sprague-Dawley male rats exposed to di-n-butyl phthalate *in utero* and during lactation and determination of its NOAEL. *Reprod Toxicol* 18:669-676.

## 8 Annexes

### Annexe A. Résumé des méthodes utilisées pour l'évaluation des risques cumulés des phtalate

Critères	Australie	EPA du Danemark	CHAP	Taiïwan
Substances prises en compte	DINP, DEHP, DEP DBP, DINP, DEHP, DEP DMP, DINP, DEP, DEHP, DBP DMEP, DINP, DEP, DEHP	DEHP, BBP, DBP, DIBP	DBP, BBP, DINP, DIBP, DEHP	DMP, DEP, DIBP, BBzP, DnBP, DEHP, DnOP, DINP, DIDP
Hypothèses et approches utilisées	OMS/PISSC (volet 1); Ajout de dose; mode d'action similaire pour chaque paramètre; méthode de marge d'exposition	Ajout de dose; Rapport de caractérisation (ou méthode de calcul de l'indice de danger)	Ajout de dose; Méthode de calcul de l'indice de danger; Cas 1 : Valeurs estimatives du potentiel antiandrogène de Kortenkamp et Faust (2010); Cas 2 : Valeurs estimatives du potentiel antiandrogène de Hannas <i>et al.</i> , 2011a; 2011b; Cas 3 : Valeurs estimatives du potentiel antiandrogène tirées d'une analyse <i>de novo</i> des phtalates individuels menée par CHAP	Ajout de dose; Méthode de calcul de l'indice de danger

Critères	Australie	EPA du Danemark	CHAP	Taiwan
Paramètres pris en compte	Effets systémiques, liés à la fertilité et sur le développement	Effets sur la reproduction et le développement	Cas 1 : données sur l'antiandrogénicité <i>in vivo</i> ; Cas 2 : effets modulés par la testostérone; Cas 3 : paramètres liés à la reproduction et au développement (notamment le syndrome des phtalates)	Hépatique; Antiandrogénicité
Expositions	Nourrissons de six mois  a) Exposition combinée à un mélange de phtalates dans des jouets et des articles de garderie  b) Exposition combinée à un mélange de phtalates dans des jouets et des articles de garderie ou phtalate de diéthyle (DEP) dans des lotions pour enfants	2 ans; 6 ou 7 ans; Adultes  a) Exposition combinée : articles destinés à être utilisés à l'intérieur et articles qui peuvent entrer en contact direct avec la peau ou des muqueuses	Données de biosurveillance utilisées pour calculer l'absorption quotidienne  Femmes enceintes Nourrissons (de 2 à 36 mois)	De 0 à 3 ans De 4 à 6 ans De 7 à 12 ans De 13 à 16 ans De 17 à 18 ans De 19 à 65 ans Plus de 65 ans  a) Exposition combinée à des plastifiants dans une alimentation totale

Critères	Australie	EPA du Danemark	CHAP	Taiwan
Résultat	Les marges d'exposition sont adéquates.	Caractérisation des risques supérieure à 1 pour les enfants âgés de 2 ans; enfants âgés de 6 à 7 ans pour les expositions médianes élevées; et tous les groupes pour la pire éventualité (concentration au 95e ou concentration maximale); proposition de restriction, retirée par la suite	Indice de danger dépassant 1,0 chez environ 10 % des femmes enceintes aux États-Unis pour les cas 1, 2 et 3  Indice de danger dépassant 1,0 chez environ 5 % des nourrissons pour les cas 1, 2 et 3	Foie : indice de danger inférieur à 1 pour tous les groupes d'âge au 95e centile de la dose quotidienne moyenne  Effets androgènes : indice de danger supérieur à 1 pour les enfants de sexe masculin de 0 à 3 ans et les enfants de sexe féminin de 4 à 6 ans au 95e centile de la dose quotidienne moyenne

## Annexe B. Aperçu de l'évaluation des risques cumulatifs des phtalates par le ministère australien de la Santé

Critères	DINP	DBP	DMP	DMEP
Date	Septembre 2012	Novembre 2013	Janvier 2014	Mai 2014
Produits chimiques dans le cadre de l'évaluation des risques cumulatifs	DINP et DEHP, DEP	DBP et DINP, DEHP, DEP	DMP et DINP, DEHP, DBP, DEP	DMEP et DINP, DEHP, DEP
Méthode	Marge d'exposition – Niveau 1	Marge d'exposition – Niveau 1	Marge d'exposition – Niveau 1	Marge d'exposition – Niveau 1
Hypothèses	Ajout de dose	Ajout de dose	Ajout de dose	Ajout de dose
Paramètres de toxicité	Effet systémique; effet sur le développement; effet lié à la fertilité;	effet sur le développement; effet lié à la fertilité;	effet sur le développement; effet lié à la fertilité;	effet sur le développement; effet lié à la fertilité;
Groupes d'âge	Enfants de six mois	Enfants de six mois	Enfants de six mois	Enfants de six mois

