

**Rapport sur l'état des connaissances scientifiques**

**Groupe de substances des phtalates**

**Esters phtaliques à chaîne longue**

**Phtalate de diisodécyle  
(phtalate de diisodécyle, DIDP)**

**et**

**Phtalate de diundécyle  
(phtalate de diundécyle, DUP)**

**Numéros de registre du Chemical Abstracts Service**

**26761-40-0, 68515-49-1;**

**3648-20-2**

**Environnement Canada**

**Santé Canada**

**Août 2015**

## Sommaire

Le ministre de l'Environnement et le ministre de la Santé ont préparé un rapport sur l'état des connaissances scientifiques sur deux esters phtaliques à chaîne longue, notamment le phtalate de diisodécyle (DIDP) et le phtalate de diundécyle (DUP). L'objectif de ce rapport est d'examiner les données scientifiques actuellement disponibles sur ces substances afin que le public puisse les analyser, les commenter et fournir des renseignements supplémentaires aux fins d'examen avant de proposer des conclusions par l'entremise de la publication d'une ébauche d'évaluation préalable. Une approche proposée pour la prise en compte des risques cumulatifs liés aux phtalates a également été préparée aux fins d'examen et de commentaires du public et sera utilisée dans l'élaboration de l'ébauche d'évaluation préalable.

Le DIDP et le DUP sont deux des 14 esters phtaliques (ou phtalates) définis aux fins d'évaluation préalable dans le cadre de l'Initiative des groupes de substances du Plan de gestion des produits chimiques (PGPC). Les principaux facteurs à considérer pour la sélection de ce groupe étaient fondés sur des effets potentiels préoccupants sur la santé, des effets écologiques potentiels préoccupants pour certains phtalates, l'exposition possible des consommateurs et des enfants, la possibilité de tirer parti des mesures internationales et de s'y conformer, et l'évaluation du risque potentiel et l'efficacité de la gestion des risques.

Bien que de nombreuses substances de phtalates présentent des caractéristiques structurales et des usages fonctionnels similaires, des différences dans les dangers potentiels pour la santé ainsi que dans le devenir et le comportement dans l'environnement ont été prises en compte dans l'établissement des sous-groupes. Le principal fondement des sous-groupes du point de vue des dangers pour la santé est une analyse de la relation structure-activité (RSA) à l'aide d'études liées aux événements importants dans le mode d'action pour l'insuffisance androgénique causée par des phtalates au cours du développement de l'appareil reproducteur mâle. Les effets des esters phtaliques pour ces événements importants semblent dépendre de la structure et être très liés à la longueur et à la nature de leur chaîne alkyle. De plus amples renseignements sur l'approche par laquelle les substances dans le groupe de substances des phtalates ont été divisées en trois sous-groupes du point de vue des risques pour la santé sont fournis dans le rapport de Santé Canada (2015a). D'un point de vue écologique, l'établissement de sous-groupes était principalement fondé sur des différences dans le  $\log K_{oe}$  et l'hydrosolubilité ainsi que sur leurs effets sur la bioaccumulation et l'écotoxicité. De plus amples renseignements sur la justification écologique pour les sous-groupes sont fournis dans une annexe de cette approche provisoire aux fins de prise en compte du risque cumulatif des phtalates (Environnement Canada et Santé Canada, 2015a). Le DIDP et le DUP appartiennent au sous-groupe des esters phtaliques à chaîne longue.

Les numéros de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS<sup>1</sup>), les noms figurant sur la Liste intérieure des substances (LIS) et les noms communs et acronymes du DIDP et du DUP sont présentés dans le tableau ci-dessous.

### Noms et n° CAS pour le DIDP et le DUP

N° CAS	Nom figurant sur la Liste intérieure des substances	Nom commun
26761-40-0; 68515-49-1	Phtalate de diisodécyle	Phtalate de diisodécyle (DIDP)
3648-20-2	Phtalate de diundécyle	Phtalate de diundécyle (DUP)

Le DIDP et le DUP sont des substances organiques qui sont principalement utilisées comme plastifiants dans une grande variété de produits commerciaux, industriels et de consommation. Aucune des deux substances n'est pas présente de façon naturelle dans l'environnement. Des renseignements obtenus pour l'année 2012 ont permis de déterminer que le DIDP et le DUP ont tous les deux été fabriqués et importés au Canada la même année, avec une quantité de production et d'importation combinée tournant autour de 20 000 000 kg/an. On trouve les deux substances dans des fils et des câbles servant à rendre les gaines isolantes plus flexibles. Le DIDP est associé à une plus grande variété d'utilisations que le DUP au Canada, avec des applications dans les matériaux de construction, les produits de papier, les jouets, les équipements sportifs, et les matériaux en caoutchouc. Étant donné qu'ils sont utilisés en grande quantité et leur usage potentiel dans une variété d'articles fabriqués, le DIDP et le DUP sont considérés comme ayant un fort potentiel de rejet dans l'environnement au Canada.

L'air et l'eau devraient être les principaux milieux récepteurs de ces substances dans l'environnement. D'après leur faible hydrosolubilité et leur faible pression de vapeur et leur potentiel de répartition élevé dans le carbone organique, le DIDP et le DUP rejetés dans l'eau se répartiront dans les sédiments et la fraction particulaire en suspension des eaux de surface. Si le DIDP et le DUP sont rejetés dans l'eau, ils devraient tous deux se répartir principalement dans le sol et les sédiments par l'entremise de processus de dépôts secs et humides. Le DIDP et le DUP rejetés dans le sol devraient demeurer dans ce milieu naturel et ne devraient pas être lessivés à travers le sol pour finir dans les eaux souterraines.

Le DIDP et le DUP devraient se dégrader rapidement dans des milieux aérobies, mais pourraient prendre plus de temps à se décomposer dans des conditions de faible teneur en oxygène, telles que celles qui sont présentes dans les sédiments sous-jacents et le

---

<sup>1</sup> Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS) est la propriété de l'American Chemical Society. Toute utilisation ou redistribution, sauf si elle sert à répondre aux besoins législatifs ou si elle est nécessaire pour les rapports au gouvernement du Canada lorsque des renseignements ou des rapports sont exigés par la loi ou une politique administrative, est interdite sans l'autorisation écrite préalable de l'American Chemical Society.

sol. Toutefois, aucune des deux substances ne devrait persister dans l'environnement. Le DIDP a été détecté dans l'air, l'eau et les sédiments, tandis que le DUP était présent dans un petit nombre d'échantillons de sédiments, ce qui indique que les sources des substances dans l'environnement entraînent des concentrations détectables qui reflètent l'équilibre entre les intrants générateurs d'émissions et les pertes liées à la dégradation.

D'après les coefficients de partage élevés et les faibles hydrosolubilités, l'exposition d'organismes au DIDP et au DUP se produira principalement par l'entremise de l'alimentation. Des données empiriques et modélisées laissent entendre que les deux substances ont un faible potentiel de bioaccumulation et de bioamplification. Toutefois, le DIDP a été mesuré dans une variété d'espèces aquatiques et cela confirme que la substance est biodisponible. Aucune donnée fiable sur la surveillance du biote n'a été recensée pour le DUP.

Des résultats d'essais en laboratoire standard indiquent que le DIDP et le DUP présentent un faible potentiel de danger pour les espèces aquatiques et terrestres; aucun effet néfaste sur la survie, la croissance, le développement ou la reproduction n'a été observé dans les essais de toxicité aiguë et chronique à des concentrations égales ou supérieures aux limites de solubilité et de saturation. Des résultats d'une analyse de résidus corporels critiques (RCC) menée pour les organismes aquatiques ont permis de déterminer que les concentrations tissulaires maximales du DIDP et du DUP basées sur les limites de solubilité seront bien inférieures aux concentrations associées à des effets néfastes aigus ou chroniques de la létalité dus à une narcose neutre. Une analyse menée pour le DIDP dans les sédiments et les organismes vivant dans le sol indique que les concentrations tissulaires maximales calculées à partir de la limite de saturation du DIDP dans des sédiments ou du sol contenant 4 % de carbone organique (CO) ne dépassent pas les concentrations minimales que l'on estime être la cause des effets narcotiques. Un résultat similaire a été déterminé pour le DIDP mesuré directement dans des tissus du biote aquatique canadien. Des analyses équivalentes des RCC n'ont pu être menées pour le DUP en raison d'un manque de données. Toutefois, compte tenu de la similarité des propriétés chimiques des deux substances, les résultats obtenus pour le DIDP sont jugés applicables au DUP. Par conséquent, d'après les analyses des RCC, on considère qu'il est peu probable que les concentrations corporelles internes de DIDP et de DUP chez des organismes exposés atteignent des concentrations causant des effets narcotiques nocifs. Il convient de noter que l'analyse des RCC ne prend pas en compte le potentiel d'effets nocifs découlant de modes d'action autres que la narcose de base.

En ce qui concerne la santé humaine, la principale source d'exposition au DIDP et au DUP pour la population générale devrait être la poussière domestique (ingestion orale) ainsi que les aliments et les boissons pour le DIDP (ingestion orale). Des scénarios d'exposition ont été déterminés pour caractériser l'exposition cutanée aux phtalates à chaîne longue des adultes et des enfants. Enfin, les concentrations de métabolites de DIDP dans l'urine ont également été utilisées pour estimer l'exposition de la population canadienne générale au DIDP.

La base de données des effets sur la santé pour les phtalates à chaîne longue montre que l'effet critique pour la caractérisation des risques est l'effet sur le foie. Un examen du potentiel de la toxicité des phtalates à chaîne longue sur le développement et la reproduction a indiqué que ce groupe de phtalates a des effets limités sur le mâle humain en développement.

En comparant des estimations d'exposition pour le DIDP et le DUP provenant de diverses sources, telles que les milieux naturels, les aliments et le contact avec des articles en plastique, ainsi que des niveaux de biosurveillance, selon la disponibilité, avec les niveaux d'effet critique, on a obtenu des marges qui sont jugées adéquates pour dissiper les incertitudes relevées dans les bases de données relatives à l'exposition et aux effets sur la santé et pour protéger les hommes, mais aussi les femmes, des effets toxiques limités potentiels du DIDP et DUP sur le développement et la reproduction ainsi que d'autres effets systémiques. De plus, ces marges sont considérées comme étant adéquates, car elles portent sur la cancérogénicité potentielle du DIDP. Les marges d'exposition sont actuellement jugées adéquates sur une base individuelle, mais elles n'éliminent pas le risque potentiel d'exposition cumulative aux phtalates à chaîne longue dans un contexte d'effets cumulatifs, lorsque leur action est considérée avec celles d'autres phtalates ayant un mode d'action similaire.

Par conséquent, une approche proposée pour l'évaluation des risques cumulatifs de certains phtalates est exposée dans un rapport distinct (Environnement Canada et Santé Canada, 2015a).

## Table des matières

<b>Sommaire</b> .....	<b>i</b>
<b>1. Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Identité des substances</b> .....	<b>3</b>
2.1 Sélection des analogues et utilisation de modèles de relations quantitatives structure-activité [R(Q)SA].....	5
2.1.1 Sélection des analogues pour l'évaluation des effets sur l'environnement 5	
2.1.2 Sélection des analogues pour l'évaluation des effets sur la santé humaine.....	6
<b>3. Propriétés physiques et chimiques</b> .....	<b>8</b>
<b>4. Sources</b> .....	<b>10</b>
<b>5. Utilisations</b> .....	<b>11</b>
<b>6. Rejets dans l'environnement</b> .....	<b>13</b>
<b>7. Devenir et comportement dans l'environnement</b> .....	<b>15</b>
7.1 Distribution dans l'environnement.....	15
7.2 Persistance dans l'environnement.....	16
7.2.1 Dégradation abiotique .....	16
7.2.2 Biodégradation .....	18
7.3 Potentiel de bioaccumulation.....	22
7.3.1 Facteur de bioconcentration (FBC) et facteur de bioaccumulation (FBA).....	22
7.3.2 Facteur de bioamplification (FBA <sub>m</sub> ) et facteur d'amplification trophique (FAT).....	26
7.4 Résumé du devenir dans l'environnement.....	27
<b>8. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement</b> .....	<b>28</b>
8.1 Effets sur l'environnement .....	28
8.1.1 Eau.....	29
8.1.2 Sédiments .....	35
8.1.3 Milieu terrestre.....	38
8.2 Exposition de l'environnement.....	41
8.2.1 Concentrations mesurées dans les milieux naturels et les eaux usées.....	42
8.3 Caractérisation des risques pour l'environnement.....	44
8.3.1 Examen des éléments de preuve .....	44
8.3.2 Incertitudes dans l'évaluation du risque écologique .....	48
<b>9. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine</b> .....	<b>49</b>
9.1 Exposition.....	49
9.1.1 DIDP.....	49
9.1.2 Exposition au DUP .....	60
9.2 Effets sur la santé.....	63
9.2.1 Toxicocinétique .....	63
9.2.2 DIDP.....	68
9.2.3 DUP.....	90
9.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine.....	104
9.3.1 Caractérisation des risques du DIDP.....	104
9.3.2 Caractérisation des risques du DUP.....	107
9.3.3 Points à examiner.....	110

9.4 Incertitudes dans l'évaluation des risques pour la santé humaine.....	110
<b>Références.....</b>	<b>114</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>144</b>
Annexe A. Données sur des analogues utilisées pour les substances dans le groupe des phtalates à chaîne longue .....	144
Annexe B. Propriétés physiques et chimiques pour les substances dans le groupe des phtalates à chaîne longue .....	146
Annexe C. Estimations de l'absorption quotidienne du DIDP et du DUP .....	149
Annexe D. Dérivation des apports quotidiens pour le DIDP selon les données de biosurveillance .....	152
Annexe E. Description et application du système de pointage de Downs et Black, et directives sur le niveau de preuve pour une association .....	156

## Tableaux et figures

Figure 1. Structure générale des <i>ortho</i> -phtalates .....	3
Tableau 2-1. Identité des substances pour les esters phtaliques dans le groupe de substances des phtalates .....	4
Tableau 2-2. Données déduites à partir d'analogues utilisées pour éclairer divers paramètres analysés dans cette évaluation .....	6
Tableau 2-3. Renseignements sur l'identité, la structure chimique et la ramification des analogues utilisés pour l'évaluation des effets du DUP sur la santé humaine .....	7
Tableau 3-1. Échelle des propriétés physiques et chimiques expérimentales et prévues (dans des conditions normales) pour les esters phtaliques à chaîne longue dans le groupe de substances des phtalates 8	
Tableau 4-1. Déclaration en vertu de l'article 71 pour le DIDP et le DUP en 2012 (kg).....	10
Tableau 4-2. Volume global national de production déclaré en vertu de l'Inventory Update Reporting Program aux États-Unis (kg).....	10
Tableau 4-3. Quantités de substances homologuées (en vertu du règlement REACH de l'Agence européenne des produits chimiques), fabriquées et importées (kg).....	11
Tableau 5-1. Résumé des principales utilisations du DIDP et du DUP définies à l'échelle internationale .....	12
Tableau 7-1. Résumé de la modélisation de la fugacité de niveau III (EQC, 2011) pour les esters phtaliques dans le groupe de substances des phtalates, montrant une répartition dans chaque milieu pour trois scénarios de rejet.....	15
Tableau 7-2. Résumé des principales données de dégradation abiotique pour les esters phtaliques à chaîne longue dans le groupe de substances des phtalates .....	17
Tableau 7-3. Résumé des principales données de biodégradation dans des conditions aérobies pour les esters phtaliques dans le groupe de substances des phtalates .....	18

Tableau 7-4. Résumé des principales données de biodégradation ultime pour les esters phtaliques à chaîne longue dans le groupe de substances des phtalates .....	19
Tableau 7-5. Résumé des données empiriques de bioconcentration pour le DIDP .....	24
Tableau 7-6. Résumé des données de bioaccumulation modélisées chez les poissons pour les esters phtaliques dans le groupe de substances des phtalates .....	25
Tableau 8-1. Principales études de toxicité pour les organismes aquatiques pour les phtalates à chaîne longue .....	29
Tableau 8-2. Principales études de la toxicité du DIDP sur les sédiments.....	35
Tableau 8-3. Principales études de la toxicité du DIDP dans le sol .....	38
Tableau 9-1. Concentrations de DIDP dans la poussière.....	50
Tableau 9-2. Paramètres utilisés par d'autres juridictions dans de récentes évaluations de l'exposition au DIDP à partir d'articles en plastique .....	53
Tableau 9-3. Taux de migration du DEHP dans de la sueur simulée à partir de divers articles.....	55
Tableau 9-4. Estimations de l'exposition cutanée au DIDP pour des nourrissons (de 0 à 18 mois) et des adultes (de plus de 20 ans) .....	56
Tableau 9-5. Fractions d'excrétion urinaire (FEU) pour des métabolites du DIDP dans l'évaluation des risques.....	58
Tableau 9-6. Métabolites utilisés pour des calculs de l'absorption dans l'enquête NHANES et des analyses P4.....	59
Tableau 9-7. Absorptions quotidiennes relevées par la NHANES de 2009 à 2010 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c. par jour) chez des mâles (à l'aide de la correction créatininique) .....	59
Tableau 9-8. Absorptions quotidiennes relevées par la NHANES de 2009 à 2010 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c. par jour) chez des femelles (à l'aide de la correction créatininique) .....	59
Tableau 9-9. Absorption par les femmes enceintes selon le modèle P4 et par les nourrissons selon le modèle MIREC-CD Plus (données préliminaires) ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ par jour) .....	60
Tableau 9-10. Concentrations de DUP dans la poussière.....	61
Tableau 9-11. Estimations de l'exposition cutanée au DUP pour des nourrissons (de 0 à 18 mois) et des adultes (de plus de 20 ans) .....	62
Tableau 9-12. Résumé des taux d'absorption orale pour le DIDP et le DnOP .....	63
Tableau 9-13. Résumé des métabolites de DIDP et du DnOP trouvés dans l'urine après l'administration par voie orale chez des rats et des humains <i>in vivo</i> .....	64
Tableau 9-14. Effets de l'exposition pendant la gestation au DIDP chez les progénitures mâles ( $\text{mg}/\text{kg}$ p.c. par jour) .....	71
Tableau 9-15. Effets de l'exposition au DIDP chez des mâles prépubères et pubères ( $\text{mg}/\text{kg}$ p.c. par jour).....	74
Tableau 9-16. Effets de l'exposition au DIDP chez des mâles adultes ( $\text{mg}/\text{kg}$ p.c. par jour) .....	76
Tableau 9-17. Études sur l'exposition subchronique et à court terme chez les rongeurs.....	84

Tableau 9-18. Études sur la cancérogénicité chez les rongeurs .....	88
Tableau 9-19. Effets de l'exposition pendant la gestation au DUP, au D911P et au DNOP chez des progénitures mâles (mg/kg p.c. par jour).....	93
Tableau 9-20. Effets de l'exposition au DUP et au DnOP chez des mâles aux stades prépubère et pubère (mg/kg p.c. par jour) .....	96
Tableau 9-21. Effets de l'exposition au DUP, au D911P et au DnOP chez des mâles adultes (mg/kg p.c. par jour) .....	99
Tableau 9-22. Résumé des effets systémiques critiques après l'exposition par voie orale au DIDP .....	106
Tableau 9-23. Résumé des marges d'exposition au DIDP pour les sous-populations soumises à la plus forte exposition .....	107
Tableau 9-24. Résumé des effets systémiques critiques associés à l'exposition par voie orale au DUP.....	108
Tableau 9-25. Résumé des marges d'exposition au DUP pour les sous-populations soumises à la plus forte exposition .....	109

## 1. Introduction

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

L'Initiative des groupes de substances constitue un élément clé du Plan de gestion des produits chimiques (PGPC) du gouvernement du Canada. Le groupe des substances de phtalates comprend 14 substances qui ont été déclarées prioritaires pour une évaluation, car elles satisfaisaient aux critères de catégorisation en vertu de l'article 73 de la LCPE (1999) ou étaient considérées comme prioritaires en raison de préoccupations relatives à la santé humaine (Environnement Canada et Santé Canada, 2007). Certaines substances de ce groupe de substances ont été définies par d'autres administrations comme étant préoccupantes en raison de leurs effets potentiels sur la reproduction et le développement chez les humains. On relève également des effets écologiques potentiels préoccupants pour certains phtalates. Une enquête menée pour la phase 1 de la mise à jour de l'inventaire de la Liste intérieure des substances (LIS) a déterminé qu'un sous-ensemble de phtalates présente un vaste éventail d'applications de consommation qui pourraient entraîner une exposition pour les humains, dont les enfants (Environnement Canada, 2012). L'analyse de ces substances en tant que groupe permet de tenir compte des risques cumulatifs, au besoin.

Le présent rapport sur l'état des connaissances scientifiques fournit un résumé et une évaluation des données scientifiques actuellement disponibles qui visent à servir de base pour l'ébauche d'évaluation préalable dont la publication est prévue pour 2016. Le gouvernement du Canada a élaboré une série de rapports sur l'état des connaissances scientifiques afin de donner l'occasion au public de commenter tôt au sujet d'une approche d'évaluation cumulative proposée pour certains phtalates (Environnement Canada et Santé Canada, 2015a), avant que l'approche ne soit utilisée pour proposer des conclusions sur les substances dans le groupe des substances de phtalates par l'entremise de la publication d'une ébauche d'une évaluation préalable.

Le présent rapport est axé sur le phtalate de diisodécyle ou DIDP (n° CAS 26761-40-0 ou 68515-49-1) et le phtalate de diundécyle ou DUP (n° CAS 3648-20-2). Ces substances ont été définies dans la catégorisation de la Liste intérieure des substances en vertu du paragraphe 73(1) de la LCPE (1999) comme substance d'intérêt prioritaire aux fins d'évaluation. Elles répondaient également aux critères de catégorisation relatifs à la toxicité intrinsèque pour les organismes non humains, mais pas aux critères de persistance et de bioaccumulation.