Critères	DINP	DBP	DMP	DMEP
Voies d'exposition	Orale : jouets et articles de garderie Cutanée : jouets et articles de garderie, produits cosmétiques	Orale : jouets et articles de garderie Cutanée : jouets et articles de garderie, produits cosmétiques	Orale : jouets et articles de garderie Cutanée : jouets et articles de garderie, produits cosmétiques	Orale : jouets et articles de garderie Cutanée : jouets et articles de garderie, produits cosmétiques
Scénarios d'exposition	a) un plastifiant dans les jouets et un dans les produits cosmétiques b) mélange de deux plastifiants dans des jouets c) mélange de deux plastifiants dans des jouets et un plastifiant dans des produits cosmétiques	a) mélange de trois plastifiants dans des jouets b) mélange de trois plastifiants dans des produits cosmétiques	c) mélange de deux plastifiants dans des jouets et un plastifiant dans des produits cosmétiques b) mélange de trois plastifiants dans des jouets et un plastifiant dans des produits cosmétiques b) mélange de trois plastifiants dans des jouets et un plastifiant dans des produits cosmétiques	c) mélange de deux plastifiants dans des jouets et un plastifiant dans des produits cosmétiques b) mélange de trois plastifiants dans des jouets et un plastifiant dans des produits cosmétiques
Résultat	Marge de sécurité adéquate	Marge de sécurité adéquate	Marge de sécurité adéquate	Marge de sécurité adéquate

a. Toutefois, il convient de noter que, à une concentration de 0,75 % de DEP, la marge d'exposition est préoccupante. La concentration maximale admissible de DEP dans des lotions pour le corps est de 0,5 % en Australie.

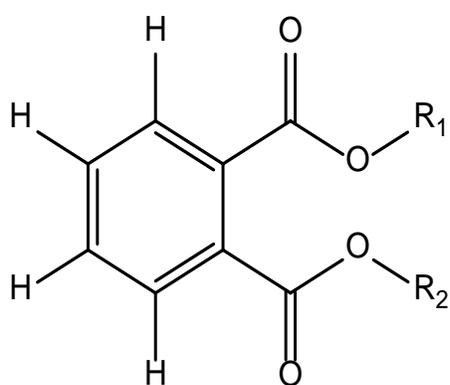
## Annexe C. Catégorie écologique et technique de lecture croisée pour les phtalates

Pour le groupe des substances des phtalates, une approche par catégorie chimique a été utilisée à titre de méthode d'évaluation pour analyser les produits chimiques étroitement liés en tant que groupe. Une technique de lecture croisée a également été utilisée pour le groupe, dans le cadre de laquelle des données sur des produits chimiques similaires servent à prévoir les propriétés ou les paramètres des substances sur lesquelles on manque de données. Des directives sur la formation de catégories de produits chimiques et l'utilisation de données déduites à partir d'analogues sont fournies

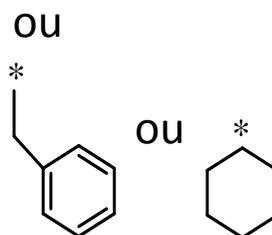
dans le document d'orientation sur les produits chimiques de l'OCDE (OCDE, 2014). Dans ce document, des recommandations sont formulées sur les éléments à prendre en considération pour justifier la formation d'une catégorie et la technique de lecture croisée visant à combler les lacunes dans les données. La justification des approches utilisées dans les parties des rapports sur l'état des connaissances scientifiques portant sur l'environnement ainsi que l'approche d'évaluation des risques cumulatifs pour le groupe des substances des phtalates sont présentées ci-après.

### Justification des groupes et des sous-groupes

Les 28 substances à l'étude dans le groupe des substances de phtalates sont toutes des diesters de phtalate de diisononyle, sans autres substitutions sur le cycle benzénique. Les substances diffèrent dans les sous-structures associées aux liaisons ester, qui peuvent comprendre l'une des trois combinaisons suivantes : deux chaînes dialcyles, qui peuvent être linéaires ou ramifiées, une chaîne alcyle et un group phénylique ou benzylique, ou deux groupes (phénylique et/ou benzylique) cycliques (figure A-1). Le groupe inclut des substances définies, des mélanges isomériques, qui comprennent des molécules phtaliques ayant des longueurs de chaîne alcyle variables et étant ramifiées, mais avec une distribution définie, ainsi que des substances de composition inconnue ou variable, produits de réactions complexes ou matières biologiques (UVCB), qui comprennent des molécules phtaliques ayant des longueurs de chaîne alcyle variables et étant ramifiées, mais avec une composition et des distributions de chaînes alcyles variables. Le nombre d'atomes de carbone dans les groupes latéraux ester des 28 phtalates varie de 1 à 14.