Bien que les phtalates présentent des caractéristiques structurelles communes et des usages fonctionnels similaires, les différences dans leur potentiel de danger, leur devenir et leur comportement dans l'environnement ont été prises en compte dans

l'établissement des sous-groupes. Le principal fondement des sous-groupes du point de vue des dangers pour la santé est l'analyse de la relation structure-activité (RSA) à l'aide d'études liées aux événements mécanistes importants pour l'insuffisance androgénique causée par des phtalates au cours du développement de l'appareil reproducteur chez le mâle. Les effets des esters phtaliques pour ces événements importants semblent dépendre de la structure et être très liés à la longueur et à la nature de leur chaîne alkyle (Santé Canada, 2015a). D'un point de vue écologique, l'établissement de sous-groupes était principalement fondé sur des différences dans le log  $K_{oe}$  l'hydrosolubilité ainsi que sur leurs effets sur la bioaccumulation et l'écotoxicité (Environnement Canada et Santé Canada, 2015a).

Le présent rapport sur l'état des connaissances scientifiques tient compte des renseignements sur les propriétés chimiques, le devenir dans l'environnement, les dangers, les utilisations et l'exposition, ainsi que des renseignements supplémentaires soumis par les intervenants. Nous avons relevé des données pertinentes jusqu'en octobre 2014 pour le volet écologique et jusqu'en août 2014 pour le volet sur la santé. Les données empiriques obtenues d'études clés, ainsi que certains résultats de modélisation ont été utilisés. Lorsqu'ils étaient disponibles et pertinents, les renseignements contenus dans les évaluations effectuées par d'autres instances ont été utilisés.

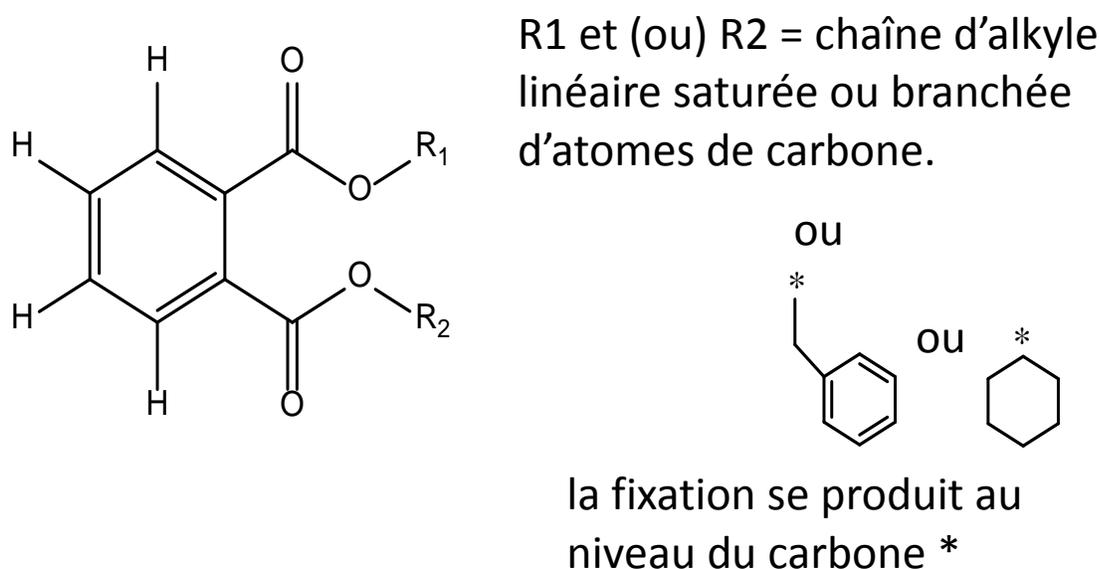
Le rapport d'état des connaissances scientifiques ne constitue pas un examen exhaustif ou critique de toutes les données disponibles. Il présente plutôt les études les plus pertinentes et fiables ainsi que des éléments de preuve pertinents pour l'élaboration d'une évaluation préalable à l'avenir.

Le présent rapport a été préparé par le personnel du Programme des substances existantes de Santé Canada et d'Environnement Canada et elle intègre les résultats d'autres programmes exécutés par ces ministères. Les parties de ce rapport qui portent sur la santé humaine et l'écologie ont fait l'objet d'une étude consignée par des pairs ou d'une consultation de ces derniers. Des commentaires sur les parties techniques concernant l'environnement ont été reçus de la part de Frank Gobas, Ph. D., (Frank Gobas Environmental Consulting), de Chris Metcalfe, Ph. D. (Ambient Environmental Consulting, Inc.), de Thomas Parkerton, Ph. D. (ExxonMobil Biomedical Sciences, Inc.), et de Charles Staples, Ph. D. (Assessment Technologies, Inc.). Des commentaires sur les parties techniques concernant la santé humaine ont été reçus de la part du Dr Jack Dempsey (EnRiskS), du Dr Michael Jayjock (The Lifeline Group) et du Dr Bernard Gadagbui (Toxicology Excellence for Risk Assessment). Bien que les commentaires externes aient été pris en considération, Santé Canada et Environnement Canada assument la responsabilité du contenu final et des résultats du rapport.

## 2. Identité des substances

Les esters phtaliques sont synthétisés par l'estérification de l'anhydride phtalique (n° CAS 85-44-9) avec divers alcools (ACC, 2001). Les esters phtaliques obtenus sont des diesters d'acide benzènedicarboxylique comprenant un cycle benzénique avec deux groupes ester à chaîne latérale. Les phtalates possèdent une structure générale décrite dans la figure 1, où R1 et R2 représentent les chaînes latérales ester qui peuvent varier en longueur et en structure (ACC, 2001). Les groupes latéraux ester peuvent être similaires ou différents et la nature des groupes latéraux détermine l'identité d'un phtalate particulier et ses propriétés physiques et toxicologiques. Toutes les substances dans le groupe de substances de phtalates sont des *ortho*-phtalates (*o*-phtalates), avec leurs chaînes latérales ester étant situées à proximité les unes des autres à une ou deux positions du cycle benzénique (voir la figure 1, USEPA, 2012).

La formule structurale pour les esters phtaliques est définie à partir de la composition isomérique de l'alcool utilisé dans leur fabrication (Parkerton et Winkelmann, 2004). Les phtalates de dialkyle ont des groupes ester de chaînes alkyles linéaires ou ramifiées qui contiennent 1 à 13 atomes de carbone, tandis que les phtalates de benzyle contiennent généralement un groupe phénylméthyle et une chaîne alkyle en tant que groupes latéraux ester, et les phtalates de cyclohexyle contiennent un cycle benzénique saturé en tant que groupe ester (Parkerton et Winkelmann, 2004).



**Figure 1. Structure générale des *ortho*-phtalates**

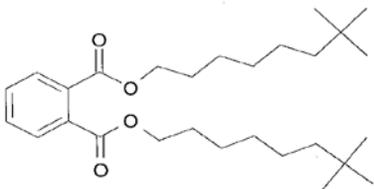
Le phtalate de diisodécyle (DIDP) et le phtalate de diundécyle (DUP) sont deux des 14 esters phtaliques dans le groupe des substances de phtalates. Des renseignements sur la structure chimique et l'identité du DIDP et du DUP sont fournis au Tableau 2-1, avec davantage de détails dans l'annexe A et le rapport d'Environnement Canada

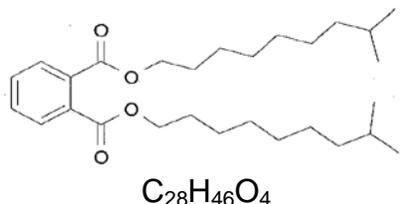
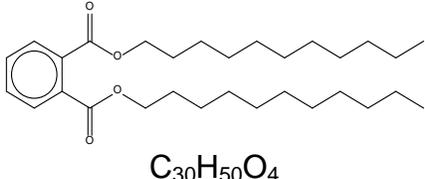
(2015). Le DIDP et le DUP font partie du groupe des esters phtaliques à chaîne longue du groupe des substances de phtalates.

Le DIDP est un mélange d'isomères complexe contenant principalement des isomères ramifiés en C<sub>10</sub> sur ses chaînes latérales (Centre commun de recherche de la Commission européenne, 2003). Tandis que deux différents numéros CAS ont été attribués au DIDP, le Conseil européen des plastifiants et produits intermédiaires (ECPI) a indiqué que les produits représentés par ces deux numéros CAS sont préparés à partir des mêmes ingrédients, par l'entremise d'un processus l'oligomérisation d'oléfines et par des processus de fabrication et d'estérification des phtalates similaires (ECPI, 1996). Pour cette raison, les deux n<sup>os</sup> CAS 26761-40-0 et 68515-49-1 sont jugés entièrement interchangeables (Centre commun de recherche de la Commission européenne, 2003) et seront analysés comme un seul produit dans le cadre du présent rapport. Le DIDP est préparé à partir de propylène et de butènes qui sont chimiquement transformés pour former le mélange d'alcools (désignés) ramifiés en C<sub>9-11</sub> et linéaires, riches en C<sub>10</sub> (n<sup>o</sup> CAS 93821-11-5). Ce produit réagit ensuite avec l'anhydride phtalique pour former du DIDP (Centre commun de recherche de la Commission européenne, 2003). Il convient de noter que, étant donné que le DIDP est un mélange d'isomères, les structures chimiques présentées dans le tableau 2-1 sont considérées comme étant représentatives de la substance. Par exemple, la structure fournie le n<sup>o</sup> CAS 26761-40-0 indique la présence d'atomes de carbone quaternaire à la fin de la chaîne alkyle. Toutefois, la tendance de ramification varie à travers la chaîne alkyle, ce qui est en concordance avec la façon dont les alcools sont synthétisés à partir de la polymérisation d'oléfines de faible masse moléculaire [communication personnelle, correspondance d'ExxonMobil Biomedical Sciences Inc. (Houston, Texas) à la Division des évaluations écologiques d'Environnement Canada, datée de novembre 2014; source non citée).

En revanche, le DUP est un composé chimique distinct qui comprend deux chaînes latérales d'esters linéaires ayant chacune un squelette carboné de 11 atomes de carbone (NICNAS, 2008b). Le DUP est principalement produit à partir d'alcools C<sub>11</sub>, comme l'undécanol (n<sup>o</sup> CAS 112-42-5) (Commission européenne, 2000; SciFinder, 2013).

**Tableau 2-1. Identité des substances pour les esters phtaliques dans le groupe de substances des phtalates**

N <sup>o</sup> CAS Acronyme	Nom dans la LIS et nom commun	Structure chimique et formule moléculaire	Masse moléculaire (g/mol)
26761-40-0 DIDP	Phtalate de diisodécyle Phtalate de diisodécyle	 <chem>CCCCCCCC(C)(C)COOC(=O)c1ccccc1C(=O)OCCCCCCCC(C)(C)C</chem> C <sub>28</sub> H <sub>46</sub> O <sub>4</sub>	446,68 (moyenne)

N° CAS Acronyme	Nom dans la LIS et nom commun	Structure chimique et formule moléculaire	Masse moléculaire (g/mol)
68515-49-1 DIDP	Phtalates de dialkyles ramifiés en C <sub>9-11</sub> , riches en C <sub>10</sub>  Phtalate de diisodécyle	 C <sub>28</sub> H <sub>46</sub> O <sub>4</sub>	446,68 (moyenne)
3648-20-2 DUP	Phtalate de diundécyle  Phtalate de diundécyle	 C <sub>30</sub> H <sub>50</sub> O <sub>4</sub>	474,73

Abréviations : N° CAS, numéro de registre du Chemical Abstracts Service; LIS, Liste intérieure des substances.  
Source : Centre commun de recherche de la Commission européenne, 2003; EPI Suite, 2000-2008.

## 2.1 Sélection des analogues et utilisation de modèles de relations quantitatives structure-activité [R(Q)SA]

Des directives sur l'utilisation d'une technique de lecture croisée et de modèles de relations quantitatives structure-activité [R(Q)SA] pour combler les lacunes dans les données ont été élaborées par diverses organisations telles que l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). Ces méthodes ont été appliquées dans le cadre de divers programmes de réglementation, y compris le Programme des substances existantes de l'Union européenne (UE). Dans la présente évaluation, une méthode impliquant des données déduites à partir d'analogues et les résultats de modèles RQSA, le cas échéant, a été utilisée pour éclairer les évaluations des effets sur la santé humaine et l'environnement. On a sélectionné des analogues ayant des structures ou des fonctionnalités semblables aux substances présentes dans ce sous-groupe (p. ex. d'après les propriétés physiques et chimiques, structures chimiques et toxicocinétique) et qui possédaient des données empiriques qui pourraient être utilisées pour déduire à partir d'analogues les substances ayant peu de données. Ainsi, on a déterminé l'applicabilité des modèles RQSA au cas par cas.

### 2.1.1 Sélection des analogues pour l'évaluation des effets sur l'environnement

Les analogues utilisés pour éclairer le volet écologique du présent rapport de l'état des connaissances scientifiques sont présentés dans le Tableau 2-2, avec une indication des données déduites à partir d'analogues utilisées pour les différents paramètres. De plus amples renseignements liés aux substances analogues sont fournis dans le tableau A-1 de l'annexe.

**Tableau 2-2. Données déduites à partir d'analogues utilisées pour éclairer divers paramètres analysés dans cette évaluation**

N° CAS pour l'analogue	Nom commun	Type de données utilisées
28553-12-0 68515-48-0	Phtalate de diisononyle (DINP)	Biodégradation anaérobie, biodégradation et toxicité aquatique du produit de dégradation primaire
85507-79-5	Phtalate de diisodécyle (DIUP)	Facteur de bioamplification

Abréviation : n° CAS, numéro de registre du Chemical Abstracts Service

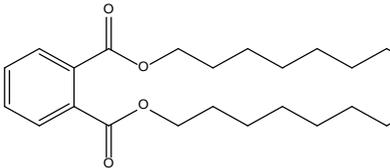
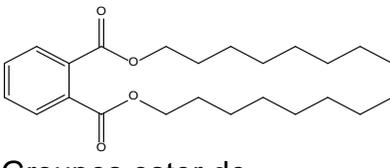
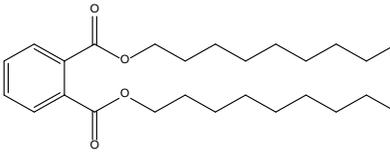
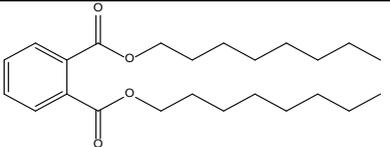
Le DINP a été choisi comme source de données déduites à partir d'analogues pour la biodégradation anaérobie des phtalates à chaîne longue ainsi que pour la biodégradation aérobie et l'écotoxicité de ses dérivés, tandis que le DIUP a été utilisé dans une technique de lecture croisée afin d'évaluer le potentiel de bioamplification du DUP. Les deux substances analogues présentent une comparabilité de structure de plus de 84 % avec le DIDP et supérieure à 81 % avec le DUP, tel qu'il est déterminé par la boîte à outils de l'OCDE RQSA (2012; voir le tableau A-1 de l'annexe). Cela indique que les quatre substances (DIDP, DUP, DINP et DIUP) peuvent se dégrader de la même manière et avoir des produits de biodégradation similaires, ce qui rend le DINP adéquat en tant que source de données de biodégradation déduites à partir d'analogues pour le DIDP et le DUP. Par ailleurs, la comparabilité de leurs dimensions moléculaires (diamètres maximaux variant de 27 à 35 nm, diamètre effectif variant de 19 à 22 nm; tableau A-1) et de leurs propriétés chimiques (hydrosolubilité inférieure à 0,0001 mg/L, log  $K_{oe}$  supérieur à 8 et log  $K_{co}$  variant de 5,5 à 7) laisse supposer que les quatre substances peuvent avoir un potentiel d'absorption et de bioaccumulation similaire, rendant ainsi le DIUP acceptable comme source de données déduites à partir d'analogues pour l'évaluation du potentiel de bioamplification du DUP.

De même, certaines données sur le DIDP ont été jugées représentatives du DUP (c.-à-d. pour l'évaluation du potentiel de bioaccumulation et de toxicité pour les organismes vivant dans les sédiments et le sol).

### **2.1.2 Sélection des analogues pour l'évaluation des effets sur la santé humaine**

Puisqu'il n'y avait pas de lacunes précises dans la base de données toxicologiques pour le DIDP concernant la caractérisation des risques pour la santé humaine découlant de l'exposition au DIDP, aucun analogue n'était nécessaire. Le tableau 2-3 présente des données sur les analogues sélectionnés pour appuyer la caractérisation du risque découlant de l'exposition au DUP (Santé Canada 2015a).

**Tableau 2-3. Renseignements sur l'identité, la structure chimique et la ramification des analogues utilisés pour l'évaluation des effets du DUP sur la santé humaine**

N° CAS	Nom dans la LIS	Nom commun (acronyme)	Structure chimique et formule moléculaire	Ramifications (nombre d'atomes de carbone dans le plus long squelette carboné)
68515-43-5	Phtalates de dialkyles en C <sub>9-11</sub> , ramifiés et linéaires	Phtalate de dialkyles ramifiés en C <sub>9-11</sub> (D911P)	<p>Groupes ester de n-nonyle</p>  <p>Groupes ester de n-décyle</p>  <p>Groupes ester de n-undécyle</p> 	<p>Principalement linéaire (&gt; 80 %)</p> <p>Ramifié (20 %) (9-11)</p>
117-84-0	Phtalate de dioctyle	Phtalate de di-n-octyle DnOP		Linéaire (8)

### 3. Propriétés physiques et chimiques

Les propriétés physiques et chimiques définissent les caractéristiques globales d'une substance et sont utilisées afin de déterminer la pertinence de différentes substances pour divers types d'application. De telles propriétés jouent également un rôle clé dans la détermination du devenir dans l'environnement des substances (y compris leur potentiel de transport à grande distance), ainsi que leur toxicité pour les humains et les organismes non humains.

Le tableau 3-1 résume les propriétés physiques et chimiques du DIDP et du DUP. Des renseignements plus détaillés sur les substances individuelles sont disponibles à l'annexe B. Des valeurs de propriétés désignées aux fins d'utilisation dans la modélisation sont définies aux tableaux B-1 et B-2 de l'annexe.

**Tableau 3-1. Échelle des propriétés physiques et chimiques expérimentales et prévues (dans des conditions normales) pour les esters phtaliques à chaîne longue dans le groupe de substances des phtalates**

Propriété	Valeur ou échelle <sup>a</sup>	Type de données	Principales références
État physique	Liquide	Expérimental	Commission européenne, 2000
Point de fusion (°C)	-40 à 35,5	Expérimental	Commission européenne, 2000; Mackay <i>et al.</i> 2006; ECHA, 2014
Point de fusion (°C)	106 à 156	Modélisé	MPBPVPWIN, 2010
Point d'ébullition (°C)	336 à 463	Expérimental	Mackay <i>et al.</i> , 2006; ECHA, 2014
Point d'ébullition (°C)	454 à 500	Modélisé	MPBPVPWIN, 2010
Masse volumique (kg/m <sup>3</sup> )	954 à 970	Expérimental	Commission européenne, 2000; ECHA, 2014
Pression de vapeur (Pa)	$4,97 \times 10^{-7}$ à $7,0 \times 10^{-5}$	Expérimental, calculé	Yaws, 1994; Cousins et Mackay, 2000
Pression de vapeur (Pa)	$6,55 \times 10^{-5}$ à $3,77 \times 10^{-2}$	Modélisé	MPBPVPWIN, 2010
Solubilité dans l'eau (mg/L)	$4,41 \times 10^{-6}$ à $1,2^b$	Expérimental, calculé	Howard <i>et al.</i> , 1985; Cousins et Mackay, 2000
Solubilité dans l'eau (mg/L)	$7,1 \times 10^{-7}$ à 0,078	Modélisé	VCCLab, 2005; WSKOWWIN, 2010
Constante de la loi de Henry (Pa·m <sup>3</sup> /mol)	21,6 à 50,5	Calculé	Cousins et Mackay, 2000

Propriété	Valeur ou échelle <sup>a</sup>	Type de données	Principales références
Constante de la loi de Henry (Pa·m <sup>3</sup> /mol)	3,7 à 6,5	Modélisé	HENRYWIN, 2011 Estimations des liaisons et des groupes
Constante de la loi de Henry (Pa·m <sup>3</sup> /mol)	1,75 × 10 <sup>2</sup> à 4,4 × 10 <sup>4</sup>	Modélisé	HENRYWIN, 2011 Estimation de la pression de vapeur et de l'hydrosolubilité <sup>c</sup>
Log K <sub>oe</sub> (sans dimension)	> 8 à 10,33	Expérimental, calculé	Staples <i>et al.</i> , 1997; Cousins et Mackay, 2000
Log K <sub>oe</sub> (sans dimension)	9,12 à 12,13	Modélisé	VCCLab, 2005; ACD/Percepta c1997–2012
Log K <sub>co</sub> (sans dimension)	5,5	Expérimental	Williams <i>et al.</i> , 1995
Log K <sub>co</sub> (sans dimension)	5,8 à 7,1	Modélisé	KOCWIN, 2010
Log K <sub>oa</sub> (sans dimension)	11,5 à 12,0	Calculé	Cousins et Mackay, 2000
Log K <sub>oa</sub> (sans dimension)	13,1 à 14,7	Modélisé	KOAWIN, 2010

Abréviations : K<sub>oe</sub>, coefficient de partage octanol-eau; K<sub>co</sub>, coefficient de partage carbone organique-eau; K<sub>oa</sub>, coefficient de partage octanol-air.

<sup>a</sup> Toutes les valeurs sont à 25 °C, sauf indication contraire.

<sup>b</sup> Inclut des valeurs mesurées à 20 °C, 21 °C et 25 °C.

<sup>c</sup> PV/HS – Estimation calculée à l'aide de valeurs empiriques pour la pression de vapeur et l'hydrosolubilité.

Des modèles basés sur les relations quantitatives structure-activité (RQSA) ont servi à produire des données pour déterminer quelques propriétés physiques et chimiques du DIDP et du DUP. Ces modèles sont fondés principalement sur des méthodes d'addition de fragments, c'est-à-dire qu'ils additionnent les contributions des fragments sous-structuraux d'une molécule pour effectuer des prévisions concernant une propriété ou un paramètre. La plupart de ces modèles s'appuient sur la forme neutre d'un produit chimique comme donnée d'entrée, ce qui est adéquat pour le DIDP et le DUP, car ils sont présents en tant que substances (non ionisées) neutres dans l'environnement.