R1 et (ou) R2 = chaîne d'alcyle linéaire saturée ou branchée d'atomes de carbone.



la fixation se produit au niveau du carbone \*

Figure C-1. Structure générale des phtalates.

Dans le groupe des substances des phtalates, les 28 substances ont été divisées en trois sous-groupes sur la base de leurs propriétés physiques et chimiques en termes de longueurs de chaîne latérale alkyle, ce qui est en corrélation avec ces propriétés (voir le tableau C-1).

Le sous-groupe est composé de phtalates à chaîne courte avec des chaînes latérales ester contenant un ou deux atomes de carbone et des masses moléculaires inférieures à 225 g/mol. Les coefficients de partage octanol-eau ( $\log K_{oe}$ ) pour les substances dans ce sous-groupe sont faibles (moins de 3), et l'hydrosolubilité est modérée à élevée à une concentration supérieure à 900 mg/L.

Le sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne comprend des substances qui sont caractérisées par des groupes latéraux ester qui contiennent principalement entre trois et sept atomes de carbone et ne dépassent pas neuf atomes de carbone. Les masses moléculaires de ces substances varient de 250 à 455 g/mol. Les groupes latéraux ester, toujours en position ortho, se manifestent sous l'une des trois combinaisons de groupes latéraux, notamment : des phtalates de dialkyle, qui sont des chaînes alkyles linéaires et/ou ramifiées, des phtalates phényliques ou benzyliques qui ont une chaîne alkyle et un groupe cyclique, ou des phtalates dicycliques. Les valeurs de  $\log K_{oe}$  pour ces substances sont modérées à élevées, s'inscrivant dans la plage allant de 3 à 8. L'hydrosolubilité est faible à modérée, couvrant une vaste plage allant d'environ 0,003 à 108 mg/L.

Le sous-groupe des phtalates à chaîne longue comprend des phtalates avec des chaînes latérales ester qui sont principalement composées de huit atomes de carbone ou plus et qui ont des masses moléculaires allant de 334 à 502 g/mol. Les substances dans ce sous-groupe ont des valeurs de  $K_{oe}$  élevées (supérieures à 8) et une faible hydrosolubilité (inférieure à 0,03 mg/L).

**Tableau C-1. Certaines propriétés des substances dans les trois sous-groupes de phtalates**

Sous-groupe	$\log K_{oe}$	Solubilité dans l'eau (mg/L)	Masse moléculaire (g/mol)
À chaîne courte	< 3	> 900	< 225
À chaîne moyenne	3 à 8	0,003 à 108	250 à 455
À chaîne longue	> 8	< 0,03	334 à 502

Les tableaux C-2, C-3 et C-4 fournissent des renseignements sur les substances de chaque sous-groupe à chaîne courte, moyenne et longue, respectivement. De plus amples renseignements, y compris les références, pour les différentes propriétés physiques et chimiques sont fournis dans les rapports sur l'état des connaissances scientifiques pour chaque sous-groupe. Le critère principal pour la définition des sous-

groupes d'un point de vue écologique est le coefficient de partage octanol-eau ( $\log K_{oe}$ , figure C-2). Des substances dans le sous-groupe à chaîne courte affichent des valeurs de  $\log K_{oe}$  inférieures à 3. Des substances dans le sous-groupe à chaîne moyenne affichent des valeurs de  $\log K_{oe}$  allant de 3 à 8. Enfin, dans le sous-groupe à chaîne longue, des substances affichent des valeurs de  $\log K_{oe}$  supérieures à 8.

**Tableau C-2. Sous-groupe des phtalates à chaîne courte**

Substance (n° CAS)	Type de substance et type de ramification	Groupes ester	Nombre d'atomes de carbone dans les groupes ester	Masse moléculaire (g/mol)	$\log K_{oe}$	Hydrosolubilité (mg/L)
DMP (131-11-3)	Discrète Linéaire	Méthyle (x 2)	1	194,2	1,61	4 000
DEP (84-66-2)	Discrète Linéaire	Éthyle (x 2)	2	222,2	2,47	930

**Tableau C-3. Sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne**

Substance (n° CAS)	Type de substance et type de ramification	Groupes ester	Nombre d'atomes de carbone dans les groupes esters	Masse moléculaire (g/mol)	$\log K_{oe}$	Hydrosolubilité (mg/L)
DPrP (131-16-8)	Discrète Linéaire	Propyle (x 2)	3	250	3,27	108
DIBP (84-69-5)	Discrète Ramifié	Isobutylène (x 2)	4	278,4	4,11	20,3
CHIBP Le 5334-09-08	Discontinu Ramifié, cyclique	Isobutylène, cyclohexyle	4, (6)	304,4	5,13	4,85
BCHP (84-64-0)	Discrète Linéaire, cyclique	N-butyle, cyclohexyle	4, (6)	304,4	5,22	3,67
DBP (84-74-2)	Discrète Linéaire	N-butyle (x 2)	4	278	4,46	11,4
BBP (85-68-7)	Discrète Linéaire, benzyle	N-butyle, benzyle	4, (7)	312	4,91	2,69
DCHP (84-61-7)	Discrète Cyclique	Cyclohexyle (x 2)	(6)	330,4	5,76	0,2
DMCHP (27987-25-3)	Discrète Cyclique	Méthylcyclohexyle (x 2)	(7)	358,5	6,75	0,275
DIHepP (71888-89-6)	Mélange isomérique Ramifié	Isoheptyle (x 2)	6 à 8	362,5	6,15	0,017
DIOP	Mélange	Diméthyl	8	391	7,52	0,09

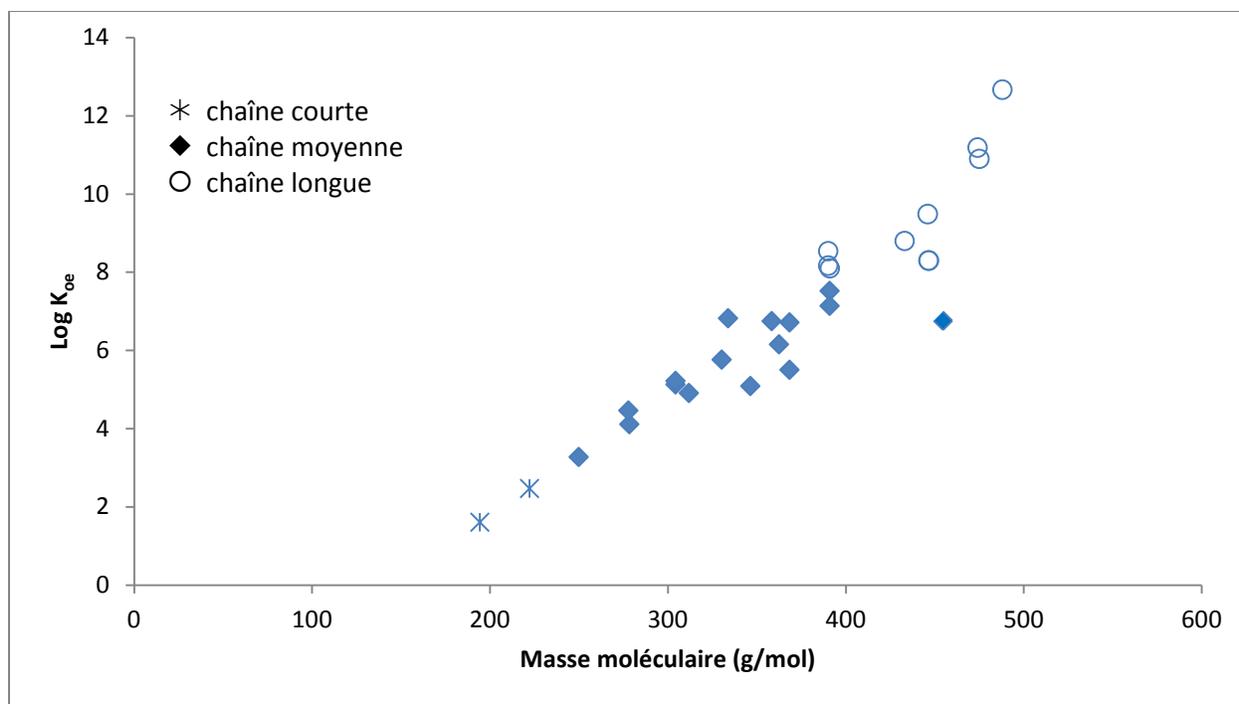
Substance (n° CAS)	Type de substance et type de ramification	Groupes ester	Nombre d'atomes de carbone dans les groupes esters	Masse moléculaire (g/mol)	log $K_{oe}$	Hydrosolubilité (mg/L)
(27554-26-3)	isomérique, ramifié	hexyle, méthylheptyle				
BIOP (27215-22-1)	Mélange isomérique Ramifié, benzyle	Diméthylhexyle; benzyle	8, (7)	368,5	6,71	0,1
DEHP (117-81-7)	Discrète Ramifié	Éthylhexyle (x 2)	8	391	7.14	0,003, 0,4
DnHP (84-75-3)	Discrète Linéaire	N-hexyle (x 2)	6	334	6,82	0,03
B79P (68515-40-2)	UVCB Linéaire et ramifié, benzyle	Linéaire et ramifié, méthyle, heptyle et nonyle, benzyle	7 à 9, (7)	368,5	5,5	0,3
B84P (16883-83-3)	Discrète Benzyle, Ramifié	Benzyle, isooctylbutyrate	(7), 12	454,6	6,76	0,81
DBzP (523-31-9)	Discrète Benzyle	Benzyle (x 2)	(7)	346,4	5,09	0,51

<sup>a</sup> Les nombres d'atomes de carbone indiqués entre parenthèses font référence aux groupes cycliques.