Le DIDP et le DUP sont des liquides huileux à température ambiante. D'après des valeurs expérimentales et modélisées liées aux propriétés physicochimiques, le DIDP et le DUP ont une très faible hydrosolubilité, une très faible pression de vapeur, et des coefficients de partage élevés à très élevés (K<sub>oe</sub>, coefficient de partage octanol-eau; K<sub>co</sub>, coefficient de partage carbone organique-eau; K<sub>oa</sub>, coefficient de partage octanol-air).

## 4. Sources

Le DIDP et le DUP ne sont pas présents de façon naturelle dans l'environnement.

Une enquête auprès de l'industrie, publiée en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999), a été menée en 2013 afin d'obtenir des renseignements sur les quantités commercialisées de substances dans le groupe des substances de phtalates au Canada (Canada, 2013). Les quantités de DIDP et de DUP déclarées en termes d'importation, d'exportation et de fabrication au Canada au cours de 2012 sont résumées dans le Tableau 4-1 (Environnement Canada, 2014a). En raison de la nature ciblée de l'enquête, les quantités d'utilisation déclarées pourraient ne pas refléter entièrement toutes les utilisations au Canada.

**Tableau 4-1. Déclaration en vertu de l'article 71 pour le DIDP et le DUP en 2012 (kg)**

Phtalate	N° CAS	Quantité fabriquée	Quantité importée	Quantité exportée
DIDP	26761-40-0; 68515-49-1	10 000 à 100 000	1 000 000 à 10 000 000	100 000 à 1 000 000
DUP	3648-20-2	> 10 000 000	100 000 à 1 000 000	1 000 000 à 10 000 000

Aux États-Unis, le volume global national de production de DIDP et de DUP a été déclaré au moyen de l'Inventory Update Reporting (IUR) entre 1986 et 2002 et en 2006 (USEPA, 2014a, b). Les volumes de production déclarés sont résumés dans le Tableau 4-2.

**Tableau 4-2. Volume global national de production déclaré en vertu de l'Inventory Update Reporting Program aux États-Unis (kg)**

Phtalate	N° CAS	2002	2006
DIDP	26761-40-0 68515-49-1	> $4,54 \times 10^5$ à $2,27 \times 10^8$	> $4,54 \times 10^5$ à < $2,27 \times 10^8$
DUP	3648-20-2	> $4,54 \times 10^6$ à $2,27 \times 10^7$	$4,54 \times 10^6$ à < $2,27 \times 10^7$

Les volumes de production et d'utilisation de DIDP et de DUP par an déclarés par les déclarants en vertu du programme REACH de l'Union européenne sont indiqués dans le Tableau 4-3 (ECHA, 2014).

**Tableau 4-3. Quantités de substances homologuées (en vertu du règlement REACH de l'Agence européenne des produits chimiques), fabriquées et importées (kg)**

Phtalate	N° CAS	Plage des quantités déclarées
DIDP	68515-49-1	$1,0 \times 10^8$ à $1,0 \times 10^9$
DIDP	26761-40-0	Non déclarée
DUP	3648-20-2	$1,0 \times 10^7$ à $1,0 \times 10^8$

Le DIDP et le DUP sont définis comme des substances chimiques à haut volume de production en Europe, sous les numéros CAS 68515-49-1 et 3648-20-2, respectivement (ESIS, 2014).

## 5. Utilisations

Des renseignements sur les utilisations du DIDP et du DUP au Canada ont été soumis en réponse à un avis publié en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999) (Canada, 2013). Les données de l'enquête ont montré que les deux substances sont principalement utilisées comme plastifiants. Elles sont également utilisées dans des adhésifs et des produits d'étanchéité ainsi que la fabrication de produits chimiques et servent dans la fabrication d'automobiles et de produits automobiles et de transport. On trouve les deux substances dans des produits électriques et électroniques (p. ex. fils et des câbles) servant à rendre les gaines isolantes plus flexibles. Le DIDP est associé à une plus grande variété d'utilisations que le DUP au Canada, avec des applications dans les matériaux de construction, les lubrifiants et les graisses, les peintures et les revêtements, les revêtements de tissus, les construction, les lubrifiants et les graisses, les peintures et les revêtements, les revêtements de tissus, et d'autres articles manufacturés (Environnement Canada, 2014a).

Le DIDP et le DUP ont été définis comme étant utilisés en tant que plastifiants dans les emballages aptes au contact alimentaire (septembre 2014, courriels de la Direction des aliments de Santé Canada adressés au Bureau de gestion du risque de Santé Canada, source non citée). Plus précisément, le DIDP est un plastifiant présent dans les doublures de polychlorure de vinyle (PVC) utilisées pour emballer des produits alimentaires aqueux, acides et à faible teneur en alcool, et le DUP est un plastifiant utilisé dans les doubles en PVC de tuyau.

Le DIDP et le DUP ne sont inscrits ni dans la base de données sur les produits pharmaceutiques, ni dans la base de données interne sur les ingrédients non médicinaux de la Direction des produits thérapeutiques, ni dans la base de données sur les ingrédients des produits de santé naturels (BDIPSN), ni dans la base de données

sur les produits de santé naturels homologués (BDPSNH) en tant qu'ingrédients médicinaux ou non médicinaux dans les produits pharmaceutiques finaux, les produits de santé naturels ou les médicaments vétérinaires au Canada (BDPP, 2014; BDIPSN, 2014; BDPSNH, 2014; courriel de la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada adressé au Bureau de gestion du risque de Santé Canada en septembre 2014, source non citée).

Le DIDP et le DUP ne figurent pas sur la Liste critique des ingrédients dont l'utilisation est restreinte ou interdite dans les cosmétiques (communément appelée « liste critique ») qui est un outil administratif que Santé Canada utilise pour faire savoir aux fabricants et à d'autres intervenants que certaines substances, si elles sont présentes dans un cosmétique, peuvent contrevenir à l'interdiction générale prévue à l'article 16 de la *Loi sur les aliments et drogues* ou à une disposition du *Règlement sur les cosmétiques* (Santé Canada, 2011).

Le DUP n'a pas été répertorié comme étant présent dans les pesticides homologués au Canada (courriel d'avril 2012 de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada (ARLA) adressé au Bureau de gestion du risque de Santé Canada; source non citée). Le DIDP est enregistré en tant que produit de formulation au Canada (courriel de janvier 2015 de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada adressé au Bureau de l'évaluation des risques des substances existantes de Santé Canada; source non citée).

Une recherche des utilisations internationales a également été menée afin de fournir des renseignements sur les articles manufacturés potentiels contenant ces substances qui pourraient être importées au Canada, car elles n'ont peut-être pas été prises en compte dans l'enquête en vertu de l'article 71. Le tableau 5-1 présente un résumé de l'utilisation générale de DIDP et DUP à l'échelle internationale.

**Tableau 5-1. Résumé des principales utilisations du DIDP et du DUP définies à l'échelle internationale**

Utilisations	DIDP	DUP	Références
Bâches en plastique ou en caoutchouc	√	√	Ash et Ash, 2003; ExxonMobil Chemical, 2014a,b
Thermoplastiques et plastiques ignifuges	√	√	NICNAS, 2008a,b; Versar et SRC, 2011
Applications automobiles	√	√	COWI, IOM et AMEC, 2012; NICNAS, 2008a,b; Cheminfo, 2013a; ECHA, 2014
Appareils électroniques et appareils électroménagers	√	√	USEPA, 2014b; ECHA, 2014
Surfactant	√		NICNAS, 2008a
Fils et câbles	√	√	BASF, 2009; Versar et SRC, 2011; ExxonMobil Chemical, 2014a,b
Huiles lubrifiantes		√	Ash et Ash, 2003; NICNAS, 2008b; ECHA, 2014

Utilisations	DIDP	DUP	Références
Encre d'imprimerie	√	√	NICNAS, 2008a,b
Produits pour enfants et produits pour bébés	√		Rapports de la CSPA (2014)
Matériaux de construction	√		HPD, 2014
Emballages alimentaires et pharmaceutiques	√		Ash et Ash, 2003
Textiles	√	√	HSDB, 2010; COWI, IOM de AMEC, 2012; USEPA, 2014a,b
Fabrication de produits pétrochimiques		√	USEPA, 2014a,b
Adhésifs, matériaux d'étanchéité, peintures et revêtements	√	√	Ash et Ash, 2003; NICNAS, 2008a,b; COWI, IOM et AMEC, 2012; ExxonMobil Chemical, 2014a,b; HPD, 2014
Produits de papier	√	√	NICNAS, 2008a,b
Produits cosmétiques et produits de soins personnels <sup>a</sup>	√	√	ECHA, 2014; CSPC, 2007; HSDB, 2010
Moulage de fabrication	√		COWI, IOM et AMEC, 2012

<sup>a</sup> Pour les besoins du présent document, un produit de soins personnels se définit comme une substance ou un mélange de substances dans un produit qui est généralement reconnu par le public comme un produit à usage quotidien pour l'hygiène ou la toilette. Selon sa composition et la façon dont il est présenté pour la vente, un produit de soins personnels peut être classé dans l'une des trois catégories réglementaires au Canada : cosmétiques, drogues ou produits de santé naturels.

## 6. Rejets dans l'environnement

Il n'y a aucune source naturelle connue de DIDP et de DUP, et les éventuels rejets dans l'environnement se limitent à ceux liés aux activités anthropiques.

Des rejets de DIDP et DUP dans l'environnement canadien pourraient se produire pendant leur fabrication et leur traitement, notamment le transport et l'entreposage de matériaux, ainsi que durant la production, l'utilisation et l'élimination de produits contenant ces substances. Les rejets provenant du traitement comprennent les pertes pendant la fabrication de DIDP et DUP, le compoundage de plastifiants et de résines de PVC pour fabriquer du PVC flexible, la fabrication de PVC flexible dans des produits, et la production de matériaux de construction, de plastisols, de revêtements, et d'autres produits contenant du PVC (Leah, 1977). Des pertes peuvent également se produire pendant les activités de transport, comme lors du nettoyage des réservoirs de maintien et des réservoirs de camion. Les rejets de DIDP et de DUP découlant de l'utilisation et d'activités d'élimination comprennent les pertes provenant de produits pendant la durée

de vie utile et l'élimination finale des produits dans les sites d'enfouissement et par incinération (Leah, 1977). Le DIDP et le DUP contenus dans les produits et les articles manufacturés qui sont éliminés dans des sites d'enfouissement présentent un risque de migration à partir de ces produits et articles, et ils peuvent finir dans le lixiviat des sites d'enfouissement. Dans 94 % des grands sites d'enfouissement au Canada (autorisés à recevoir 40 000 tonnes de matières résiduelles chaque année), le lixiviat est recueilli et traité sur place ou hors site (il est envoyé à des systèmes de traitement des eaux usées situés à proximité<sup>2</sup>) avant d'être rejeté dans les eaux réceptrices. Toutefois, le lixiviat n'est très probablement pas traité dans les plus petits sites d'enfouissement (Conestoga-Rovers & Associates, 2009). À ces sites, le DIDP et le DUP peuvent être rejetés dans les eaux souterraines ou de surface par le lixiviat. Sur cette base, tant les rejets dispersifs que les rejets dispersifs de DIDP et de DUP dans l'environnement sont possibles.

On s'attend à ce que les rejets se produisent principalement dans l'air et l'eau. Comme le DIDP et le DUP ne sont pas chimiquement liés dans des matrices polymères pendant les activités de traitement (Hakkarainen, 2008), ils peuvent migrer vers la surface des produits polymères au fil du temps et potentiellement pénétrer dans l'air par la vaporisation et dans l'eau par la lixiviation ou l'abrasion. Toutefois, le taux de cette migration devrait être lent et être contrecarré par des forces attrayantes chimiques et physiques qui contribuent au maintien des phtalates dans les polymères [communication personnelle, correspondance d'Assessment Technologies, Inc. (Keswick, Virginie) adressée à la Division des évaluations écologiques d'Environnement Canada, datée du mois d'octobre 2014; source non citée]. Bien que les deux substances présentent une faible pression de vapeur (de  $4,97 \times 10^{-7}$  à  $3,77 \times 10^{-2}$  Pa à 25 °C; voir le tableau 3-1), des températures plus élevées associées à certaines activités de traitement et les conditions environnementales pourraient favoriser leur volatilité et entraîner une augmentation des rejets dans l'air.

Les résultats d'une enquête menée en vertu de l'article 71 pour l'année 2012 (Canada, 2013) indiquent que les activités de fabrication et de traitement du DIDP et du DUP au cours de cette année-là étaient limitées aux zones industrielles du Québec et du sud de l'Ontario; pour cette raison, les rejets potentiels durant ces activités sont susceptibles d'avoir lieu dans ces régions (Environnement Canada, 2014a). Dans toutes les régions du Canada, les rejets devraient principalement découler de l'utilisation et de l'élimination de produits qui contiennent les substances.

---

<sup>2</sup> Dans la présente évaluation, le terme « système de traitement des eaux usées » désigne un système qui recueille les eaux domestiques institutionnelles, commerciales et des ménages ainsi que d'éventuels effluents industriels (après un déversement dans les égouts) qui sont généralement traités et rejetés dans l'environnement. Sauf indication contraire, on ne fait aucune distinction en fonction du type de propriétaire ou d'exploitant des systèmes de traitement des eaux usées (municipal, provincial, fédéral, autochtone, privé ou partenariat). Les systèmes situés à des exploitations industrielles et spécifiquement conçus pour traiter les effluents industriels seront définis par les termes « systèmes de traitement des eaux usées sur place » et/ou « systèmes de traitement des eaux usées ».

Le DIDP et le DUP ne sont pas déclarés dans l'Inventaire national des rejets de polluants d'Environnement Canada (INRP; Environnement Canada, 2014b).

## 7. Devenir et comportement dans l'environnement

### 7.1 Distribution dans l'environnement

Un résumé de la distribution de la masse à l'état stable pour les phtalates à chaîne longue, fondé sur trois scénarios d'émissions dans l'air, dans l'eau ou le sol est présenté dans le tableau 7-1 ci-dessous. Les résultats pour les numéros CAS individuels sont fournis dans le rapport d'Environnement Canada (2015). Les résultats du tableau 7-1 représentent les effets nets du partage chimique, du transport entre divers milieux, et de la perte tant par le processus d'advection (hors de la région modélisée) que par celui de la dégradation ou de la transformation. Les résultats du modèle de fugacité de niveau III indiquent que les phtalates à chaîne longue devraient se répartir principalement dans le sol ou les sédiments selon le milieu de rejet, avec de plus faibles proportions se répartissant dans l'air et l'eau.

**Tableau 7-1. Résumé de la modélisation de la fugacité de niveau III (EQC, 2011) pour les esters phtaliques dans le groupe de substances des phtalates, montrant une répartition dans chaque milieu pour trois scénarios de rejet**

Substance rejetée dans :	Air (%)	Eau (%)	Sol (%)	Sédiments (%)
Air (100 %)	2,1 à 7,8	1,1 à 2,2	71 à 78	19 à 20
Eau (100 %)	0	5,5 à 10	0 à 0,2	90 à 94
Sol (100 %)	0	0	100	0

Lorsqu'elles sont rejetées dans l'air, ces substances devraient se répartir principalement dans le sol (71 % à 78 %; voir le tableau 7-1). Les forts coefficients de partage en phase solide ( $\log K_{oe}$  supérieur à la plage allant de 8 à 12,  $\log K_{co}$  de 5,5 à 7,1; voir le tableau 3-1) indiquent que le DIDP et le DUP pénétrant dans l'eau à partir de l'air devraient surtout se répartir dans les sédiments (19 % à 20 %), avec seulement une petite proportion (1,1 % à 2,2 %) demeurant dans la colonne d'eau. Par ailleurs, une petite proportion (2,1 à 7,8 %) de la quantité rejetée dans l'air devrait demeurer dans ce milieu. Les fortes valeurs calculées et valeurs prévues du  $\log K_{oa}$  variant de 11,5 à 14,7 (tableau 3-1) laissent entendre que le DIDP et le DUP présents dans l'atmosphère seront surtout adsorbés aux particules en suspension dans l'air (Cousins *et al.*, 2003). Le modèle EQC (2011) prévoit que 60 % à 100 % du DIDP et du DUP rejetés directement dans l'air se répartissent dans la fraction d'aérosol (particulaire). Ces particules peuvent ensuite se déposer sur le sol et la végétation par des processus de dépôts humides ou secs, limitant ainsi le potentiel de transport du DIDP et du DUP dans l'air. De même, il est possible que le DIDP et le DUP absorbés à des particules atmosphériques soient transportés à une certaine distance du site de rejet; cependant, la dégradation photolytique rapide de ces substances (voir la section sur la dégradation abiotique ci-après) indique que le transport atmosphérique à grande distance du DIDP et du DUP a peu de chances de se produire.

Le DIDP et le DUP rejetés dans l'eau devraient principalement se répartir dans les sédiments (90 % à 94 %), avec une proportion plus petite (5,5 % à 10 %) demeurant l'eau. La très faible pression de vapeur ( $4,97 \times 10^{-7}$  à  $3,77 \times 10^{-2}$  Pa à 25 °C; voir le tableau 3-1) indique que le DIDP et le DUP rejetés dans l'eau auront une faible tendance à se répartir dans l'air. Tandis que les valeurs calculées et modélisées modérées à élevées de la constante de la loi de Henry ( $3,7$  à  $4,4 \times 10^4$  Pa·m<sup>3</sup>/mol à 25 °C; tableau 3-1) indiquent que le DIDP et le DUP peuvent se volatiliser à partir de l'eau, cet effet sera probablement atténué par une forte sorption des substances à des matières suspendues dans la colonne d'eau (Cousins *et al.*, 2003).

La modélisation de la fugacité de niveau III prévoit que le DIDP et le DUP rejetés dans le sol demeurent dans ce milieu (100 %). Les forts coefficients de partage en phase solide indiquent que ces substances s'adsorberont fortement aux matières organiques dans le sol, et ce, avec une faible hydrosolubilité (de  $7,1 \times 10^{-7}$  à 1,2 mg/L à une plage de températures allant de 20 °C à 25 °C; voir le tableau 3-1); cela laisse supposer que les substances ont une faible mobilité et ne sont pas susceptibles d'être lessivées à travers le sol dans les eaux souterraines.

## 7.2 Persistance dans l'environnement

La biodégradation est le principal mécanisme d'élimination du DIDP et du DUP dans des milieux aquatiques et terrestres, tandis que la photolyse (réaction avec des radicaux hydroxyles atmosphériques) prédomine dans l'air. Les deux substances se biodégradent rapidement dans des conditions aérobies, avec une élimination complète (minéralisation) se produisant en quelques semaines ou quelques mois. On n'a trouvé aucune information sur le potentiel de biodégradation du DIDP et du DUP dans des conditions anaérobies. Toutefois, des données pour une substance structurellement similaire, le DINP, indiquent que la biodégradation anaérobie se produit plus lentement et peut entraîner des demi-vies de la substance supérieures à un an. Sur cette base, le DIDP et le DUP peuvent rester plus longtemps dans les milieux à faible teneur en oxygène, tels que les sédiments sous-jacents et les sols. Toutefois, les preuves de la dégradation relativement rapide du dérivé primaire, même dans des conditions de faible teneur en oxygène, indiquent que même si le DIDP et le DUP peuvent demeurer dans l'environnement plus longtemps que prévu sur la base d'essais en laboratoire, aucune des deux substances ne devrait persister dans l'environnement.

Aucune donnée sur la dégradation dans les sédiments n'a été trouvée pour le DIDP et le DUP. Comme pour les sédiments, il est probable que le temps de séjour dans ce milieu soit plus long en raison de la sorption aux particules du sol. Toutefois, aucune des deux substances ne devrait être persistante dans le sol.

### 7.2.1 Dégradation abiotique

Comme pour tous les phtalates, le DIDP et le DUP peuvent se minéraliser complètement par une voie de dégradation qui se manifeste de manière abiotique ou par l'entremise de mécanismes biologiques et qui implique une hydrolyse séquentielle

des liaisons ester sur la molécule (Liang *et al.*, 2008; Otton *et al.*, 2008). La première hydrolytique entraîne la formation de l'ester phtalique monoalkyle (MPE). Le MPE peut alors subir une autre hydrolyse de l'ester pour former l'acide phtalique qui se dégrade en acide benzoïque, puis en dioxyde de carbone (Otton *et al.*, 2008). Étant donné que les réactions d'hydrolyse sont importantes dans la décomposition des phtalates, les taux relativement faibles de dégradation hydrolytique du DIDP et du DUP dans l'eau (tableau 7-2) sont susceptibles d'être influencés par la très faible hydrosolubilité de ces substances.

Le tableau 7-2 présente les principales données de dégradation abiotique du DIDP et DUP. Aucune donnée empirique n'a été relevée et les estimations modélisées ont été utilisées pour évaluer le potentiel de dégradation par l'entremise de processus abiotiques.

**Tableau 7-2. Résumé des principales données de dégradation abiotique pour les esters phtaliques à chaîne longue dans le groupe de substances des phtalates**

Nom commun	Processus du devenir	Paramètre ou prévision de dégradation	Demi-vie extrapolée ( $t_{1/2}$ = jours)	Référence
DIDP	Oxydation atmosphérique	Demi-vie	0,20 à 0,28	AOPWIN, 2010
DIDP	Réaction avec l'ozone	S.O.	S.O.	AOPWIN, 2010
DIDP	Hydrolyse	Demi-vie (pH = 7)	1 251	HYDROWIN, 2010
DIDP	Hydrolyse	Demi-vie (pH = 8)	125	HYDROWIN, 2010
DUP	Oxydation atmosphérique	Demi-vie	0,18	AOPWIN, 2010
DUP	Réaction avec l'ozone	S.O.	S.O.	AOPWIN, 2010
DUP	Hydrolyse	Demi-vie (pH = 7)	2 808	HYDROWIN, 2010
DUP	Hydrolyse	Demi-vie (pH = 8)	281	HYDROWIN, 2010

Abréviations : S.O. = sans objet; le modèle ne précise pas d'estimation pour ce type de structure.

Le modèle AOPWIN (2010) prévoit que le DIDP et le DUP subissent une dégradation photolytique par l'entremise d'une réaction avec des radicaux hydroxyles atmosphériques, avec des demi-vies estimées de moins d'un jour (voir le tableau 7-2). En outre, ces substances contiennent des chromophores qui absorbent la lumière à des longueurs d'onde supérieures à 290 nm, ce qui indique qu'elles peuvent être sensibles à la photolyse directe par la lumière du soleil (Lyman *et al.*, 1990). Par conséquent, il est peu probable que le DIDP et le DUP demeurent dans l'air pendant longues périodes.

Le DIDP et le DUP devraient s'hydrolyser lentement à 25 °C, avec des demi-vies de 125 et 281 jours, respectivement, à un pH de 8, et avec des demi-vies bien plus longues de 1 251 et 2 808 jours (3,4 et 7,7 années), respectivement, à un pH neutre (pH 7; HYDROWIN, 2010).

## 7.2.2 Biodégradation

Les tableaux 7-3 et 7-4 résument des données de biodégradation primaire et ultime pour le DIDP et le DUP.

Le DIDP se biodégrade rapidement en produits intermédiaires (biodégradation primaire) dans des milieux aqueux aérobies, avec une élimination de 68 % de la substance d'origine en un jour (O'Grady *et al.*, 1985) et une élimination de 90 % à 100 % de la substance d'origine dans un délai de 10 à 28 jours à l'aide de micro-organismes acclimatés (Sugatt *et al.*, 1984; O'Grady *et al.*, 1985) et non acclimatés (O'Grady *et al.*, 1985) (voir le tableau 7-3). La biodégradation primaire du DUP se produit plus lentement, avec une élimination de 29 % à 45 % de la substance d'origine en un jour (Saeger et Tucker, 1976) et une élimination de 76 % à 100 % de la substance d'origine en une à cinq semaines (Saeger et Tucker 1976; Sugatt *et al.*, 1984; Furtmann, 1993). Le modèle BIOWIN (2010) prévoit que le DIDP et le DUP subissent une biodégradation primaire de l'ordre de quelques jours ou quelques semaines (tableau 7-3).

**Tableau 7-3. Résumé des principales données de biodégradation dans des conditions aérobies pour les esters phtaliques dans le groupe de substances des phtalates**

Nom commun	Processus du devenir	Paramètre ou prévision de dégradation	Demi-vie extrapolée ( $t_{1/2}$ = jours)	Référence
DIDP	Processus aérobie	68 % à 1 jour <sup>a</sup>	S.O.	O'Grady <i>et al.</i> , 1985
DIDP	Processus aérobie	10 jours pour atteindre un taux de biodégradation $\geq$ 90 % <sup>b</sup>	S.O.	O'Grady <i>et al.</i> , 1985
DIDP	Processus aérobie	> 99 % à 28 d <sup>c</sup>	S.O.	Sugatt <i>et al.</i> , 1984
DIDP	Processus aérobie	3,3 à 3,7 <sup>d,e</sup> « se biodégrade rapidement »	Jours à semaines	BIOWIN, 2010
DUP	Processus aérobie	29, 45 % à 1 jour <sup>a</sup>	S.O.	Saeger et Tucker, 1976
DUP	Processus aérobie	76 à 100 % à 7 jours <sup>a</sup>	S.O.	Furtmann, 1993
DUP	Processus aérobie	> 99 % à 28 jours <sup>f</sup>	S.O.	Sugatt <i>et al.</i> , 1984
DUP	Processus aérobie	< 20 % restante après cinq semaines <sup>a,g</sup>	S.O.	Saeger et Tucker, 1976
DUP	Processus aérobie	4,1 <sup>d,e</sup> « se biodégrade rapidement »	Jours	BIOWIN, 2010

Abréviation : s.o., sans objet.

<sup>a</sup> L'essai a utilisé un inoculum non acclimaté.

<sup>b</sup> L'essai a utilisé un inoculum (1 j) acclimaté.

<sup>c</sup> L'étude a utilisé un inoculum (14 j) acclimaté; observation d'une phase de latence de 4,9 j.

<sup>d</sup> Le résultat s'exprime par une valeur numérique de 0 à 5.

<sup>e</sup> Sous-modèle 4 : enquête d'expert (résultats qualitatifs)

<sup>f</sup> L'étude à utilisé un inoculum (14 j) acclimaté; observation d'une phase de latence de 2,7 j.

<sup>g</sup> Valeur estimée à partir de données graphiques.

Les taux de biodégradation ultime (minéralisation) sont similaires pour les deux substances, avec des taux d'élimination sur 28 jours de 56 à 74 % et de 57 % à 76 % pour le DIDP et le DUP, respectivement (tableau 7-4). Les demi-vies calculées d'après l'essai normalisé de la biodégradation sont également similaires, avec des valeurs de 9,6 et 6,2 jours déclarées pour le DIDP et le DUP, respectivement (Sugatt *et al.*, 1984). Les modèles BIOWIN (2010) et CATALOGIC (2012) prévoient que la biodégradation ultime du DIDP et du DUP soit rapide, notamment de l'ordre de quelques semaines à quelques mois.

**Tableau 7-4. Résumé des principales données de biodégradation ultime pour les esters phtaliques à chaîne longue dans le groupe de substances des phtalates**

Nom commun	Paramètre ou prévision de dégradation	Méthode d'essai ou base du modèle	Demi-vie extrapolée ( $t_{1/2}$ = jours)	Référence
DIDP	42 % à 21 jours <sup>a,b</sup>	Demande biologique en oxygène (DBO)	S.O.	CHRIP, 2014
DIDP	56 % à 28 jours <sup>c</sup>	Évolution du CO <sub>2</sub>	9,6	Sugatt <i>et al.</i> , 1984
DIDP	74 % à 28 jours <sup>a</sup>	Consommation de O <sub>2</sub>	S.O.	ExxonMobil Biomedical Sciences, Inc., 2010
DIDP	74 % à 47 jours <sup>a</sup>	Demande théorique d'oxygène (DTO)	S.O.	Exxon Biomedical Sciences, Inc., 1998
DIDP	2,1 à 2,5 <sup>d</sup> « se biodégrade rapidement »	Sous-modèle 3 : enquête d'expert (qualitative)	Semaines à mois	BIOWIN, 2010
DIDP	0,7 à 0,8 <sup>e</sup> « se biodégrade rapidement »	Sous-modèle 5 : probabilité linéaire du MITI	Biodégradation rapide	BIOWIN, 2010
DIDP	0,7 <sup>e</sup> « se biodégrade rapidement »	Sous-modèle 6 : probabilité non linéaire MITI	Biodégradation rapide	BIOWIN, 2010
DIDP	53 à 84 « se biodégrade rapidement »	% DBO	10,5 à 25,6 <sup>f</sup>	CATALOGIC, 2012
DUP	57 % à 28 jours <sup>a</sup>	Consommation de O <sub>2</sub>	S.O.	Exxon Biomedical Sciences, Inc., 1995
DUP	76 % à 28 jours <sup>g</sup>	Évolution du CO <sub>2</sub>	6,17	Sugatt <i>et al.</i> , 1984

Nom commun	Paramètre ou prévision de dégradation	Méthode d'essai ou base du modèle	Demi-vie extrapolée ( $t_{1/2}$ = jours)	Référence
DUP	3,0 <sup>d</sup> « se biodégrade rapidement »	Sous-modèle 3 : enquête d'expert (qualitative)	Semaines	BIOWIN, 2010
DUP	1,0 <sup>e</sup> « se biodégrade rapidement »	Sous-modèle 5 : probabilité linéaire du MITI	Biodégradation rapide	BIOWIN, 2010
DUP	0,9 <sup>e</sup> « se biodégrade rapidement »	Sous-modèle 6 : probabilité non linéaire MITI	Biodégradation rapide	BIOWIN, 2010
DUP	84 « se biodégrade rapidement »	% DBO	10,6 <sup>h</sup>	CATALOGIC, 2012

Abréviations : DBO, demande biologique en oxygène; le CO<sub>2</sub>, dioxyde de carbone; S.O., sans objet; O<sub>2</sub>, oxygène; DTO; demande théorique d'oxygène

<sup>a</sup> L'étude a utilisé un inoculum non acclimaté.

<sup>b</sup> CHRIP (2014) a également déclaré des valeurs de biodégradation sur 21 jours de 86 % et 88 %, déterminées par chromatographie en phase gazeuse et par analyse de spectroscopie ultraviolet-visible.

<sup>c</sup> L'étude a utilisé un inoculum (14 j) acclimaté; observation d'une phase de latence de 4,9 j.

<sup>d</sup> Le résultat s'exprime par une valeur numérique de 0 à 5.

<sup>e</sup> Le résultat s'exprime par un taux de probabilité.

<sup>f</sup> D'après la DBO prévue, le modèle CATALOGIC (2012) prévoit également des valeurs de demi-vie primaire de 4,2 et 4,4 jours pour le DIDP.

<sup>g</sup> L'étude a utilisé un inoculum (14 j) acclimaté; observation d'une phase de latence de 2,7 j.

<sup>f</sup> D'après la DBO prévue, le modèle CATALOGIC (2012) prévoit également une valeur de demi-vie primaire de 3,9 jours pour le DUP.

On n'a trouvé aucune information sur le potentiel de biodégradation anaérobie du DIDP et du DUP. Les données obtenues pour une substance structurellement similaire, soit le DINP (n<sup>os</sup> CAS 28553-12-0 et 68515-48-0), ont permis de déterminer des demi-vies de biodégradation anaérobie de un à deux ans pour le DINP (Lertsirisophon *et al.*, 2006), ce qui indique une biodégradation beaucoup plus lente dans des conditions anaérobies. Le taux d'élimination plus lent donne à penser qu'il y a un risque que la substance demeure plus longtemps dans les médias à faible teneur en oxygène, comme les sédiments sous-jacents et les sols.

Dans des essais de toxicité sur les sédiments avec du DIDP et le moucheron *Chironomus riparius*, Brown *et al.* (1996) ont signalé que le DIDP demeurerait essentiellement intact dans les sédiments d'essai, avec peu ou pas de dégradation observée pendant les 28 jours de l'étude. Cette étude est décrite plus en détail aux sections « Potentiel de bioaccumulation » (section 7.3) et « Effets écologiques » (section 8.1) du présent rapport.

Kickham *et al.* (2012) ont étudié la relation entre les taux de biodégradation, l'hydrophobicité et le potentiel de sorption des phtalates dans les sédiments et ils ont déterminé que, même si les phtalates ont la capacité propre d'être dégradés rapidement par les microbes sédimentaires, le taux de biodégradation dans les sédiments naturels est influencé par le potentiel de sorption du phtalate au sédiment.

Les phtalates à fort potentiel de sorption auront des vitesses de biodégradation plus lentes, principalement dues à une réduction de la fraction de la concentration chimique disponible dissoute à l'état libre dans l'eau interstitielle (Kickham *et al.*, 2012). Même si le DIDP et le DUP n'ont pas été inclus dans l'étude, on a analysé une substance à structure similaire, à savoir le DINP. Le DINP a une hydrophobicité élevée (log  $K_{oe}$  de 8,4 à 10, log  $K_{co}$  de 5,5 à 5.7; Environnement Canada et Santé Canada, 2015b) et, par conséquent, un potentiel de sorption élevé, ce qui se reflète dans la longue demi-vie de biodégradation dans les sédiments de 12 000 jours (environ 33 ans) calculée à partir de l'étude. L'étude a conclu que les substances intrinsèquement biodégradables qui sont soumises à un fort degré de sorption, comme le DINP et les phtalates à chaîne longue, devraient présenter de longues demi-vies dans les sédiments naturels. La biodisponibilité réduite à l'attaque microbienne due à la sorption implique également que les substances seront moins biodisponibles pour l'absorption par les organismes benthiques.

Des produits de dégradation primaire des phtalates, notamment les monoesters ou les MPE, semblent se biodégrader rapidement, et ce, même dans des conditions à faible teneur en oxygène, et cette élimination rapide devrait avoir une incidence sur la stabilité globale des phtalates à chaîne longue dans l'environnement. Otton *et al.* (2008) ont mesuré une demi-vie de biodégradation moyenne d'environ un jour pour le phtalate de monoisodécyle, le MPE du DIDP, dans les sédiments marins recueillis sur le terrain et mis à l'essai à 22 °C. La biodégradation a été précédée d'une phase de latence de 22 à 30 heures. Le DUP n'a pas été examiné dans cette étude. Scholz (2003) a signalé un taux d'élimination de 89 %, après une phase de latence de deux jours, du MPE du DINP, soit le phtalate de monoisononyle, tel qu'il a été déterminé par l'essai de biodégradation immédiate standard de 28 jours de l'OCDE (OCDE, 1992). Le DIDP et le DUP n'ont pas été examinés dans cette étude. Les résultats de ces études laissent entendre que la conversion initiale du phtalate en son MPE peut limiter la vitesse du processus de dégradation, et une fois terminée, la biodégradation ultime de MPE se produit plus rapidement.

Un certain nombre d'autres facteurs peuvent contribuer à la stabilité et au potentiel de biodégradation du DIDP et DUP dans l'environnement. Johnson *et al.* (1984) ont observé des taux plus lents de biodégradation primaire pour les phtalates ayant des configurations de chaîne alkyle plus longues ou plus complexes, ainsi que pour tous les phtalates à des concentrations chimiques inférieures et à des températures d'essai plus basses. La diminution de la biodégradabilité à de faibles concentrations a été signalée par Boethling et Alexander (1979), qui ont émis l'hypothèse selon laquelle l'énergie obtenue à partir de produits chimiques oxydants à de faibles concentrations pourrait être insuffisante pour répondre aux demandes en énergie des micro-organismes. Cela, à son tour, limiterait la prolifération des organismes aux niveaux nécessaires pour causer une perte considérable du produit chimique (Boethling et Alexander, 1979). En tenant compte des preuves de biodégradation relativement rapide des produits de dégradation primaire (MPE), les renseignements indiquent que le DIDP et le DUP peuvent demeurer dans l'environnement plus longtemps que la période indiquée par

des essais de la biodégradation en laboratoire; cependant, il est peu probable que l'une des substances persiste dans l'environnement.

Aucune donnée sur la dégradation dans les sédiments n'a été trouvée pour le DIDP et le DUP. Tout comme pour leur présence dans l'environnement, il est probable que le potentiel de sorption élevé de ces substances entraîne des temps de séjour plus longs en raison de la sorption aux particules de sol. Toutefois, des preuves de biodégradation des substances d'origine ainsi que des produits de dégradation primaire (MPE) laissent supposer qu'aucune des substances ne sera persistante dans le sol.

### 7.3 Potentiel de bioaccumulation

Des facteurs de bioconcentration (FBC) de moins de 14 et 147 L/kg poids humide (ph) et des facteurs d'accumulation biote-sédiments (FABS) de 0,015 et 0,16, laissent entendre que le DIDP a un faible potentiel de bioaccumulation dans les organismes aquatiques et terrestres. Des valeurs de FBC d'environ 3 000 à 4 000 L/kg poids humide ont été déclarées pour le DIDP dans des moules bleues; cependant, ces valeurs sont considérées comme n'étant pas fiables. Le DIDP a été mesuré chez un certain nombre d'espèces aquatiques canadiennes (Mackintosh *et al.*, 2004; McConnell 2007; Blair *et al.*, 2009) et cela confirme que la substance est biodisponible. Un facteur de bioamplification sur le terrain, équivalent à un facteur d'amplification trophique (FAT), de 0,44 indique que la substance ne s'est pas bioamplifiée dans les niveaux trophiques du réseau trophique analysé, mais qu'elle a plutôt subi une dilution trophique. Aucune donnée sur la bioconcentration ou la bioaccumulation n'a été trouvée sur le DUP; toutefois, compte tenu de ses similarités structurelles et chimiques avec le DIDP, le DUP ne devrait pas subir de bioaccumulation importante dans les organismes. Les facteurs de bioconcentration et de bioaccumulation modélisés pour le DIDP et le DUP varient de 1,0 à 186 L/kg poids humide à 1,4 à 40 L/kg poids humide, respectivement, donnant ainsi d'autres preuves d'un faible potentiel de bioaccumulation.

#### 7.3.1 Facteur de bioconcentration (FBC) et facteur de bioaccumulation (FBA)

Des valeurs expérimentales du facteur de bioconcentration pour le DIDP sont présentées au tableau 7-5. Certaines données de l'étude en laboratoire sur la bioaccumulation dans le sol et les sédiments sont également disponibles pour les lombrics et les moucheron. Aucune donnée expérimentale sur la bioconcentration ou la bioaccumulation n'a été relevée pour le DUP. La détermination exacte d'un FBC aquatique pour ces substances est susceptible d'être compliquée par leur hydrosolubilité très faible et par leurs coefficients de partage octanol-eau élevés. Par exemple, l'hydrosolubilité et le  $\log K_{oe}$  du DIDP sont de  $9,97 \times 10^{-6}$  à 1,2 mg/L et supérieurs à la plage de 8 à 9,78, respectivement (voir le tableau B-2 de l'annexe).

Des valeurs de FBC inférieures à 3,6 L/kg poids humide et à 14 L/kg poids humides ont été signalées pour la carpe, *Cyprinus carpio*, exposé à des concentrations

aquatiques de 0,10 à 1,0 mg/L de DIDP pendant 56 jours (CHRIP, 2014; tableau 7-5). Le cladocère, *Daphnia magna*, exposé à des concentrations de DIDP allant de 0,003 à 0,10 mg/L pendant 21 jours a bioconcentré la substance par des facteurs de 90 à 147 L/kg poids humide (valeur moyenne du FBC de 116 L/kg poids humide; Brown et Thompson, 1982a). Des facteurs de bioconcentration bien plus élevés de 2 998 à 3 977 L/kg poids humide ont été mesurés chez des moules *Mytilus edulis*, exposées, au cours d'essais à l'eau uniquement, à des concentrations de 0,004 à 0,04 mg/L pendant 28 jours (Brown et Thompson, 1982b). Les tissus ont également subi une perte rapide de résidus de DIDP après l'interruption de l'exposition, avec des demi-vies de dépuración sur 14 jours de 3,5 à 3,8 jours (Brown et Thompson, 1982b).

Tandis que les valeurs de FBC chez le poisson ont été déterminées par analyse directe des concentrations tissulaires et aquatiques, les valeurs de FBC chez *Daphnia* et la moule ont été calculées à l'aide du radiomarquage au carbone dans la structure cyclique de la molécule du DIDP (voir le tableau 2-1). Par conséquent, ces valeurs de FBC reflètent non seulement la présence du DIDP d'origine, mais également tous les métabolites contenant du carbone de carbonyle marqué (Brown et Thompson, 1982a,b). La position du radiomarquage au  $^{14}\text{C}$  dans le cycle aromatique du DIDP a été sélectionnée, car on a jugé qu'elle était susceptible de donner les renseignements les plus pertinents sur les métabolites potentiellement (Brown et Thompson 1982b).

De plus, les moules dans l'étude de Brown et Thompson (1982b) ont été nourries continuellement tout au long de la phase d'exposition, tandis que les *daphnies* ont été nourries par ajout direct (Brown et Thompson, 1982a). Étant donné les coefficients de partage du DIDP ( $\log K_{oe}$  supérieur à 8 à 9,78;  $\log K_{co}$  de 5,5 à 6,5; voir le tableau B-2), la sorption aux particules de nourriture suivie d'une ingestion par les organismes d'essai est donc susceptible de contribuer aux FBC calculés. Les deux études incluaient également une substance porteuse (acétone) afin d'améliorer la faible hydrosolubilité du DIDP, ce qui a influencé la biodisponibilité du DIDP dans les solutions d'essai. On n'a trouvé aucune information sur le protocole d'alimentation ou le porteur potentiel utilisés dans l'étude de 56 jours sur les poissons citée dans CHRIP (2014).

Un FBC de 1 L/kg poids humide a été calculé pour le DIDP à l'aide d'une constante de vitesse d'élimination empirique de  $0,83 \text{ jour}^{-1}$  déterminée dans une étude par alimentation sur la truite arc-en-ciel, *Oncorhynchus mykiss* (ECHA, 2014). Une concentration alimentaire moyenne mesurée de 1 145 mg DIDP/kg d'aliments a été administrée au poisson durant une phase d'exposition de 14 jours, qui a été suivie par une période de dépuración de 8 jours au cours de laquelle le poisson a été nourri avec des aliments non traités. L'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) a attribué à l'étude une cote de fiabilité de 2 (fiable sans restrictions), sur la base de la justification selon laquelle les données ont été élaborées à l'aide d'une procédure d'essai non normalisée plutôt que d'un protocole d'étude établi sur le FBC; l'information a été bien documentée et les essais ont suivi des procédures scientifiques acceptées.

**Tableau 7-5. Résumé des données empiriques de bioconcentration pour le DIDP**

Organisme d'essai	Concentration expérimentale (durée)	FBC (L/kg ph)	Référence
Carpe commune ( <i>Cyprinus carpio</i> )	0,10 à 1,0 mg/L (56 jours)	< 3,6 à < 14,4	CHRIP, 2014
Cladocère ( <i>Daphnia magna</i> )	0,003 à 0,10 mg/L (21 jours)	90 à 147 (moyenne de 116)	Brown et Thompson, 1982a
Moule bleue ( <i>Mytilus edulis</i> )	0,004 à 0,04 mg/L (28 jours)	2 998 à 3 977 (moyenne de 3 488)	Brown et Thompson, 1982b
Truite arc-en-ciel ( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )	182 mg/kg de nourriture pour animaux (14 jours)	1 <sup>a</sup>	ECHA, 2014

Abréviations : p.h., poids humide.

<sup>a</sup> La valeur a été calculée sur la base d'une constante de taux d'élimination de 0,83 jour<sup>-1</sup> et d'une demi-vie d'élimination dans les tissus d'un jour.