**Tableau C-4 : Sous-groupe des phtalates à longue chaîne**

Substance (n° CAS)	Type de substance et type de ramification	Groupes ester	Nombre d'atomes de carbone dans les groupes ester	Masse moléculaire (g/mol)	log $K_{oe}$	Hydrosolubilité (mg/L)
79P (111381-89-6)	UVCB Linéaire et ramifié	Heptyle et nonyle	7 à 9	362 à 418	7,56 à 9,52	0,000017 à 0,0018
DINP (68515-48-0; 28553-12-0)	Mélange isomérique Ramifié	Ramifié, nonyles (x 2)	9 à 10	419 à 447	8,8	0,0006
610P (68648-93-1)	UVCB Linéaire	Mélange d'hexyle, d'octyle et de décyle	6, 8, 10	334 à 446	8,17	0,03
DIDP	Mélange	Ramifié,	10	446	9,49	0,00017

Substance (n° CAS)	Type de substance et type de ramification	Groupes ester	Nombre d'atomes de carbone dans les groupes ester	Masse moléculaire (g/mol)	log $K_{oe}$	Hydrosol ubilité (mg/L)
(26761-40-0; 68515-49-1)	isomérique Ramifié	méthyle, heptyle, octyle et nonyle				
DnOP (117-84-0)	Discrète Linéaire	N-octyle (x 2)	8	391	8,10	0,00022
D911P (68515-43-5)	UVCB Ramifié et linéaire	Nonyle, décyle, undécyle	9 à 11	418 à 475	8,3	0,000000 16 à 0,000017
DUP (3648-20-2)	Discrète Linéaire	Undécyle (x 2)	11	475	10,9	0,000001 7
D911P-2 (111381-91-0)	UVCB Linéaire	Nonyle, undécyle	9 à 11	418 à 475	8,3	0,000000 16 à 0,000017
DIUP (85507-79-5)	UVCB Ramifié	Décyle, undécyle , dodécyle	10 à 12	446 à 502	10,21 à 12,17	2,8 x 10- 8 à 3,0 x 10- 6
DTDP (68515-47-9)	UVCB Ramifié	Undécyle , dodécyle , tridécyle, tétradécyle	11 à 14	474 à 502	11,19 à 14,14	2,6 x 10- 10 à 3,3 x 10- 6



**Figure C-2. Distribution des valeurs de log  $K_{oe}$  dans le groupe des substances de phtalates**

Des substances dans les trois sous-groupes devraient afficher des différences dans leur devenir dans l'environnement et leur comportement, y compris des différences en termes de biodisponibilité et d'écotoxicité, dues aux différences dans les plages de log  $K_{oe}$ , ainsi que dans d'autres propriétés physiques et chimiques, comme l'hydrosolubilité. Ces constatations semblent être appuyées par des données empiriques et modélisées (voir les rapports sur l'état des connaissances scientifiques pour chaque sous-groupe). Par exemple, en ce qui a trait à l'écotoxicité aquatique, les phtalates à chaîne courte montrent des effets létaux médians aigus ( $CL_{50}$ ) à de faibles concentrations (quelques dizaines de mg/L); les  $CL_{50}$  aiguës pour les phtalates à chaîne moyenne se situent généralement dans les dizaines à centaines de  $\mu\text{g/L}$ , et les phtalates à chaîne longue ne montrent pas de toxicité aiguë pour les organismes aquatiques à des concentrations atteignant leurs limites d'hydrosolubilité.

### **Justification de l'approche fondée sur des analogues pour l'évaluation écologique**

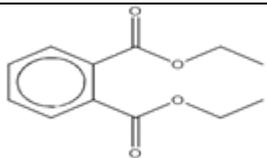
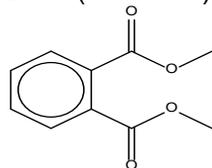
De nombreuses substances du groupe de substances des phtalates offrent peu ou pas de données expérimentales sur les principales propriétés physiques et chimiques, le devenir, et les paramètres écotoxicologiques. Par conséquent, une technique de lecture croisée impliquant des substances analogues de même que des relations quantitatives

structure-activité, notamment des modèles RQSA, ont été utilisées pour combler les lacunes dans les données.

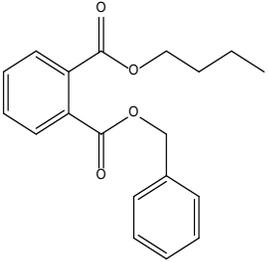
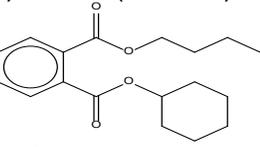
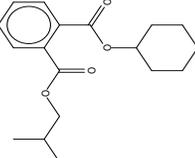
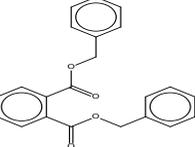
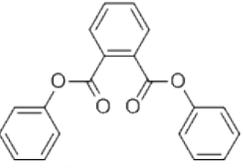
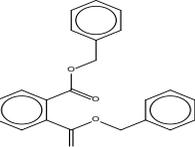
Pour la technique de lecture croisée, des analogues potentiels ont été initialement définis à l'aide de la boîte à outils de l'OCDE RQSA (2012). Le but était de choisir des substances qui étaient similaires aux phtalates évalués sur les plans structurel et fonctionnel. Pour qu'une substance soit considérée comme un analogue potentiel, il doit s'agir d'un diester de phtalate de diisononyle sans autres substitutions sur le cycle benzénique (semblable aux 28 phtalates considérés dans le groupe). Un seuil de 70 % de similarité structurelle, basé sur l'indice de similarité Tanimoto (boîte à outils de l'OCDE RQSA, 2012), a été également utilisé comme seuil ponctuel initial pour définir des analogues potentiels. Une autre sélection était fondée sur la disponibilité des données pour les analogues proposés et l'évaluation de la similarité d'autres propriétés. Les analogues choisis avaient une taille moléculaire et des groupes latéraux similaires, étaient connus pour agir par un mode d'action semblable, la narcose, et étaient caractérisés par des propriétés physiques et chimiques comparables, notamment l'hydrosolubilité et des coefficients de partage comme  $K_{oe}$ , qui influencent le potentiel de biodisponibilité dans l'environnement. Dans de nombreux cas, plusieurs substances riches en données dans le même sous-groupe ont été utilisées dans une technique de lecture croisée pour des substances similaires offrant peu ou pas de données.

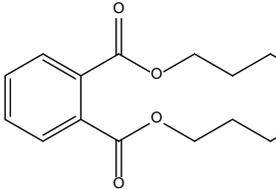
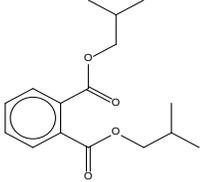
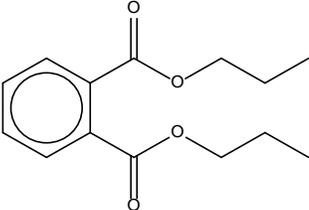
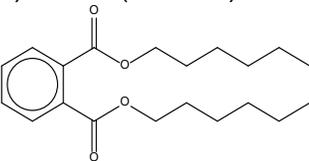
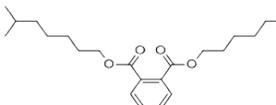
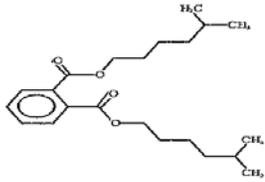
Les analogues définis pour la technique de lecture croisée relativement aux substances dans chaque sous-groupe à chaîne courte, moyenne et longue sont décrits dans les tableaux C-5, C-6 et C-7, respectivement.

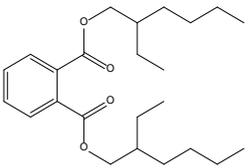
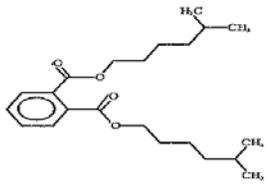
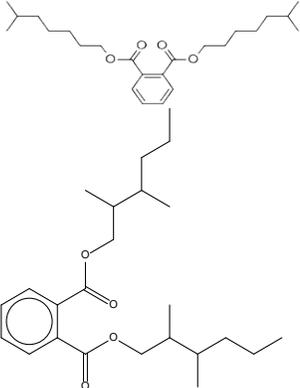
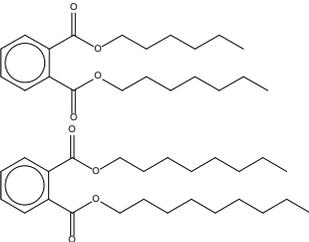
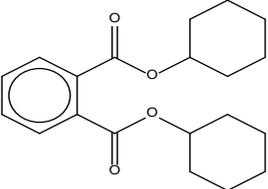
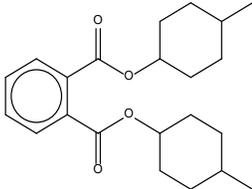
**Tableau C-5. Identités des analogues pour le sous-groupe des phtalates à chaîne courte**