ECHA (2014) décrit une étude de toxicité aiguë de 14 jours non publiée qui utilise le lombric, *Eisenia fetida* et le DIDP à une concentration moyenne mesurée de 7 829 mg/kg ps de sol. L'essai a été mené selon la ligne directrice de l'OCDE 207 (lombric, toxicité aiguë; OCDE, 1984a) et a reçu une cote de fiabilité de 1 (fiable sans restriction) de la part de l'Agence européenne des produits chimiques, lors de l'évaluation de l'étude en matière de qualité de données. Même s'il ne s'agit pas d'un paramètre précis en vertu des lignes directrices sur les essais, un facteur d'accumulation biote-sédiments (FABS) de 0,015 a été calculé sur la base des concentrations de DIDP déterminées dans les tissus de lombric et le sol d'essai. Les résultats ont indiqué que le DIDP ne s'est pas bioaccumulé dans les lombrics dans les conditions de l'étude.

Une étude antérieure menée par Brown et al. (1996) a signalé un FABS de 0,6 pour des larves de moucheron (*Chironomus riparius*) exposées pendant 28 jours à des concentrations nominales de DIDP de 100, 1 000 et 10 000 mg/kg poids sec dans les sédiments fluviaux naturels. De l'acétone a été utilisée comme solvant de support, et les concentrations de DIDP dans les sédiments, tel qu'il a été déterminé par la quantité totale de substance marquée au carbone 14, sont restées dans la plage de 100 % à 120 % des valeurs nominales tout au long de l'essai. De même, au début de l'essai, 89 % à 93 % de la radioactivité mesurée dans les sédiments pouvait être attribuée au DIDP d'origine, tandis qu'à la fin de l'essai, cette plage était de 89 % à 92 %. Ces résultats indiquent que le pourcentage du DIDP d'origine dans les sédiments est demeuré essentiellement intact, avec peu ou pas de dégradation survenue au cours de la période de 28 jours. Les résultats confirment également que seule une petite proportion de DIDP a été absorbée par les larves de moucheron. Des concentrations tissulaires mesurées dans des mouchérons atteignant l'âge adulte ont augmenté avec les niveaux d'exposition à hausse et, étant donné que le radiomarquage

a été utilisé pour déterminer les valeurs mesurées, les FABS obtenus indiquent la présence du DIDP et de ses métabolites.

Aucune valeur empirique du FBA n'a été relevée pour le DIDP et le DUP. Afin de fournir des preuves supplémentaires du potentiel de bioaccumulation, des estimations modélisées du FBC et du FBA ont été calculées à l'aide du modèle BCFBAF (2010) d'EPI Suite (2000-2008) et le modèle de bioaccumulation de base avec des facteurs d'atténuation (BBM, 2008). Le sous-modèle BCFBAF 1 (2010) estime des valeurs de FBC de 76 à 83 L/kg poids humide pour le DIDP et de 21 L/kg poids humide pour le DUP, à l'aide d'une approche fondée sur la régression qui ne tient pas compte du métabolisme (tableau 7-6). Le sous-modèle BCFBAF 2 intègre le métabolisme et donne des estimations de FBC inférieures de 1,0 à 1,4 et de 1,0 L/kg poids humide pour le DIDP et le DUP, respectivement. BBM (2008) estime des valeurs de FBC de 166 à 186 et de 31,6 L/kg poids humide pour le DIDP et le DUP, respectivement, en indiquant des facteurs d'atténuation du métabolisme, une grande taille moléculaire et une faible hydrosolubilité. Des valeurs de FBA de 1,4 à 40 et de 16 L/kg poids humide ont été calculées pour le DIDP et le DUP, respectivement, à l'aide de l'approche du bilan de masse d'Arnot-Gobas du sous-modèle BCFBAF 3, qui prend également en compte la biotransformation primaire du corps entier, mais pas le métabolisme intestinal, un processus qui a été reconnu comme étant important pour les phtalates chez les poissons (Webster, 2003). Par conséquent, les estimations calculées à l'aide des sous-modèles BCFBAF 2 et 3 sont des valeurs prudentes. Les valeurs de FBC et de FBA prévues pour le DUP sont inférieures à celles prévues pour le DIDP. Il y a une bonne concordance entre les estimations modélisées de la bioaccumulation et les estimations empiriques, qui indiquent toutes un faible potentiel de bioaccumulation de phtalates à chaîne longue.

**Tableau 7-6. Résumé des données de bioaccumulation modélisées chez les poissons pour les esters phtaliques dans le groupe de substances des phtalates**

Nom commun	Modèle et base du modèle	Paramètre	Valeur (L/kg ph)	Référence
DIDP	BCFBAF Sous-modèle 1 : régression linéaire	FBC	76, 83	BCFBAF, 2010
DIDP	BCFBAF Sous-modèle 2 : bilan massique	FBC	1,4 <sup>a</sup> , 1,0 <sup>b</sup>	BCFBAF, 2010
DIDP	FBC <sub>max</sub> avec facteurs d'atténuation	FBC	166, 186 <sup>c</sup>	BBM avec facteurs atténuants, 2008
DIDP	BCFBAF Sous-modèle 3 : bilan massique d'Arnot-Gobas	FBA	40 <sup>a</sup> , 1,4 <sup>b</sup>	BCFBAF, 2010

Nom commun	Modèle et base du modèle	Paramètre	Valeur (L/kg ph)	Référence
DUP	BCFBAF Sous-modèle 1 : régression linéaire	FBC	21	BCFBAF, 2010
DUP	BCFBAF Sous-modèle 2 : bilan massique	FBC	1,0 <sup>d</sup>	BCFBAF, 2010
DUP	FBC <sub>max</sub> avec facteurs d'atténuation	FBC	31,6 <sup>c</sup>	BBM avec facteurs atténuants, 2008
DUP	BCFBAF Sous-modèle 3 : bilan massique d'Arnot-Gobas	FBA	16 <sup>d</sup>	BCFBAF, 2010

Abréviations : FBA, facteur de bioaccumulation; FBC, facteur de bioconcentration; p.h., poids humide

<sup>a</sup> Le modèle a utilisé une  $K_m$  calculée de façon interne de  $0,1 \text{ j}^{-1}$  pour les poissons de milieu trophique intermédiaire.

<sup>b</sup> Le modèle a utilisé une  $K_m$  calculée de façon interne de  $0,07 \text{ j}^{-1}$  pour les poissons de milieu trophique intermédiaire.

<sup>c</sup> Le modèle a défini des facteurs d'atténuation du métabolisme, la taille moléculaire et l'hydrosolubilité.

<sup>d</sup> Le modèle a utilisé une  $K_m$  calculée de façon interne de  $0,05 \text{ j}^{-1}$  pour les poissons de milieu trophique intermédiaire.

Les résultats des deux modèles mettent l'accent sur l'importance du métabolisme dans la détermination du potentiel de bioaccumulation du DIDP et du DUP. Même si aucune donnée empirique sur le métabolisme n'était disponible quant à ces substances, un certain nombre d'espèces aquatiques et terrestres démontrent la capacité de métaboliser les phtalates, y compris les phtalates à chaîne longue (p. ex. Barron *et al.*, 1995; Bradlee et Thomas, 2003; Gobas *et al.*, 2003), et on s'attend à ce que le DIDP et le DUP soient également métabolisés de façon efficace. D'autres preuves du potentiel métabolique sont fournies par les résultats d'essais de biodégradation immédiate, qui confirment que les micro-organismes peuvent facilement décomposer les deux substances (voir la section « Biodégradation », section 7.2.2).

La faible solubilité de ces substances ainsi que leur tendance à former des émulsions stables dans l'eau (Bradlee et Thomas, 2003) devraient limiter l'exposition des organismes aquatiques au DIDP et au DUP, réduisant ainsi le potentiel d'absorption et d'accumulation. Le métabolisme actif réduira davantage le potentiel de bioaccumulation.

### 7.3.2 Facteur de bioamplification (FBAm) et facteur d'amplification trophique (FAT)

Les valeurs du FBM décrivent le processus dans lequel la concentration d'un produit chimique dans un organisme atteint un niveau qui est supérieur à celui dans l'alimentation de l'organisme, en raison de l'absorption alimentaire (Gobas et Morrison, 2000). L'Agence européenne des produits chimiques (ECHA, 2014) a déclaré un FBM normalisé par rapport aux lipides inférieur à 0,1 et une demi-vie d'élimination dans les

tissus inférieure à un jour pour le DIDP, sur la base d'une constante du taux d'élimination empirique de  $0,83 \text{ jour}^{-1}$  chez la truite arc-en-ciel, *Oncorhynchus mykiss*, nourrie avec une concentration alimentaire moyenne de  $1\,145 \text{ mg/kg}$  d'aliments pendant 14 jours. Un FBM inférieur à 1 indique qu'une bioamplification n'est pas susceptible de se produire.

Un FBM normalisé par rapport aux lipides de 0,0045 a été calculé pour la truite arc-en-ciel, *O. mykiss*, nourrie avec une concentration moyenne mesurée de  $988 \mu\text{g/g}$  d'aliments contenant du DIUP (phtalate de diisoundécyle; n° CAS 85507-79-5) pendant neuf jours, suivi d'une période de dépuración de trois jours (ExxonMobil Biomedical Sciences, Inc., 2005). Le DIUP est un phtalate à chaîne longue qui est similaire au DUP sur les plans structurel et chimique. Une efficacité d'assimilation de 11 % et une demi-vie corrigée pour la croissance du corps entier de 0,19 jour ont également été déterminées à partir de l'étude.

Mackintosh *et al.* (2004) ont évalué la répartition du DIDP et de 12 autres phtalates dans un réseau alimentaire aquatique canadien. Le DUP n'a pas été examiné dans cette étude. Des concentrations de substances ciblées ont été mesurées chez 18 espèces marines, ce qui représente environ quatre niveaux trophiques, et un facteur d'amplification dans le réseau trophique a été calculé pour chacun des phtalates. Le facteur d'amplification dans le réseau trophique a fourni une mesure du degré de bioamplification dans le réseau trophique et a été déterminé à partir de l'augmentation moyenne de la concentration chimique à équivalence lipidique pour chaque hausse d'unité en position trophique. Sur la base de cette description, le facteur d'amplification dans le réseau trophique peut être considéré comme étant équivalent au facteur d'amplification trophique. Le facteur d'amplification dans le réseau trophique a été défini à 0,44, ce qui indique que le DIDP n'est pas susceptible de se bioamplifier dans ce réseau alimentaire aquatique. Au lieu de cela, la substance a subi une dilution trophique, ce qui concorde avec les substances qui sont principalement absorbées par l'alimentation et dépurées à un taux supérieur au taux d'élimination passive par expulsion de la matière fécale et par ventilation respiratoire (Mackintosh *et al.*, 2004).

## 7.4 Résumé du devenir dans l'environnement

Le DIDP et le DUP peuvent être rejetés durant des activités industrielles et par l'utilisation par les consommateurs, avec des rejets se produisant principalement dans l'air et l'eau. Étant donné que ces substances ne sont pas chimiquement liées dans des matrices polymères, elles peuvent lentement migrer vers la surface des produits polymères au fil du temps et potentiellement pénétrer dans l'air par vaporisation et dans l'eau par lixiviation ou abrasion. Toutefois, le taux de cette migration devrait être lent et être contrecarré par des forces attrayantes chimiques et physiques qui contribuent au maintien des phtalates dans les polymères (voir la section « Rejets dans l'environnement ». Le DIDP et le DUP pénétrant dans l'air se répartiront dans le sol et, dans une moindre mesure, dans l'eau et les sédiments. Si ces substances sont rejetées dans l'eau, elles se répartiront dans les sédiments et la fraction particulaire en suspension des eaux de surface. Les deux substances se dégradent rapidement par

voie abiotique et biologique et ne devraient pas persister dans l'environnement. Toutefois, la dégradation peut être plus lente dans des conditions de faible teneur en oxygène et cela peut favoriser une élimination plus lente et des concentrations relatives plus élevées des substances dans l'environnement. De même, des quantités d'utilisation élevées indiquent que des rejets dans l'environnement, et donc l'exposition des organismes, peuvent être continus. Sur la base des renseignements liés aux rejets et de la répartition prévue dans l'environnement, les organismes demeurant un milieu terrestre ou aquatique (colonne d'eau et espèces de sédiments) seront le plus exposés au DIDP et au DUP. Les taux de biodégradation relativement rapide des deux substances indiquent que l'exposition sera la plus forte pour les organismes vivant dans des zones proches d'un site de rejet, étant donné que les concentrations devraient diminuer en fonction de la distance d'éloignement des points de rejet dans l'environnement. La très faible hydrosolubilité et la forte hydrophobicité des deux substances indiquent que l'exposition se produira principalement par l'alimentation plutôt que par le milieu environnant. Des données empiriques et modélisées probantes indiquent que le DIDP et le DUP ont un faible potentiel de bioaccumulation et de bioamplification, et ce, probablement en raison du potentiel d'absorption réduit et de la forte capacité de biotransformation.

## **8. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement**

### **8.1 Effets sur l'environnement**

Tous les phtalates, y compris le DIDP et le DUP, sont considérés comme ayant des effets nocifs par un mode d'action toxique narcotique non spécifique. Parkerton et Konkel (2000) ont estimé que les résidus corporels critiques (RCC) pour les phtalates d'origine et leurs métabolites se situent dans la plage pertinente pour les narcotiques non polaires, ce qui indique que ces substances ont des effets nocifs par l'entremise de la toxicité de référence. Certains phtalates et métabolites de phtalates peuvent également agir comme des narcotiques polaires. Une discussion plus détaillée sur le mode d'action possible pour les substances du groupe des substances de phtalates est fournie dans le document sur l'approche de prise en compte des risques cumulatifs (Environnement Canada et Santé Canada, 2015a).

Parkerton et Konkel (2000) ont proposé que les phtalates ayant une forte hydrophobicité (c.-à-d.  $\log K_{oe}$  supérieur à 5,5), y compris le DIDP et le DUP, ne causent pas de toxicité chronique ou aiguë chez les organismes aquatiques, car les effets combinés de la faible hydrosolubilité et du potentiel de bioconcentration limité empêchent les concentrations de la substance dans les tissus des organismes d'atteindre des niveaux suffisants pour causer des effets nocifs.

Des résultats d'études de toxicité en laboratoire standard menées à l'aide d'espèces aquatiques, sédimentaires et terrestres n'indiquent aucun effet néfaste jusqu'à la limite d'hydrosolubilité ou de saturation du DIDP et du DUP. Une étude sur les *daphnies* a déclaré une valeur terminale définitive pour le DIDP; toutefois, la mortalité observée chez les *daphnies* a été attribuée aux effets physiques découlant de la présence de

DIDP non dissous dans le système expérimental plutôt que de la toxicité chimique directe. Il est important de noter que les essais de toxicité standard ont été effectués à l'aide de concentrations d'essai qui sont bien supérieures à celles qui sont susceptibles d'être présentes dans l'environnement et qui, par conséquent, ne représentent pas des conditions d'exposition réalistes.

Des essais *in vitro* réalisés sur des cellules ovariennes porcines indiquent que le DIDP peut influencer l'activité endocrinienne normale chez les mammifères. Cependant, aucune preuve d'effets sur le système endocrinien n'a été relevée dans des études *in vivo* sur les poissons.

### 8.1.1 Eau

Le tableau 8-1 présente un résumé des principales études de toxicité du DIDP et du DUP pour les organismes aquatiques. Des données sur les concentrations létales médianes ou les effets (L/CE<sub>50</sub> ou concentrations aiguës les plus faibles ou concentrations sans effet) sont disponibles pour les poissons, les invertébrés et les bactéries, tandis que des valeurs terminales pour l'essai de la toxicité chronique (CE<sub>50</sub>, concentrations aiguës les plus faibles ou concentrations sans effet) ont été relevées pour les algues et les *daphnies*. Dans toutes les études, sauf l'essai de la toxicité chronique chez les *daphnies* de Rhodes *et al.* (1995), la valeur terminale choisie dépassait la plus forte concentration d'essai utilisée dans l'étude. Étant donné que les études ont été menées avec des concentrations d'essai qui étaient proches de la limite maximale d'hydrosolubilité ou la dépassaient dans les conditions de cette étude particulière (Brown et Thompson, 1982a; Adams *et al.*, 1995; Rhodes *et al.*, 1995; ECHA, 2014), les résultats indiquent que des effets néfastes ne devraient pas se produire jusqu'à la limite maximale d'hydrosolubilité de la substance.

**Tableau 8-1. Principales études de toxicité pour les organismes aquatiques pour les phtalates à chaîne longue**

Nom commun	Organisme d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L) <sup>a</sup>	Référence
DIDP	Truite arc-en-ciel, <i>Oncorhynchus mykiss</i>	96 heures CL <sub>50</sub> (mortalité)	> 0,62	Adams <i>et al.</i> , 1995
DIDP	Tête-de-boule, <i>Pimephales promelas</i>	96 heures CL <sub>50</sub> (mortalité)	> 0,47, > 1,00	Adams <i>et al.</i> , 1995
DIDP	Crapet arlequin, <i>Lepomis macrochirus</i>	96 heures CL <sub>50</sub> (mortalité)	> 0,37	Adams <i>et al.</i> , 1995
DIDP	Mené tête-de-mouton, <i>Cyprinodon variegatus</i>	96 heures CL <sub>50</sub> (mortalité)	> 0,47	Adams <i>et al.</i> , 1995
DIDP	Moucheron, <i>Paratanytarsus parthenogenetica</i>	96 heures CL <sub>50</sub> (mortalité)	> 0,64	Adams <i>et al.</i> , 1995
DIDP	Mysis effilée, <i>Mysidopsis bahia</i> <sup>b</sup>	96 heures CL <sub>50</sub> (mortalité)	> 0,08	Adams <i>et al.</i> , 1995
DIDP	Cladocère, <i>Daphnia magna</i>	CE <sub>50</sub> après 48 h (immobilisation)	> 0,02	Adams <i>et al.</i> , 1995

Nom commun	Organisme d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L) <sup>a</sup>	Référence
DIDP	Cladocère, <i>Daphnia magna</i>	CE <sub>50</sub> après 48 h (immobilisation)	> 0,32 <sup>c</sup>	Brown et Thompson, 1982a
DIDP	Cladocère, <i>Daphnia magna</i>	CSEO après 21 j CME0 après 21 j (survie et reproduction)	0,030 0,060 <sup>d</sup>	Rhodes <i>et al.</i> , 1995
DIDP	Cladocère, <i>Daphnia magna</i>	CSEO après 21 j CME0 après 21 j (survie et reproduction)	0,10 > 0,10	Brown et Thompson, 1982a
DIDP	Cladocère, <i>Daphnia magna</i>	CSEO après 21 j CME0 après 21 j (survie, reproduction et croissance)	1,0 > 1,0 <sup>e</sup>	Brown <i>et al.</i> , 1998
DIDP	Algue verte, <i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>f</sup>	CE <sub>50</sub> après 96 h (croissance)	> 0,80	Adams <i>et al.</i> , 1995
DIDP	Bactérie marine, <i>Photobacterium phosphoreum</i>	CSEO après 15 minutes CME0 après 15 minutes (inhibition de la photoluminescence)	83 > 83	ECHA, 2014
DIDP	Micro-organismes des boues activées	CE <sub>50</sub> après 30 minutes (inhibition de la respiration)	> 83,9	ECHA, 2014
DUP	Truite arc-en-ciel, <i>Oncorhynchus mykiss</i>	96 heures CL <sub>50</sub> (mortalité)	> 1,40	Adams <i>et al.</i> , 1995
DUP	Truite arc-en-ciel, <i>Oncorhynchus mykiss</i>	CSEO après 120 j CME0 après 120 j (survie, croissance)	0,30 > 0,30	Rhodes <i>et al.</i> , 1995
DUP	Tête-de-boule, <i>Pimephales promelas</i>	96 heures CL <sub>50</sub> (mortalité)	> 0,74, > 1,30	Adams <i>et al.</i> , 1995
DUP	Crapet arlequin, <i>Lepomis macrochirus</i>	96 heures CL <sub>50</sub> (mortalité)	> 0,73	Adams <i>et al.</i> , 1995
DUP	Mené tête-de-mouton, <i>Cyprinodon variegatus</i>	96 heures CL <sub>50</sub> (mortalité)	> 0,22	Adams <i>et al.</i> , 1995
DUP	Moucheron, <i>Paratanytarsus parthenogenetica</i>	96 heures CL <sub>50</sub> (mortalité)	> 0,39	Adams <i>et al.</i> , 1995
DUP	Mysis effilée, <i>Mysidopsis bahia</i> <sup>b</sup>	96 heures CL <sub>50</sub> (mortalité)	> 0,29	Adams <i>et al.</i> , 1995
DUP	Cladocère, <i>Daphnia magna</i>	CE <sub>50</sub> après 48 h (immobilisation)	> 0,02	Adams <i>et al.</i> , 1995

Nom commun	Organisme d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L) <sup>a</sup>	Référence
DUP	Cladocère, <i>Daphnia magna</i>	CSEO après 21 j CME0 après 21 j (survie et reproduction)	0,059 > 0,059	Rhodes <i>et al.</i> , 1995
DUP	Cladocère, <i>Daphnia magna</i>	CSEO après 21 j CME0 après 21 j (survie, reproduction et croissance)	1,0 > 1,0 <sup>e</sup>	Brown <i>et al.</i> , 1998
DUP	Algue verte, <i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>f</sup>	CE <sub>50</sub> après 96 h (croissance)	> 2,10	Adams <i>et al.</i> , 1995

Abréviations : j, jour; CE<sub>50</sub>, concentration d'une substance qu'on estime susceptible de causer un effet chez 50 % des organismes d'essai; h, heure; CL<sub>50</sub>, concentration d'une substance qu'on estime susceptible de causer un décès chez 50 % des organismes d'essai; CSEO, concentration sans effet observé (concentration la plus élevée ne causant pas d'effet statistiquement significatif par rapport aux témoins dans un essai de toxicité; CME0, concentration minimale avec effet observé (concentration la plus faible mesurée lors d'un essai de toxicité qui a un effet statistiquement significatif par comparaison avec les témoins).

<sup>a</sup> Les concentrations sont déclarées comme des valeurs moyennes mesurées, sauf indication contraire.