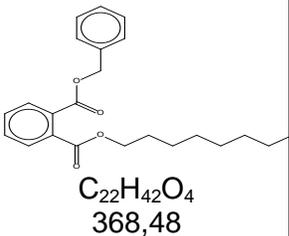
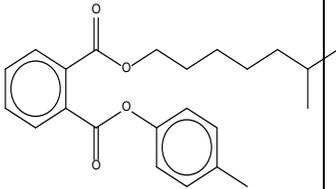
Nom systématique de l'analogue (acronyme) (n° CAS)	Structure chimique, formule moléculaire et masse moléculaire (g/mol) de l'analogue	Substances mal documentées du sous-groupe des substances à chaîne moyenne	Paramètres pour les données déduites à partir d'analogues	Indice de similarité Tanimoto (%)
Phtalate de diéthyle (DEP) (84-66-2)	 $C_{12}H_{14}O_4$ 222,24	DMP (131-11-3) 	Études de toxicité dans le sol et les sédiments, toxicité par inhalation chez les espèces sauvages	86,26

**Tableau C-6 : Identités des analogues pour le sous-groupe des phtalates à chaîne moyenne**

Nom systématique de l'analogue (acronyme) (n° CAS)	Structure chimique, formule moléculaire et masse moléculaire (g/mol) de l'analogue	Substances mal documentées du sous-groupe des substances à chaîne moyenne	Paramètres pour les données déduites à partir d'analogues	Indice de similarité Tanimoto (%)
Phtalate de benzyle et de butyle (BBP) (85-68-7)	 $C_{19}H_{20}O_4$ 312,35	1) BChP (84-64-0)  2) CHIBP (5334-09-8)  3) DBzP (523-31-9) 	Études de dégradation biotique et abiotique; données sur le FBC, le FBA, le FABS, le FBAm; études de la toxicité dans l'eau, le sol et les sédiments; effets de perturbation endocrinienne	1) 86,63  2) 86,63  3) 79,06
Phtalate de diphenyle (DPhP) (84-62-8)	 $C_{20}H_{14}O_4$ 318,33	DBzP (523-31-9) 	Études de la toxicité aquatique	92,14

Nom systématique de l'analogue (acronyme) (n° CAS)	Structure chimique, formule moléculaire et masse moléculaire (g/mol) de l'analogue	Substances mal documentées du sous-groupe des substances à chaîne moyenne	Paramètres pour les données déduites à partir d'analogues	Indice de similarité Tanimoto (%)
Phtalate de dibutyle (DBP) (84-74-2)	 $C_{22}H_{42}O_4$ 278,34	1) DIBP (84-69-5)  2) DPrP (131-16-8)  3) DnHP (84-75-3) 	Études de dégradation biotique et abiotique; études de la toxicité dans l'eau et les sédiments; études du facteur de bioaccumulation	1) 85,80  2) 91,08  3) 84,86
Phtalate de diisooctyle (DIOP) (27554-26-3)	 $C_{24}H_{38}O_4$ 390,56	DIHepP (71888-89-6) 	Dégradation biotique; études de la toxicité aquatique	88,13; 93.43 <sup>a</sup>

Nom systématique de l'analogue (acronyme) (n° CAS)	Structure chimique, formule moléculaire et masse moléculaire (g/mol) de l'analogue	Substances mal documentées du sous-groupe des substances à chaîne moyenne	Paramètres pour les données déduites à partir d'analogues	Indice de similarité Tanimoto (%)
Phtalate de diéthylhexyle (DEHP) (117-81-7)	 <p style="text-align: center;"> <math>C_{24}H_{38}O_4</math>            390,56         </p>	1) DIHeP (71888-89-6)  2) DIOP (27554-26-3)  3) 79P (111381-89-6) 	Études de dégradation biotique et abiotique; données sur le FBA et le FABS; études de la toxicité dans l'eau et les sédiments	1) 93,43  2) 89,33; 100b  3) 87,50; 86,64c
(DCHP) (84-61-7)	 <p style="text-align: center;"> <math>C_{20}H_{26}O_4</math>            330,43         </p>	DMCHP (27987-25-3) 		88,84

Nom systématique de l'analogue (acronyme) (n° CAS)	Structure chimique, formule moléculaire et masse moléculaire (g/mol) de l'analogue	Substances mal documentées du sous-groupe des substances à chaîne moyenne	Paramètres pour les données déduites à partir d'analogues	Indice de similarité Tanimoto (%)
(B79P) (68515-40-2)	 $C_{22}H_{42}O_4$ 368,48	BIOP (27215-22-1) 		89,08; 87.03 <sup>d</sup>

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; ND, données non disponibles

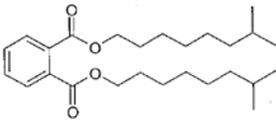
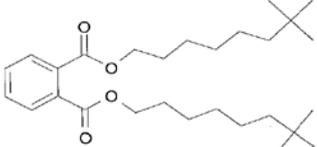
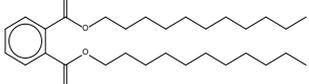
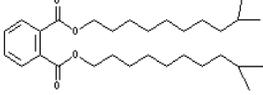
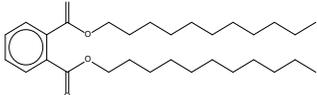
<sup>a</sup> Des indices de similarité sont fournis à des fins de comparaison du DIHepP avec deux isomères différents du DIOP.