<sup>b</sup> Maintenant appelé *Americamysis bahia*.

<sup>c</sup> Toutes les daphnies observées flottant à la couche de surface à la concentration d'essai la plus élevée de 0,32 mg/L.

<sup>d</sup> Effet observé attribué aux effets physiques liés au piégeage des daphnies à la surface à la CME0.

<sup>e</sup> Utilisation de l'agent dispersant Marlowet R40; concentration nominale déclarée après la confirmation analytique.

<sup>f</sup> Maintenant appelé *Pseudokirchneriella subcapitata*.

Rhodes *et al.* (1995) ont indiqué une diminution du taux de survie chez le *Daphnia magna* exposé pendant 21 jours à des concentrations de 0,06 et 0,14 mg/L de DIDP. La mortalité observée a été attribuée à des effets physiques associés au piégeage de surface des daphnies, plutôt qu'à la toxicité de l'exposition des animaux au produit chimique dissous en phase aqueuse (Rhodes *et al.*, 1995). Ce piégeage peut être dû à la présence de DIDP non dissous sous forme de microgouttelettes ou d'une couche de surface sur l'eau (Knowles *et al.*, 1987; Rhodes *et al.*, 1995). Aucun effet nocif n'a été observé chez les *daphnies* exposées pendant 21 jours à une concentration maximale de 0,059 mg/L de DUP, même si l'on a observé des organismes d'essai flottant à la surface des solutions d'essai.

Dans un essai de toxicité aiguë de 48 heures avec du DIDP et des *daphnies*, Brown et Thompson (1982a) ont noté que toutes les *daphnies*, à la plus forte concentration de 0,32 mg/L (concentration nominale), flottaient dans la couche de surface, tandis qu'aux concentrations plus faibles (0,056 à 0,18 mg/L, valeur nominale), les daphnies ne flottaient pas. Les chercheurs ont émis l'hypothèse selon laquelle, à une concentration de 0,18 mg/L ou moins, le DIDP donnait des solutions stables, tandis qu'une perte découlant de la solution principale se produisait à des concentrations supérieures. Par conséquent, le comportement de flottaison des *daphnies* observé pourrait être dû à la présence de DIDP au-dessus du niveau de solubilité entraînant une précipitation sur les surfaces des *daphnies* (Brown et Thompson, 1982a).

Brown *et al.* (1998) ont mené un essai de 21 jours sur le *D. magna* à l'aide d'une concentration unique de DIDP ou de DUP (1 mg/L, concentration nominale; la plage mesurée était de 1,0 à 1,0 et de 0,91 à 0,86 mg/L, respectivement) solubilisée dans l'agent dispersant Marlowet R40 (huile de ricin éthoxylée 40 ) à une proportion de 1:10 phtalate:agent dispersant. L'essai a été mené conformément à la ligne directrice de l'OCDE 202 (OCDE, 1984b), modifiée par séparation individuelle des *daphnies* dans des récipients d'essai distincts. Les paramètres examinés étaient la survie de la génération des parents, le nombre de jeunes produit, et la longueur moyenne du corps des *daphnies* parents survivants. Un agent dispersant a été utilisé pour accroître la solubilité des substances d'essai afin de distinguer plus clairement les effets indésirables associés au piégeage physique de ceux qui sont liés à la toxicité directe des produits chimiques. On n'a observé aucun effet nocif sur la survie, la reproduction ou la croissance des *daphnies* avec les deux substances d'essai dans les conditions de l'étude. À la lumière de ces résultats, les chercheurs ont conclu que les effets toxiques observés dans des tests de toxicité en laboratoire avec des phtalates à chaîne longue étaient dus au piégeage de surface et non à la toxicité intrinsèque (Brown *et al.*, 1998).

Aucune information n'a été relevée sur l'écotoxicité des principaux produits monoesters de dégradation du DIDP et du DUP; cependant, certaines données sont disponibles pour le monoester du phtalate étroitement apparenté, soit le DINP. Scholz (2003) a mené un essai de toxicité standard sur le principal produit de dégradation métabolique du DINP, à savoir le monoester MINP. La  $CL_{50}$  après 96 heures pour le MINP chez la carpe, *Cyprinus carpio*, était de 40 mg/L, tandis que la  $CE_{50}$  après 48 heures de 29 mg/L a été déterminée pour le cladocère, *Daphnia magna*. La  $CE_{50}$  après 72 heures pour l'algue verte, *Desmodesmus subspicatus*, était supérieure à la plus forte concentration d'essai de 51 mg/L. La limite d'hydrosolubilité déclarée pour le MINP est de 56 mg/L (Scholz, 2003); par conséquent, toutes les valeurs terminales sont inférieures à la limite de solubilité de la substance. Les valeurs de la concentration médiane létale allant de 29 à plus de 51 mg/L indiquent que le MINP ne présente pas une forte toxicité pour les espèces testées, et cela porte à croire que les principaux produits monoesters de dégradation du DIDP et DUP ne causeront pas d'effets nocifs chez ces espèces.

Patyna *et al.* (2006) ont mené une étude par alimentation multigénérationnelle sur le medaka, *Oryzias latipes* (poisson de rizière) et le DIDP à une concentration nominale de 20 µg/g d'aliments (la concentration moyenne mesurée était de 19,3 µg/g). Une étude par alimentation est particulièrement pertinente, car le  $\log K_{oe}$  élevé du DIDP (supérieur à la plage allant de 8 à 9,78; voir le tableau B-2 en annexe) indique que l'exposition alimentaire sera la principale voie d'exposition pour cette substance. L'étude a évalué le risque que le DIDP cause des effets sur la reproduction et le développement chez trois générations de medaka, et elle a examiné un certain nombre de paramètres biochimiques, individuels et liés à la population. Aucun effet important n'a été observé sur la survie, le développement, la croissance, et la production d'œufs de poissons traités avec du DIDP, comparativement aux témoins (résultats négatifs et exposition à l'acétone) En outre, il n'y a pas eu d'effets importants liés à certains

paramètres associés à des preuves de modulation du système endocrinien, comme les rapports de masculinité et l'indice gonado-somatique, et aucun effet sur l'activité de l'éthoxyrésorufine-O-déséthylase (EROD). Le métabolisme de la testostérone était élevé chez les poissons femelles traitées avec du DIDP, comparativement au métabolisme observé chez poissons témoins négatifs. Cependant, cet effet n'était pas statistiquement différent de celui observé chez les poissons dans le groupe témoin exposé à l'acétone. L'importance de cette observation n'est pas claire, car il semble qu'il n'y avait pas eu de répercussions négatives sur les poissons individuels dans le groupe traité au DIDP. Le développement et la fécondité n'ont pas plus été touchés. Le métabolisme de la testostérone était légèrement élevé chez les poissons mâles traités au DIDP, comparativement au métabolisme observé chez les témoins, mais l'effet n'était pas statistiquement significatif. D'après les résultats de l'étude, les chercheurs ont conclu que l'exposition alimentaire chronique au DIDP n'a pas eu d'effets néfastes sur le medaka au niveau biochimique, individuel et de la population (Patyna *et al.*, 2006).

Chen *et al.* (2014) ont examiné le potentiel du DIDP d'exercer une toxicité aiguë ou une activité œstrogénique chez deux espèces de poissons. Des embryons de poisson-zèbre, *Danio rerio*, ont été exposés à 0,01 à 500 mg/L de DIDP (concentration nominale) dans le véhiculeur de méthanol pendant 72 heures. Même si une certaine toxicité a eu lieu à de fortes concentrations, un taux de létalité supérieur à 50 % n'a pas été observé à un niveau d'exposition quelconque, et la CL<sub>50</sub> après 72 heures était donc supérieure à 500 mg/L. Un essai de 24 heures sur des medakas transgéniques sensibles aux œstrogènes, *Oryzias melastigma*, a ensuite été mené pour déterminer le potentiel d'activité œstrogénique. Le medaka transgénique contenait un gène spécifique du foie dépendant des œstrogènes, qui a montré une fluorescence lorsqu'il était stimulé par l'activité œstrogénique. Des éléuthéroembryons, le stade des poissons naissants qui dépendent du jaune d'œuf et n'ont pas encore commencé l'alimentation externe, ont été utilisés dans l'étude. DIDP n'a montré aucune activité œstrogénique, aussi bien de lui-même que lorsqu'il était testé avec un composé œstrogénique actif connu, à savoir l'œstradiol (E2). En comparaison, les poissons exposés à des concentrations accrues d'E2 seul ont montré une hausse liée à la dose de la fluorescence dans le gène marqueur dépendant des œstrogènes, ce qui indique l'occurrence d'une activité œstrogénique accrue.

Une dose de 10 mg de DIDP/kg de poids corporel a été administrée par voie intrapéritonéale au cyprin doré, *Carassius auratus*, pendant 10 jours afin d'étudier les effets sur les concentrations de trois enzymes antioxydantes (superoxyde dismutase, catalase, et glutathion peroxydase) dans le foie du poisson (Zheng *et al.*, 2013). L'activité des trois enzymes a diminué de façon importante chez les poissons traités, comparativement à l'activité observée chez les témoins, ce qui indique une réduction de la fonction enzymatique et un stress oxydatif potentiel. Toutefois, il convient de noter que l'injection intrapéritonéale du composé d'essai contournait les processus métaboliques survenant dans l'intestin ou ailleurs chez les poissons. Pour cette raison, cette voie d'exposition n'est pas réaliste pour des conditions environnementales.

Des estimations modélisées de la toxicité aquatique ont également été prises en compte dans la méthode du poids de la preuve afin d'évaluer le potentiel d'effets nocifs sur les organismes (Environnement Canada, 2007). Des valeurs modélisées de l'écotoxicité calculées à l'aide du modèle ECOSAR (ECOSAR, 2009) d'EPI Suite (2000-2008) ont été jugées non fiables, car le domaine d'applicabilité du modèle pour le log  $K_{oe}$  a été dépassé dans les relations structure-activité des organiques esters et neutres (toxicité de référence).

#### 8.1.1.1 Calcul d'une concentration estimée sans effet

Aucune preuve de la toxicité chimique n'a été observée dans un essai de toxicité aquatique standard avec du DIDP et du DUP jusqu'à leurs limites d'hydrosolubilité respectives, même si des effets physiques ont parfois été observés.

Comme il a été indiqué précédemment, la très faible hydrosolubilité et la forte hydrophobicité des deux substances laissent supposer que l'exposition alimentaire sera la principale voie d'exposition pour les organismes, plutôt que le milieu environnant. Pour cette raison, des valeurs terminales calculées à partir de concentrations aquatiques peuvent ne pas décrire entièrement le risque d'effets. Le potentiel toxique de substances qui sont principalement absorbées par l'alimentation est mieux cerné en examinant les résidus dans le corps entier (concentrations internes) de la substance dans un organisme. Des valeurs de résidus corporels critiques (RCC) peuvent ensuite être calculées afin d'estimer le risque que la substance atteigne des concentrations internes qui sont suffisamment élevées pour causer des effets par une narcose neutre de base (McCarty et Mackay, 1993; McCarty *et al.*, 2013). La narcose de base fait référence à un mécanisme d'action toxique qui découle de la perturbation des membranes cellulaires en raison de la présence physique de la substance dans les tissus, plutôt que de changements causés par l'exposition à une substance (Schultz, 1989; McCarty *et al.*, 2013).

Les RCC ont été calculés pour le DIDP et le DUP à l'aide de l'équation de McCarty et de Mackay (1993) :

$$\text{RCC} = \text{FBA} \times \text{HS} / \text{MM}$$

où :

RCC = résidus corporels critiques (mmol/kg)

FBA = facteur de bioaccumulation chez les poissons (L/kg); normalisé en fonction d'un contenu en lipides de 5 %

HS = hydrosolubilité de la substance (mg/L)

MM = masse moléculaire de la substance (g/mol)

Les valeurs d'entrée pour le DIDP étaient :

- un FBA de 40 L/kg (prévision du modèle de bilan massique d'Arnot-Gobas; tableau 7-6);

- une hydrosolubilité de  $1,7 \times 10^{-4}$  mg/L (Letinski *et al.*, 2002; tableau B-2);
- une masse moléculaire de 446,68 g/mol (tableau 2-1).

Les valeurs d'entrée pour le DUP étaient :

- un FBA de 16 L/kg (prévision du modèle de bilan massique d'Arnot-Gobas; tableau 7-6);
- une hydrosolubilité de  $1,73 \times 10^{-6}$  mg/L (valeur WATERNT définie selon la méthode d'ajustement de la valeur expérimentale; tableau B-2);
- une masse moléculaire de 474,73 g/mol (tableau 2-1).

Les paramètres d'entrée choisis aux fins d'utilisation dans le calcul des RCC représentent un scénario prudent, mais réaliste.

D'après les valeurs d'entrée, la valeur de RCC calculée pour le DIDP était de  $1,5 \times 10^{-5}$  mmol/kg, tandis que la valeur de RCC du DUP était de  $5,8 \times 10^{-8}$  mmol/kg.

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. Des valeurs de RCC calculées pour le DIDP et le DUP sont bien inférieures à ces valeurs, ce qui indique que les concentrations internes sont peu susceptibles d'atteindre des concentrations suffisantes pour causer des effets aigus et chroniques par un mode d'action basé sur une narcose neutre.

### 8.1.2 Sédiments

Le tableau 8-2 résume les principales études de toxicité du DIDP dans les sédiments. Aucun effet nocif n'a été observé dans des essais sur les sédiments jusqu'aux plus hautes concentrations de DIDP testées. Aucune étude de toxicité du DUP dans les sédiments n'a été relevée.

**Tableau 8-2. Principales études de la toxicité du DIDP sur les sédiments**

Organisme d'essai	Paramètre	Valeur (mg/kg ps) <sup>a</sup>	Référence
Chironomidé, <i>Chironomus tentans</i>	CSEO après 10 j CME0 après 10 j (survie, croissance)	2 630 > 2 630	Call <i>et al.</i> , 2001
Amphipode, <i>Hyalella azteca</i>	CSEO après 10 j CME0 après 10 j (survie, croissance)	2090 > 2 090	Call <i>et al.</i> , 2001
Chironomidé, <i>Chironomus tentans</i>	CSEO après 28 j CME0 après 28 j (émergence, rapport de masculinité)	10 000 <sup>b</sup> > 10 000	Brown <i>et al.</i> , 1996

Grenouille des champs <i>Rana arvalis</i>	CSEO après 14 j CMEO après 14 j Éclosion des œufs	657 > 657	Wennberg <i>et al.</i> , 1997
Grenouille des champs <i>Rana arvalis</i>	CSEO après 29 j CMEO après 29 j (survie et croissance des têtards)	657 > 657	Wennberg <i>et al.</i> , 1997

Abréviations : d, jour; ps, poids sec; CSEO, concentration sans effet observé, soit la concentration la plus élevée ne causant pas d'effet statistiquement significatif par rapport au groupe témoin dans un essai de toxicité; CMEO, la concentration minimale avec effet observé est la concentration la plus faible d'une substance causant des effets statistiquement significatifs par rapport au groupe témoin dans un essai de toxicité.

<sup>a</sup> Les concentrations sont déclarées comme des valeurs moyennes mesurées, sauf indication contraire.

<sup>b</sup> Valeurs déclarées en tant que concentrations minimales.

La saturation maximale du DIDP dans les sédiments peut être déterminée à l'aide de la relation suivante :

$$C_s = C_e \times K_{co} \times f_{co}$$

où :

$C_s$  = saturation maximale du DIDP dans les sédiments (mg/kg ps)

$C_e$  = hydrosolubilité du DIDP (mg/L)

$K_{co}$  = coefficient de partage carbone organique-eau du DIDP (L/kg CO)

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

La saturation maximale reflète la quantité maximale théorique d'une substance qui peut se dissoudre dans un milieu donné à l'état d'équilibre. Selon les principes de la thermodynamique, cette valeur ne peut être dépassée. Dans les eaux de surface, la présence de cosolvants ou de surfactants peut créer des conditions qui permettent d'observer une « solubilité apparente » légèrement supérieure à la solubilité maximale. Dans les phases solides, comme les sédiments et les sols, la saturation maximale est directement fonction de la quantité de carbone organique présente dans la matrice si l'on présume que seules des interactions hydrophobes se produisent avec la matière organique. La teneur en carbone organique des sédiments peut varier d'un emplacement à l'autre et, souvent, des teneurs en carbone moyennes sont utilisées pour calculer la saturation maximale dans les sédiments. La solubilité apparente dans l'eau et les charges saturantes dans les sédiments ou les sols peuvent faire augmenter ou diminuer la biodisponibilité d'un composé.

En choisissant les meilleures valeurs d'hydrosolubilité et du  $K_{co}$  de  $1,7 \times 10^{-4}$  mg/L et de  $9,12 \times 10^5$  (valeur moyenne de log  $K_{co}$  de 5,92 basée sur toutes estimations expérimentales et modélisées), respectivement (voir le tableau B-2 en annexe), et une valeur de  $f_{co}$  de 0,04 (valeur par défaut pour une teneur en carbone organique dans les sédiments canadiens moyens), la saturation maximale du DIDP est établie à 6,2 mg/kg ps de sédiments. Cette valeur est beaucoup plus faible que les plus fortes concentrations d'essai utilisées dans l'étude de Call *et al.* (2001), ce qui laisse entendre que du DIDP libre était présent dans le système expérimental. Toutefois, bien que la limite de saturation a été dépassée dans les conditions de l'étude, aucun effet nocif n'a

été observé dans les deux espèces d'essai (voir le tableau 8-2).

De même, Brown *et al.* (1996) ont utilisé des sédiments d'essai contenant 3,6 % de carbone organique, et la limite de saturation du DIDP dans les conditions de l'étude était donc de 5,6 mg/kg ps. Cette valeur est beaucoup plus faible que la plus forte concentration d'essai, ce qui laisse entendre que du DIDP libre était présent dans le système expérimental. Parkerton et Staples (2003) ont estimé une teneur en carbone organique de 9,0 % pour les sédiments utilisés dans l'étude de Wennberg *et al.* (1997). En appliquant l'équation ci-dessus, la saturation maximale du DIDP dans ces sédiments était de 13,9 mg/kg ps, encore une fois bien inférieure aux concentrations d'essais utilisées. Par conséquent, même si les limites de saturation maximale du DIDP ont été dépassées dans tous les essais de toxicité sur les sédiments, aucun effet nocif n'a été observé chez les organismes d'essai.

#### 8.1.2.1 Calcul d'une concentration estimée sans effet

Comme c'est le cas pour les essais dans la colonne d'eau, aucun effet nocif n'a été observé dans les essais sur les sédiments jusqu'à la limite de saturation du DIDP ou à des niveaux supérieurs à cette dernière. Aucune étude de toxicité du DUP dans les sédiments n'a été relevée.

Un facteur d'accumulation biote-sédiments (FABS) de 0,6 a été signalé pour le DIDP chez le moucheron *Chironomus riparius* (Brown *et al.*, 1996; voir la section 7.3.1) et une analyse des RCC a été effectuée pour déterminer le potentiel d'effets nocifs.

En appliquant la relation des RCC décrite dans la section 8.1.1. ci-dessus à DIDP dans les sédiments,

$$\text{RCC} = \text{FABS} \times C_s / \text{MM}$$

où :

RCC = résidus corporels critiques (mmol/kg)

FABS = facteur d'accumulation biote-sédiments (kg/kg); normalisé en fonction d'un contenu en lipides de 5 %

CS = limite de saturation de la substance dans les sédiments (mg/kg)

MM = masse moléculaire de la substance (g/mol)

Les valeurs d'entrée pour l'équation étaient :

- un FABS de 0,6 kg/kg (Brown *et al.*, 1996 pour le moucheron *C. tentans*; voir la section 7.3.1);
- la limite de saturation du DIDP dans les sédiments de 6,2 mg/kg (en supposant une teneur en carbone organique de 4 % dans les sédiments canadiens moyens);
- une masse moléculaire de 446,68 g/mol (tableau 2-1).

L'utilisation d'une saturation maximale dans le calcul des RCC représente un scénario prudent, mais réaliste.

D'après ces valeurs d'entrée, la valeur de RCC calculée est de 0,008 mmol/kg. Cette valeur est inférieure aux plages de seuils d'effet minimal de 2 à 8 mmol/kg et de 0,2 à 0,8 mmol/kg proposées par McCarty et Mackay (1993) pour les effets narcotiques aigus et chronique, respectivement. Cela laisse entendre que même si les concentrations tissulaires du DIDP dans les organismes vivant dans les sédiments peuvent atteindre de plus fortes concentrations que celles présentes dans des espèces de colonne d'eau, les concentrations demeureront inférieures à celles que l'on juge être la cause d'effets aigus ou chroniques liés à la narcose de base.

Aucune donnée empirique sur le FABS n'a été trouvée pour le DUP; par conséquent, une valeur de RCC ne peut être calculée pour cette substance dans les sédiments. Étant donné que la valeur du log  $K_{oe}$  du DUP est plus élevée que celle du DIDP (valeur maximale de 12,13 pour le DUP par rapport à 9,78 pour le DIDP; voir le tableau B-2 en annexe), le potentiel d'absorption du DUP devrait être similaire ou inférieur au DIDP. Par conséquent, les concentrations tissulaires du DUP dans les organismes vivant dans les sédiments ne sont pas susceptibles d'atteindre des niveaux que l'on juge être la cause d'effets aigus ou chroniques liés à la narcose de base.

### 8.1.3 Milieu terrestre

Les données sur la toxicité terrestre du DIDP sont présentées au tableau 8.3. Aucune donnée n'a été trouvée pour le DUP.

**Tableau 8-3. Principales études de la toxicité du DIDP dans le sol**

Organisme d'essai	Paramètre	Valeur (mg/kg ps) <sup>a</sup>	Référence
Lombric, <i>Eisenia fetida</i>	CSEO après 14 j CMEO après 14 j (survie)	8 808, 7 829 <sup>b</sup> > 8 808, > 7 829	Exxon Biomedical Sciences, Inc., 1996a
Laitue, <i>Lactuca sativa</i>	CSEO après 5 j CMEO après 5 j (germination des graines)	8 551, 8 630 <sup>b</sup> > 8 551, > 8 630	Exxon Biomedical Sciences, Inc., 1996b
Ivraie, <i>Lolium sp.</i>	CSEO après 5 j CMEO après 5 j (germination des graines)	8 551, 8 630 <sup>b</sup> > 8 551, > 8 630	Exxon Biomedical Sciences, Inc., 1996b

Abréviations : d, jour; ps, poids sec; CSEO, concentration sans effet observé, soit la concentration la plus élevée ne causant pas d'effet statistiquement significatif par rapport au groupe témoin dans un essai de toxicité; CMEO, la concentration minimale avec effet observé est la concentration la plus faible d'une substance causant des effets statistiquement significatifs par rapport au groupe témoin dans un essai de toxicité.

<sup>a</sup> Les concentrations sont déclarées comme des valeurs moyennes mesurées.

<sup>b</sup> L'essai a été mené en utilisant du sol naturel et artificiel.

Aucun effet nocif n'a été observé dans les essais de toxicité aiguë effectués avec la laitue et de l'ivraie, de même que dans les essais de la toxicité chronique effectués avec des lombrics.

À l'aide de la procédure décrite dans la section 8.1.2 ci-dessus et des teneurs en carbone organique déclarées dans les sols d'essai de 1,7 % et 4,0 % (Parkerton et Staples, 2003), la saturation maximale du DIDP dans les trois systèmes expérimentaux décrits dans le tableau 8-3 (c.-à-d. Exxon Biomedical Sciences, Inc. 1996a,b) peut être calculée comme suit :

$$C_{\text{sol}} = C_e \times K_{\text{co}} \times f_{\text{co}}$$

où :

$C_{\text{sol}}$  = saturation maximale du DIDP dans le sol (mg/kg ps)

$C_e$  = hydrosolubilité du DIDP (mg/L) =  $1,7 \times 10^{-4}$  mg/L

$K_{\text{co}}$  = coefficient de partage carbone organique-eau du DIDP =  $9,12 \times 10^5$  L/kg CO

$f_{\text{co}}$  = fraction de carbone organique dans le sol = 0,017 et 0,040 kg CO/kg

La limite de saturation maximale du DIDP a été établie à 2,6 et 6,2 mg/kg ps de sol pour des sols d'une teneur en carbone organique de 1,7 % et 4,0 %, respectivement. Ces valeurs sont bien en deçà des concentrations d'essai les plus élevées utilisées dans les études, ce qui laisse entendre que le DIDP libre peut avoir été présent dans les systèmes expérimentaux. Toutefois, même si la limite de saturation a été dépassée, aucun effet nocif n'a été observé chez les espèces à l'étude (voir le tableau 8-3).

Aucune donnée n'a été relevée sur le risque d'effets nocifs sur les plantes terrestres par exposition atmosphérique au DIDP et au DUP. Même si ces substances devraient être rejetées dans l'air (voir la section « Rejets dans l'environnement », la courte demi-vie atmosphérique estimée de 0,20 à 0,28 jour (AOPWIN, 2010; section « Persistance dans l'environnement ») et les faibles concentrations mesurées dans ce milieu naturel (Environnement Canada, 2015) indiquent que l'exposition des organismes au DIDP et au DUP dans l'air ambiant devrait être limitée.

On n'a trouvé aucune information sur les effets potentiels du DIDP et du DUP chez les espèces sauvages. Des études en laboratoires utilisant des rongeurs et d'autres espèces mammifères, considérées comme des substituts pour les mammifères, comme les piscivores, ont été menées afin d'évaluer le potentiel de répercussions sur la santé humaine. Des données pertinentes obtenues lors de ces études sont présentées à la section « Effets sur la santé humaine » du présent rapport.

Des résultats d'essais *in vitro* indiquent que le DIDP peut influencer l'activité endocrinienne normale chez des espèces mammifères. Des cellules de granulosa porcines cultivées exposées simultanément à une concentration de  $10^{-4}$  à  $10^{-8}$  M de DIDP et à l'hormone folliculostimuline (FSH) pendant une période d'incubation de 72 heures, ont montré des niveaux accrus de la production de progestérone et une baisse de la production d'estradiol comparativement aux témoins exposés uniquement à la FSH (Mlynarčíková *et al.*, 2007). Aucun changement n'a eu lieu dans la production

d'hormones lorsque les cellules ont été exposées à du DIDP en l'absence de la FSH. Les résultats indiquent que le DIDP peut modifier la production d'hormones stéroïdes en présence d'une substance qui agit sur le système endocrinien et dans des conditions de laboratoire.

### 8.1.3.1 Calcul d'une concentration estimée sans effet

Aucun effet nocif n'a été observé dans des essais de toxicité du DIDP dans le sol, et aucune donnée sur la toxicité dans le sol n'était disponible pour le DUP.

Un facteur d'accumulation biote-sol (FABS) de 0,015 a été signalé pour le DIDP chez le lombric *Eisenia fetida* (ECHA, 2014; voir la section 7.3.1), et une analyse des RCC a été effectuée pour déterminer le potentiel d'effets nocifs.

En application la relation des RCC décrite dans les sections 8.1.1 et 8.1.2 au DIDP dans le sol :

$$RCC = FABS \times C_{\text{sol}} / MM$$

où :

RCC = résidus corporels critiques (mmol/kg)

FABS = facteur d'accumulation biote-sol (kg/kg); normalisé en fonction d'un contenu en lipides de 5 %

$C_{\text{sol}}$  = limite de saturation de la substance dans le sol (mg/kg)

MM = masse moléculaire de la substance (g/mol)

Les valeurs d'entrée pour l'équation étaient :

- un FABS de 0,015 kg/kg (ECHA, 2014; voir la section 7.3.1);
- une limite de saturation du DIDP de 6,2 mg/kg dans du sol d'une teneur en carbone organique de 4 % (déterminée ci-dessus);
- une masse moléculaire de 446,68 g/mol (tableau 2-1).

L'utilisation d'une saturation maximale dans le calcul des RCC représente un scénario prudent, mais réaliste.

D'après ces valeurs d'entrée, la valeur de RCC calculée est de  $2,1 \times 10^{-4}$  mmol/kg. Cela laisse entendre que les concentrations internes de DIDP chez les lombrics n'ont pas atteint des niveaux suffisants pour causer des effets aigus ou chroniques par un mode d'action toxique basé sur une narcose neutre (c.-à-d. de 2 à 8 mmol/kg ou de 0,2 à 0,8 mmol/kg, respectivement; McCarty et Mackay, 1993).

La concentration d'essai moyenne mesurée de 7 829 mg/kg poids sec déclarée par l'Agence européenne des produits (2014) est équivalente à celle d'Exxon Biomedical Sciences, Inc. (1996a), selon laquelle aucun effet nocif n'a été observé dans les essais

de toxicité de 14 jours sur le lombric (voir le tableau 8-3). L'absence de toxicité observée dans ces essais concorde avec le résultat obtenu dans l'analyse des RCC.

Comme pour le milieu sédimentaire, une valeur empirique de FABS pour les organismes du sol n'a pas été trouvée pour le DUP. D'après la valeur plus élevée de  $\log K_{oe}$  et donc du potentiel plus faible d'absorption, la valeur des RCC du DUP devrait être inférieure à celle du DIDP. Par conséquent, il est peu probable que les concentrations tissulaires du DUP atteignent les niveaux que l'on juge être la cause d'effets aigus ou chroniques liés à la narcose de base.

Les résultats d'études de la toxicité chez les rongeurs menées dans le cadre de l'évaluation des effets potentiels sur la santé humaine indiquent que les doses minimales avec effet nocif observé (DMENO) des études par voie alimentaire avec du DIDP sont beaucoup plus élevées que les concentrations mesurées dans l'environnement. Par exemple, une DMENO de 400 ppm (400 mg de DIDP/kg d'aliments, correspondant à 22 mg/kg de poids corporel par jour) a été signalée pour les changements histologiques dans le foie de rats mâles exposés pendant deux ans à du DIDP par régime alimentaire (Cho *et al.*, 2008; voir la section « Effets sur la santé humaine »). Les concentrations mesurées dans l'environnement canadien sont faibles (voir la section « Concentrations environnementales mesurées » ci-dessous), ce qui indique que les espèces sauvages sont peu susceptibles d'être exposées à des concentrations approchant cette DMENO). Aucune étude de toxicité chronique n'a été trouvée pour le DUP et peu d'études sur la toxicité orale à court terme ont été relevées. La DMENO la plus basse par voie alimentaire de 1 145 mg/kg de poids corporel par jour, basée sur la diminution du gain de poids corporel, une augmentation du poids absolu et relatif du foie, et des lésions du foie chez les rats, a été signalée pour le DUP (Barber *et al.*, 1987; voir la section « Effets sur la santé humaine »). En supposant un poids moyen du corps pour les rats de 0,35 kg (Sample *et al.*, 1996), cela correspond à niveau d'exposition approximatif de 400 mg de DUP par jour pour des espèces sauvages de même taille. Aucune donnée de surveillance du sol n'a été recensée pour le DUP et les concentrations mesurées dans les boues et les sédiments sont faibles. Par conséquent, il est probable que les concentrations dans l'environnement soient plus faibles que la DMENO déclarée.

Même si les essais *in vitro* de Mlynarčíková *et al.* (2007) donnent des preuves préliminaires indiquant que le DIDP est capable d'influencer la fonction hormonale normale des mammifères en présence d'une substance agissant sur le système endocrinien et dans des conditions de laboratoire, davantage de renseignements sont requis pour que les résultats de l'étude soient jugés acceptables aux fins d'utilisation dans une analyse quantitative.

## 8.2 Exposition de l'environnement

Un certain nombre de facteurs peuvent contribuer à la variabilité et à l'incertitude des données de surveillance environnementale pour le DIDP et le DUP. L'utilisation répandue de ces substances peut entraîner des problèmes de contamination pendant

la collecte des échantillons et notamment pendant leur préparation et leur analyse, au cours desquelles les phtalates peuvent être présents à des concentrations de fond dans l'équipement d'analyse, l'air du laboratoire et les réactifs (Lin *et al.*, 2003; McConnell, 2007). Cela est particulièrement problématique lorsque l'on mesure les événements environnementaux à des concentrations approchant la limite de détection de la méthode. De même, la séparation incomplète de mélanges commerciaux peut compliquer la détermination précise de certains phtalates (Lin *et al.*, 2003). Il y a également des problèmes analytiques associés aux propriétés chimiques de ces substances; par exemple, la très faible hydrosolubilité et la forte hydrophobicité peuvent entraîner la formation d'émulsions dans des échantillons d'eau ou la sorption à la verrerie, qui peuvent toutes deux influencer l'exactitude des déterminations analytiques (Staples *et al.*, 1997; Cousins *et al.*, 2003).

### 8.2.1 Concentrations mesurées dans les milieux naturels et les eaux usées

Des données relatives à la présence mesurée du DIDP et du DUP dans l'environnement sont présentées dans le rapport d'Environnement Canada de 2015. Des données de surveillance canadiennes sont disponibles pour le DIDP dans les eaux de surface, les sédiments et le biote. Des données canadiennes sont également disponibles pour les systèmes d'assainissement et leurs effluents. Aucune donnée de surveillance canadienne n'est disponible pour le DIDP dans l'air et le sol. Aucune donnée de surveillance canadienne n'a été trouvée pour le DUP.

Une concentration moyenne mesurée de 67 ng/L de DIDP a été déterminée pour les dix échantillons d'eau de mer de surface prélevés en 1999 à False Creek, à Vancouver (Colombie-Britannique) (Mackintosh *et al.*, 2004). Blair *et al.* (2009) ont déclaré une valeur moyenne de 70 ng/L (estimée à partir de données graphiques) dans dix échantillons prélevés dans le même bras de mer au cours de la période allant de 2004 à 2006. False Creek est un bras de mer urbanisé à Vancouver et a un long passé de contamination découlant de diverses sources industrielles et urbaines.

Mackintosh *et al.* (2006) ont analysé le DIDP dans les eaux de surface et des échantillons de sédiments prélevés à False Creek. Des concentrations dans des échantillons d'eau de mer totaux variaient de 45 à 129 ng/L; cependant, des concentrations bien plus élevées de 23 300 à 79 900 ng/g poids sec (ps) ont été déterminées dans une fraction particulaire en suspension d'échantillons d'eau, comparativement à la fraction dissoute, où les concentrations variaient de 15 à 44 ng/L. Les résultats montrent que, sur la base de ses propriétés physicochimiques, notamment sa faible hydrosolubilité et ses coefficients de partage élevés (tableau 3-1), le DIDP dans l'eau sera associé, dans une grande mesure, aux matières organiques en suspension dans la colonne d'eau plutôt qu'à la fraction dissoute. Fait intéressant, des échantillons de sédiments prélevés dans la même zone contenaient des quantités moindres que celles mesurées dans les particules en suspension, variant de 252 à 589 ng/g poids sec. Les chercheurs ont proposé que le déclin observé dans les concentrations entre les sédiments en suspension et les sédiments benthiques laissent entendre que la désorption et la biodégradation du DIDP se produisaient à des

taux qui dépassaient le taux de déclin de la teneur en carbone organique entre les particules en suspension (40 % de carbone organique) et les matériaux du lit (2,8 % de carbone organique) (Mackintosh *et al.*, 2006). Une concentration moyenne d'environ 200 ng/g poids sec a également été signalée pour les sédiments de False Creek (McConnell, 2007; Blair *et al.*, 2009).

Des concentrations de 22 à 1 296 ng de DIDP/L ont été mesurées dans des effluents prélevés en 2002 et 2003 à huit systèmes de traitement des eaux usées en Alberta (Sosiak et Hebben, 2005). Du DIDP a également été détecté dans des échantillons d'eau de surface prélevés en amont (43 ng/L) et en aval (27 à 128 ng/L) des usines.

Mackintosh *et al.* (2004) ont signalé des concentrations de 6 à 13 804 ng/g poids lipidique (pl) dans le biote aquatique marin prélevé en 1999 à False Creek à Vancouver. Le programme d'échantillonnage a analysé le DIDP chez 18 espèces marines représentant environ quatre niveaux trophiques du réseau alimentaire aquatique marin et a été conçu pour examiner le potentiel de bioamplification du DIDP dans le réseau alimentaire. En général, les plus fortes concentrations ont été associées à des espèces de niveau trophique inférieur, y compris le plancton, des algues (*Enteromorpha intestinalis*), des panopes (*Panope abrupta*), et des palourdes japonaises (*Tapes philippinarum*). Toutefois, de fortes concentrations ont également été mesurées chez le ditrème rayé (*Embiotoca lateralis*) et la macreuse à front blanc (*Melanitta perspicillata*) (voir Environnement Canada, 2015). Des concentrations plus faibles ont été détectées chez la plupart des espèces de poissons (la perche-méné, *Cymatogaster aggregata*; le chabot armé, *Leptocottus armatus*; le carlottin anglais, *Pleuronectes ventulus*; le sourcil à taches blanches, *Hexagrammos stelleri*; l'aiguillat commun (*Squalus acanthias*). Le DIDP était inférieur à la limite de détection de 1,6 ng/g pl dans des échantillons de hareng du Pacifique (*Clupea harengus pallasii*) et de perche de pilotis (*Rhacochilus vacca*). De plus amples détails sur cette étude sont fournis dans la section « Potentiel de bioaccumulation » du présent rapport.

McConnell (2007) et Blair *et al.* (2009) ont également signalé la présence de DIDP dans le biote aquatique prélevé à False Creek, y compris des algues vertes (*Prasiola meridionalis*; 6 500 ng/g pl, 91 ng/g ph moyen), la moule bleue (*M. edulis*; 1 300 ng/g pl, 6 à 7 ng/g ph moyen), la mye (*Mya arenaria*; 4 100 ng/g pl, 14 ng/g ph moyen), le crabe dormeur (*Cancer magister*, 270 à 720 ng/g ph, 1,8 à 21 ng/g ph moyen), la perche-méné (*C. aggregata*; 3 000 ng/g pl, 57 ng/g ph moyen) et l'aiguillat commun (*S. acanthius*; 1 600 ng/g pl, 150 ng/g ph maximum). La substance n'a pas été détectée (seuils de détection de 2 à 37 ng/g ph) chez le sourcil à taches blanches (*Hexagrammus stelleri*). McConnell (2007) a noté, sans pouvoir les prendre en compte, les différences observées entre les deux ensembles de données qui ont signalé des concentrations de DIDP pour des espèces identiques ou similaires prélevées au même site d'échantillonnage, mais durant deux années différentes (1999 pour Mackintosh *et al.* et 2005 pour McConnell).

Le DIDP a été mesuré dans des échantillons d'air en Suède ainsi que dans les eaux de surface, les précipitations, les sédiments et le biote prélevés à un certain nombre

d'endroits en Europe. Il a également été détecté dans des eaux de ruissellement urbaines et des boues de système de traitement des eaux usées en Europe. Le DUP était présent dans un petit nombre d'échantillons de sédiments et de boues de systèmes de traitement des eaux usées prélevés dans plusieurs pays nordiques en 2010 et 2011 (Remberger *et al.*, 2013). D'autres données de surveillance environnementale pour le DIDP et le DUP sont fournies dans le rapport d'Environnement Canada de 2015.

## **8.3 Caractérisation des risques pour l'environnement**

### **8.3.1 Examen des éléments de preuve**

Le présent rapport sur l'état des connaissances scientifiques présente des renseignements liés au potentiel des phtalates à chaîne longue, du DIDP et du DUP de nuire à l'environnement canadien et à la santé humaine. Les éléments de preuve pris en compte dans le rapport comprennent ceux qui sont liés à l'utilisation des produits, aux rejets dans l'environnement et à leur répartition, au potentiel de persistance dans l'environnement, au potentiel de bioaccumulation, au potentiel de toxicité et de danger, et aux résultats des études de surveillance de l'environnement. La base de données de renseignements sur le DUP est bien plus petite que celle du DIDP et, pour cette raison, des données sur le DIDP ont aussi été considérées comme étant représentatives du DUP, comme dans l'évaluation du potentiel de bioaccumulation et de la toxicité potentielle pour les organismes vivant dans le sol et les sédiments. Cette approche a été jugée raisonnable compte tenu des similitudes dans la structure chimique et les propriétés de ces deux substances.

Le DIDP et le DUP sont des plastifiants qui sont utilisés dans une grande variété de produits commerciaux, industriels et de consommation. Ces substances ne sont pas chimiquement liées dans les matrices polymères des produits qui les contiennent et peuvent lentement migrer vers la surface des produits polymères au fil du temps, et éventuellement pénétrer dans des milieux naturels comme l'air ou l'eau. Le taux de cette migration devrait être lent et contrebalancé par des forces attrayantes chimiques et physiques qui contribuent au maintien des phtalates dans les polymères. D'après leurs grandes quantités d'utilisation et leur répartition généralisée dans les produits, le DIDP et le DUP sont considérés comme ayant un fort potentiel de rejet dans l'environnement canadien.

L'air et l'eau sont les principaux milieux récepteurs du DIDP et du DUP dans l'environnement. Le DIDP et le DUP rejetés dans l'environnement devraient se répartir principalement dans le sol et les sédiments. En outre, ils s'associeront aux particules en suspension dans l'air et l'eau. Le DIDP et le DUP adsorbés aux particules atmosphériques se répartiront dans le sol et les eaux de surface par l'entremise de processus de dépôts secs et humides. Par conséquent, les sédiments, le sol et les particules en suspension dans les eaux de surface sont les principales voies d'exposition des organismes au DIDP et au DUP dans l'environnement.

Le DIDP et le DUP se dégradent rapidement dans des conditions aérobies. Aucune donnée n'a été recensée sur le potentiel de dégradation anaérobie, même si un essai de toxicité sur les sédiments mené avec du DIDP uniquement n'a signalé qu'une perte minimale de la substance d'essai au cours de la période d'étude de 28 jours, ce qui implique un certain degré de stabilité dans les sédiments. Étant donné que les sédiments ont généralement une plus faible teneur en oxygène que les eaux de surface, cela indiquerait que le DIDP se dégrade plus lentement dans des conditions de faible teneur en oxygène. De même, des données obtenues pour une substance analogue adéquate, à savoir le DINP, indiquent également que le DIDP et le DUP subiront une biodégradation plus lente dans des conditions anaérobies. Toutefois, aucune des deux substances ne devrait persister dans l'environnement. Un manque de persistance indique que la substance finira par être éliminée par dégradation et que des rejets continus influenceront sur les concentrations environnementales signalées dans les programmes de surveillance. Par conséquent, les organismes dans l'environnement ne seront pas exposés à des quantités accrues de la substance au fil du temps, à condition que les émissions futures demeurent identiques ou diminuent.

Des données de surveillance limitées sont disponibles pour le DIDP et le DUP. Le DIDP a été détecté dans l'air et l'eau, tandis que les deux substances ont été signalées dans des échantillons de sédiments, ce qui indique que les sources existantes de ces substances dans l'environnement entraînent des concentrations détectables qui reflètent l'équilibre entre les intrants générateurs d'émissions et les pertes liées à la dégradation. Compte tenu des preuves de dégradation potentielle, il est peu probable que le DIDP et le DUP soient transportés sur de longues distances à partir du point de rejet; les plus fortes expositions des organismes devraient donc se produire surtout à proximité des sites de rejet. La répartition limitée prévue dans l'air ainsi que les courtes demi-vies atmosphériques laissent supposer que le DIDP et le DUP présenteront un faible risque de transport atmosphérique à grande distance.