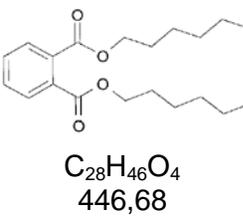
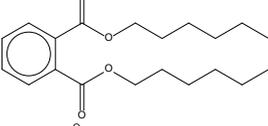
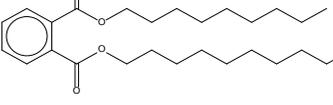
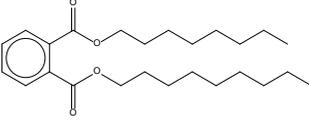
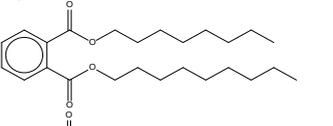
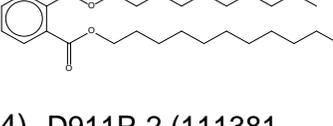
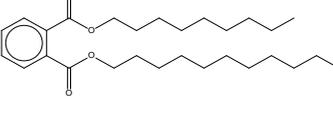
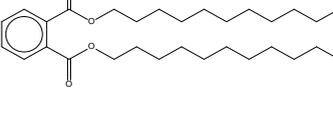
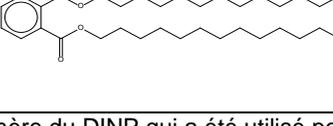
<sup>a</sup> Des indices de similarité sont fournis à des fins de comparaison du DEHP avec deux isomères différents du DIOP.

<sup>c</sup> Des indices de similarité sont fournis à des fins de comparaison du DEHP avec deux différents composants dans le 79P.

<sup>d</sup> Des indices de similarité sont fournis à des fins de comparaison avec deux différents composants dans le B79P, un composant avec des chaînes alkyles comprenant sept atomes de carbone, et un composant avec des chaînes alkyles comprenant neuf atomes de carbone, respectivement.

**Tableau C-7. Identités des analogues pour le sous-groupe des phtalates à chaîne longue**

Nom systématique de l'analogue (acronyme) (n° CAS)	Structure chimique, formule moléculaire et masse moléculaire (g/mol) de l'analogue	Substances mal documentées du sous-groupe des substances à chaîne moyenne	Paramètres pour les données déduites à partir d'analogues	Indice de similarité Tanimoto (%)
Phtalate de diisononyle (DINP) (28553-12-0, 68515-48-0)	 $C_{22}H_{42}O_4$ 418,62	1) DIDP (26761-40-0, 68515-49-1)  2) DUP (3648-20-2) 	Biodégradation anaérobie, biodégradation et toxicité aquatique du produit de dégradation primaire	1) 84,98 à 94,19a  2) 89,02 à 90.77a
Phtalate de diisodécyle (DIUP) (85507-79-5)	 $C_{30}H_{50}O_4$	DUP (3648-20-2) 	Facteur de bioamplification	80,52

Nom systématique de l'analogue (acronyme) (n° CAS)	Structure chimique, formule moléculaire et masse moléculaire (g/mol) de l'analogue	Substances mal documentées du sous-groupe des substances à chaîne moyenne	Paramètres pour les données déduites à partir d'analogues	Indice de similarité Tanimoto (%)
	474,73			
Phtalate de diisodécyle (DIDP) (26761-40-0, 68515-49-1)	 <p><math>C_{28}H_{46}O_4</math> 446,68</p>	1) 610P (68648-93-1)   2) DnOP (117-84-0)  3) D911P (68515-43-5)   4) D911P-2 (111381-91-0)  5) DIUP (85507-79-5)  6) DTDP (68515-47-9) 	Études sur le FBC	1) 76,76 à 90,00b  2) 84,40 à 88,93c  3) 83,83 à 88,93d  4) 86,10; 90,51c  5) 81,68; 85,77c  6) 74,09; 77,63c

<sup>a</sup> Plage d'indices de similarité dépendant de l'isomère du DINP qui a été utilisé pour la modélisation.

<sup>b</sup> Plage d'indices de similarité dépendant de l'isomère du DIDP et du composant dans le 610P qui ont été utilisés pour la modélisation.

<sup>c</sup> Des indices de similarité sont fournis à des fins de comparaison avec deux différents isomères du DIDP.

<sup>d</sup> Plage d'indices de similarité dépendant de l'isomère du DIDP et du composant dans le D911P qui ont été utilisés pour la modélisation.