Les coefficients de partage élevés et la faible hydrosolubilité indiquent que l'absorption du DIDP et du DUP par des organismes se produira principalement par l'entremise de l'alimentation. D'après des données empiriques et modélisées, le DIDP présente un faible potentiel de bioaccumulation et de bioamplification. Toutefois, le DIDP a été mesuré dans une variété d'espèces aquatiques, ce qui confirme que la substance peut être absorbée par des organismes. Les plus fortes concentrations sont habituellement associées à des espèces de niveau trophique inférieur, probablement en raison de stratégies d'alimentation qui peuvent inclure l'exposition par l'ingestion d'organismes planctoniques et de détritiques ayant du DIDP adsorbé à leurs surfaces externes, et de l'alimentation filtrée, qui peut inclure la coabsorption du DIDP adsorbé à des particules. De même, les organismes de niveau trophique inférieur ont couramment réduit les capacités métaboliques lorsqu'on les compare à des espèces de niveau trophique supérieur, comme les poissons. Toutefois, le DIDP a également été détecté chez certaines espèces de niveau trophique supérieur. Étant donné les plus fortes capacités métaboliques de ces espèces, la présence du DIDP dans ces organismes laisse entendre une exposition élevée découlant éventuellement de sources locales dans l'environnement. Aucune donnée empirique sur la bioaccumulation n'a été trouvée pour

le DUP. D'après des données modélisées du FBC et du FBA pour le DUP et un FBA empirique pour une substance analogue adéquate, soit le DIUP, le DUP est considéré comme ayant un faible potentiel de bioaccumulation dans les organismes et les réseaux trophiques. Cela laisse entendre que le DUP aura peu tendance à s'accumuler dans les tissus à des concentrations suffisamment élevées pour causer des effets nocifs dans l'organisme, et qu'il ne sera pas non plus susceptible d'être transféré entre les organismes dans les interactions prédateur-proie en quantités suffisamment élevées pour causer la toxicité.

Le DIDP et le DUP démontrent un faible potentiel de danger dans des essais en laboratoire standard menés avec des espèces aquatiques et terrestres. Dans la plupart des cas, aucun effet nocif n'a été observé à des concentrations égales ou supérieures à l'hydrosolubilité pour les essais dans la colonne d'eau avec du DIDP et du DUP, et aux limites de saturation pour le DIDP dans des essais de toxicité dans le sol et les sédiments. Aucune donnée écotoxicologique liée au sol et aux sédiments n'est disponible pour le DUP; cependant, le risque d'effets nocifs dans ces milieux est jugé comparable à celui du DIDP et est donc défini comme étant faible. Aucune preuve d'effets hormonaux potentiels n'a été relevée dans des essais *in vivo* en laboratoire avec du DIDP et le médaka, même si les résultats d'une *étude in vitro* sur des cellules de granulosa porcines indiquent que le DIDP est capable de modifier la production d'hormones stéroïdes dans des conditions de laboratoire. On n'a pas établi le risque que le DIDP influence la fonction hormonale normale chez les organismes, en présence d'une substance agissant sur le système endocrinien dans l'environnement. À la lumière des données de surveillance qui indiquent la possibilité d'une exposition continue dans l'environnement, le rôle éventuel du DIDP en tant que substance agissant sur le système endocrinien exige une analyse plus approfondie.

Des résultats d'une analyse de résidus corporels critiques, calculés à l'aide de la limite d'hydrosolubilité de chaque substance, indiquent que les concentrations tissulaires maximales du DIDP et du DUP fondées sur des limites de solubilité seront beaucoup plus faibles que les concentrations associées à des effets nocifs aigus ou chroniques dans les organismes, en raison la narcose neutre. Des analyses similaires menées pour le DIDP dans les sédiments et les organismes vivant dans le sol indiquent que les concentrations tissulaires maximales calculées à partir de la limite de saturation du DIDP dans des sédiments ou du sol contenant 4 % de carbone organique (CO) ne dépassent pas les concentrations minimales que l'on estime être la cause des effets narcotiques. Par conséquent, même si le DIDP a été mesuré dans des eaux de surface et des sédiments canadiens (aucune donnée de surveillance du sol n'est disponible), il est peu probable que les concentrations corporelles internes atteignent des niveaux suffisamment élevés pour causer des effets nocifs. Par exemple, une concentration maximale dans l'eau douce de 128 ng/L a été signalée pour le DIDP en aval d'un système de traitement des eaux usées (Sosiak et Hebben, 2005; voir la section « Concentrations environnementales mesurées ») et cette valeur correspond à une valeur de RCC dans les organismes aquatiques de  $1,1 \times 10^{-5}$  mmol/kg (voir le calcul des RCC dans la section « Évaluation des effets sur l'environnement »). Étant donné que cette valeur s'inscrit en dessous des plages de seuils de 2 à 8 mmol/kg et

de 0,2 à 0,8 mmol/kg pour les effets aigus et chroniques, respectivement, des organismes aquatiques exposés à cette concentration dans l'environnement ne devraient pas montrer d'effets nocifs découlant de la narcose de référence. De la même manière, Mackintosh *et al.* (2006) ont signalé une concentration maximale dans les sédiments de 589 ng/g poids sec pour le DIDP dans des sédiments estuariens. La valeur de RCC obtenue pour les organismes sédimentaires exposés à cette concentration est de  $8,0 \times 10^{-4}$  mmol/kg, ce qui indique que des effets nocifs liés à une narcose neutre sont peu susceptibles de se produire.

Plusieurs études signalent la présence du DIDP chez des espèces aquatiques canadiennes. Une concentration moyenne chez les poissons de 57 ng/g ph a été mesurée chez la perche-méné, *Cymatogaster aggregata* (McConnell, 2007), et cette valeur a été convertie en unités de RCC afin de déterminer si les concentrations tissulaires chez les poissons étaient suffisamment élevées pour éventuellement causer des effets nocifs attribuables à la narcose de référence. La valeur de RCC pour cette concentration tissulaire est de  $1,3 \times 10^{-4}$  mmol/kg (0,057 mg/kg / MM; 446,68 g/mol). Cette valeur est inférieure aux plages de 2 à 8 et de 0,2 à 0,8 mmol/kg attribuées à des effets narcotiques aigus et chroniques, respectivement, ce qui indique que la perche-méné dans l'étude n'est pas susceptible de subir des effets narcotiques nocifs dus à la présence de DIDP dans ses tissus. Même si Mackintosh *et al.* (2004) ont signalé une concentration supérieure de 13 804 ng/g pl chez le ditrème rayé, *Embiotoca lateralis*, on ne dispose pas de suffisamment de renseignements tirés du rapport d'étude pour procéder à une conversion en unités de RCC (c.-à-d., que des concentrations tissulaires en poids humides sont requises).

Il convient de noter que l'analyse des RCC ne prend pas en compte le potentiel d'effets nocifs découlant de modes d'action autres que la narcose de référence. Par conséquent, l'analyse ne fournit pas de mesure des effets potentiels découlant de modes d'action comme la prolifération de peroxyosomes et la perturbation de la fonction hormonale normale. La structure et les propriétés chimiques du DIDP et du DUP indiquent que la narcose de référence sera le principal mode d'action pour les deux substances.

Des valeurs estimatives de l'absorption quotidienne totale pour le DIDP chez deux espèces sauvages mammifères piscivores, à savoir le vison et la loutre de rivière, ont été calculées à l'aide de données de surveillance canadiennes afin de comparer les taux d'ingestion quotidienne pour ces deux espèces à la plus faible DMENO de 22 mg/kg p.c. par jour signalée pour le rat (Cho *et al.*, 2008; voir la section « Évaluation des effets sur la santé humaine »). La procédure était fondée sur les méthodes de Sample *et al.* (1996) et prenait en compte les poids corporels moyens du vison et de la loutre (1,08 et 7,98 kg, respectivement), le FBA chez les poissons de 40 (BCFBAF, 2010; voir la section « Potentiel de bioaccumulation ») et une concentration maximale dans les eaux de surface canadiennes de 128 ng/L (Sosiak et Hebben, 2005). Les valeurs d'absorption quotidienne totale étaient de  $9,4 \times 10^{-4}$  et  $7,8 \times 10^{-4}$  mg/kg p.c. par jour pour le vison et la loutre, respectivement, ce qui indique que les taux d'absorption quotidienne du DIDP seraient très faibles et bien inférieurs à

la plus faible DMENO déclarée. Des valeurs ainsi que le faible potentiel de bioaccumulation indiquent qu'il y a peu de chances que des effets se produisent chez les deux espèces sauvages. Aucune donnée sur les concentrations dans les eaux de surface canadiennes n'a été relevée pour le DUP; toutefois, le faible potentiel de bioaccumulation de la substance laisse supposer que les valeurs d'absorption quotidienne totale seraient également faibles.

### 8.3.2 Incertitudes dans l'évaluation du risque écologique

Les données empiriques et modélisées indiquent que le DIDP et le DUP ont un faible potentiel de bioaccumulation et de bioamplification. Toutefois, le DIDP a été mesuré chez une variété d'espèces aquatiques, ce qui confirme que la substance peut être absorbée par des organismes. Étant donné que l'exposition alimentaire constitue la principale voie d'exposition pour ces substances, la présence mesurée dans les organismes signifie qu'un certain degré de transfert trophique est possible. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de clarifier la nature et l'ampleur de l'absorption de même que les rôles relatifs de l'exposition environnementale et du métabolisme dans la détermination du destin final de ces substances dans les organismes.

Bien que le DIDP et le DUP soient considérés comme présentant un faible potentiel de danger en termes de narcose de référence, sur la base de données empiriques et modélisées et d'analyses des RCC, des incertitudes subsistent quant aux autres modes d'action toxique. Des données préliminaires indiquent que le DIDP être capable d'influencer l'activité des substances qui agissent sur le système endocrinien. De plus amples renseignements sur la toxicité chronique, notamment pour les espèces affichant de plus faibles capacités métaboliques que les poissons et donc des concentrations potentiellement plus élevées, seraient utiles pour cerner totalement le potentiel de danger chronique.

Des données de surveillance canadiennes récentes sont insuffisantes pour le DIDP et, en particulier, pour le DUP, étant donné qu'aucune donnée sur les concentrations dans l'environnement canadiennes n'a été relevée pour cette substance. Les deux substances sont considérablement utilisées au Canada, et des renseignements sur les concentrations mesurées dans l'environnement permettraient d'éclairer l'évaluation des risques d'exposition pour les organismes dans l'environnement canadien.

Certaines propriétés physiques et chimiques du DIDP et du DUP sont difficilement mesurables par des méthodes de laboratoire standard, ce qui suscite des incertitudes liées à certaines valeurs de propriétés déclarées dans les ouvrages scientifiques. Des procédures de mesure spéciales sont nécessaires pour tenir compte des très faibles hydrosolubilité et vapeur de pression et des coefficients de partage élevés de ces substances. Pour cette raison, des valeurs relatives aux propriétés chimiques obtenues à l'aide de techniques spécialement élaborées pour des substances hydrophobes, comme la méthode par agitation douce visant à déterminer l'hydrosolubilité, ont reçu davantage de considération dans l'évaluation que les techniques découlant de

procédures qui ne prennent peut-être pas aussi bien en compte le comportement de ces substances.

## 9. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

### 9.1 Exposition

#### 9.1.1 DIDP

##### 9.1.1.1 Compartiments de l'environnement et aliments

Air ambiant, eau potable et sol

Aucune donnée canadienne n'a été recensée pour le DIDP dans l'air ambiant. Ailleurs, le DIDP n'a pas été détecté dans l'air ambiant, mais il a été détecté dans tous les échantillons prélevés à proximité de sites de traitement des eaux usées industrielles et urbaines en Suède au cours des années 2006 à 2007 (Cousins *et al.*, 2007).

Aucune donnée canadienne n'a été retrouvée pour le DIDP dans l'eau potable. Le DIDP a été détecté dans l'eau de mer de surface (fractions dissoutes et en suspension) à Vancouver (Mackintosh *et al.*, 2004, 2006; Blair *et al.*, 2009). La substance a également été décelée en aval et en amont de systèmes de traitement des eaux usées ainsi que dans les effluents de ces derniers en Alberta (Sosiak et Hebben, 2005). En outre, le DIDP a été détecté dans les boues d'un système de traitement des eaux usées en Suède (Cousins *et al.*, 2007; Remberger *et al.*, 2013). Enfin, la substance a été décelée dans l'eau de rivière au Royaume-Uni (Fawell *et al.*, 2001), dans des précipitations et des eaux pluviales d'orage aux Pays-Bas et en Suède (Peters *et al.*, 2008; Björklund *et al.*, 2009), et dans des eaux de voiries en Autriche (Clara *et al.*, 2010).

Aucune donnée canadienne n'a été retrouvée pour le DIDP dans le sol. Des données limitées sont disponibles indiquant la présence de DIDP dans des sédiments à Vancouver (Blair *et al.*, 2009; McConnell, 2007; Mackintosh *et al.*, 2006) et en Suède (Cousins *et al.*, 2007). Un résumé des données de surveillance environnementale concernant le DIDP et le DUP est fourni dans le rapport d'Environnement Canada (2015).

En raison de l'absence de données canadiennes et nord-américaines sur l'air, l'eau potable et le sol, les absorptions quotidiennes à partir de ces sources n'ont pas été estimées.

Air intérieur et poussière

Les phtalates sont des composés semi-volatils qui sont généralement présents dans l'environnement intérieur, probablement en raison de leur omniprésence dans les produits en plastique (Weschler et Nazaroff, 2010; Fromme *et al.*, 2004; Bergh *et al.*,

2011a,b; Rudel *et al.*, 2010; Bornehag *et al.*, 2005). Les phtalates à chaîne longue ont tendance à se répartir dans les dépôts de poussière et sur les surfaces, tandis que les phtalates à chaîne courte et les phtalates à chaîne moyenne à faible masse moléculaire peuvent en fait se répartir dans des proportions plus importantes dans les phases gazeuses et particulaires de l'air intérieur (Weschler et Nazaroff, 2010; Fromme *et al.*, 2004; et Bergh *et al.*, 2011a,b). Aucune donnée n'a été retrouvée pour le DIDP dans l'air intérieur ou ailleurs.

Le DIDP, un phtalate à chaîne longue, a été surveillé principalement dans de la poussière domestique (Kubwabo *et al.*, 2013; Kang *et al.*, 2012; Abb *et al.*, 2009). Aucune donnée de surveillance de sa présence dans les phases gazeuse et particulaire n'a été relevée. Des concentrations de DIDP dans la poussière domestique sont présentées dans le tableau 9-1.

Les fabricants d'automobiles et de pièces utilisent le DIDP comme plastifiant (ECHA 2013; Environnement Canada 2014a). L'exposition indirecte (p. ex., dégazage) est considérée comme une source pertinente pour la population générale, mais aucune donnée sur cette source d'exposition n'a été retrouvée. Cette situation constitue actuellement une incertitude pour l'évaluation.

**Tableau 9-1. Concentrations de DIDP dans la poussière**

Emplacement	Fréquence de détection	Concentration (µg/g)	Référence
Canada	100 % des 126 résidences	Médiane : 110,7 95 <sup>e</sup> centile : 433,9 Plage : 5,3 à 1 428,5	Kubwabo <i>et al.</i> , 2013
Allemagne	100 % des 30 résidences	Médiane : 33,6	Abb <i>et al.</i> , 2009
Chine	Non déclarée	Médiane : 2,9 Plage : 0,16 à 63,3	Kang <i>et al.</i> , 2012

Les résultats de l'étude de Kubwabo *et al.* (2013) sont considérés comme étant représentatifs des niveaux de poussière canadiens et ont été utilisés pour estimer les absorptions quotidiennes de DIDP par la population générale canadienne, découlant de la poussière; les plus fortes estimations de l'exposition étaient pour les nourrissons (de 0 à 6 mois), notamment à 0,562 et 2,20 µg/kg par jour, sur la base de la concentration médiane (111 µg/g) et de la concentration au 95<sup>e</sup> centile (433,9 µg/g), respectivement (voir l'annexe C-1, tableau C-1a).

#### Aliments et boissons

Certains phtalates sont présents dans divers matériaux d'emballage alimentaire en chlorure de polyvinyle (PVC) et des articles de transformation comme les tuyaux, les gants et les pellicules d'emballage alimentaires en PVC, les joints d'étanchéité en PVC pour les pots en verre, et les encres d'imprimerie dans les emballages alimentaires (Fasano *et al.*, 2012), et sont connus pour migrer dans les aliments et les boissons (Alin

et Hakkarainen, 2011; Barros *et al.*, 2011; Bradley *et al.*, 2013; Gartner *et al.*, 2009; Page et Lacroix, 1992; Fierens *et al.*, 2012; Petersen et Jensen, 2010; Xu *et al.*, 2010; Xue *et al.*, 2010).

Au Canada, la présence de DIDP dans les aliments a été surveillée dans le cadre du Plan d'action pour assurer la sécurité des produits alimentaires (PAASPA) de 2013-2014 de l'Agence canadienne d'inspection des aliments (communication personnelle de la Direction des aliments adressée au Bureau de l'évaluation des risques des substances existantes, avril 2014). Le DIDP a été détecté dans 10 % des 677 (limite de détection : 0,1 µg/g) aliments emballés et transformés qui ont été échantillonnés. Les produits affichant la plus grande fréquence de détection du DIDP étaient les huiles et les graisses (44 % des 73 échantillons), et les repas congelés (14 % des 91 échantillons). Les concentrations les plus élevées ont été obtenues dans les huiles et les graisses (concentration moyenne : 55 µg/g, concentration au 95<sup>e</sup> centile : 245 µg/g, détectées dans 32 des 73 échantillons), et les desserts congelés (3,79 µg/g, concentration détectée dans l'un des cinq échantillons).

Aucune donnée n'a été recensée sur les concentrations de DIDP dans le lait maternel au Canada ou ailleurs. Les données de surveillance de l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) indiquent une détection du DIDP dans 5 % des 20 échantillons d'aliments pour nourrissons, et dans 6 % des 32 échantillons de préparations pour nourrissons. Le DIDP n'a été détecté dans aucun des sept échantillons de céréales pour nourrissons.

Des études internationales limitées surveillant la présence du DIDP dans les aliments ont été recensées. Sørensen (2006) n'a pas détecté (limite de détection de 5 µg/kg) de DIDP dans le lait et des produits laitiers, y compris les préparations pour nourrissons (liquides ou en poudre) en Europe. Fankhauser-Noti et Grob (2006) ont signalé du DIDP dans des aliments huileux en pot à une plage de concentrations allant de 55 à 705 mg/kg en Suisse; ces concentrations sont similaires à celles qui ont été déclarées au Canada dans le cadre de l'étude de surveillance de l'ACIA mentionnée ci-dessus.

À l'aide des données de surveillance de l'ACIA, et des données des États-Unis et du Royaume-Uni pour combler les lacunes de données, des estimations probabilistes de l'apport alimentaire contenant du DIDP ont été calculées pour l'ensemble de la population canadienne, et les résultats sont présentés dans l'annexe C-1, au tableau C-1b (la méthode utilisée pour estimer les absorptions probabilistes est présentée à l'annexe C-3).

La plus forte estimation de l'apport alimentaire de DIDP au Canada est pour le groupe d'âge de 1 à 3 ans avec des valeurs d'absorption médiane et au 90<sup>e</sup> centile de 0,128 et 1,327 µg/kg par jour, respectivement (voir l'annexe C-1, tableau C-1b). Des coefficients de variations pour les estimations d'absorption chez les nourrissons ne sont pas suffisamment bas pour permettre de déclarer l'absorption (voir l'annexe C-1, tableau C-1b).

De même, l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA, 2013) a récemment estimé les absorptions de DIDP à partir d'aliments. Les plus fortes absorptions déclarées par l'Agence étaient de 0,97 et 6,3 µg/kg par jour, à titre d'estimations typique et de la pire éventualité, pour les enfants âgés de 12 à 18 mois, respectivement (ECHA, 2013).

L'Agence (ECHA, 2013) a estimé que les absorptions du DIDP pour les nourrissons âgés de 0 à 6 mois et les nourrissons âgés de 6 à 12 mois variaient 1 à 5,4 µg/kg par jour, y compris les estimations typiques et de la pire éventualité.

En raison du peu de données canadiennes sur les aliments pour nourrissons et l'absence de données pour le lait maternel, l'exposition par les aliments n'a pas été quantifiée chez les nourrissons de moins d'un an, ce qui constitue une incertitude dans la présente évaluation. Toutefois, sur la base des apports alimentaires disponibles pour les nourrissons qui ont été déclarés dans le rapport ECHA (2013), des enfants âgés de 1 à 3 ans devraient être associés à la plus forte absorption quotidienne de DIDP découlant d'aliments et de boissons.

### **Produits utilisés par les consommateurs**

Articles manufacturés, articles pour enfants, jouets pour enfants, et textiles

Le DIDP peut également être présent dans des articles manufacturés, des articles pour enfants, des jouets pour enfants, et des textiles (voir le tableau 5-2). Au Canada, l'utilisation du DIDP a été déclarée pour divers articles manufacturés (Environnement Canada, 2014a).

#### Exposition par voie orale

Certaines études ont signalé la présence de DIDP dans des jouets pour enfants (ECHA, 2013, Biedermann-Brem, 2008; Rastogi, 1998; Johnson *et al.*, 2011).

Santé Canada a mené des enquêtes sur les jouets pendant un certain nombre d'années aux fins de détection de plusieurs phtalates, y compris le DIDP, et la substance n'a été détectée dans aucun échantillon d'une enquête quelconque (Santé Canada, 2007, 2009, 2012, 2014). Le DIDP a également été surveillé dans des jouets achetés au Canada, mais fabriqués ailleurs; il n'a pas été détecté dans les échantillons (Stringer *et al.*, 2000).

À l'heure actuelle, le Canada (avec les États-Unis et l'Union européenne) a mis en place un règlement qui limite la quantité de certains phtalates (y compris le DIDP) dans les jouets et les articles de garderie. La base de données RAPEX de l'Union européenne montre également très peu de rapports de jouets mis à l'essai en violation avec les règlements liés au DIDP (RAPEX, 2012), et la Consumer Product Safety Commission (CPSC) des États-Unis a récemment déclaré que moins de 10 % des

expositions au DIDP découleraient du mâchonnement de jouets et d'articles de garderie pour les nourrissons et les enfants e US CPSC (CPSC) (US CPSC, CHAP, 2014).

En raison de l'absence de DIDP dans les jouets et les articles de garderie déclarée dans des études de surveillance canadiennes et internationales, l'exposition devrait être négligeable, et l'absorption par voie orale découlant du mâchonnement de jouets ou d'articles de garderie n'a pas été estimée.

À l'échelle mondiale, le DIDP est connu pour être utilisé dans la production d'articles et de textiles qui peuvent entrer en contact avec la peau. À titre d'exemple de produits contenant du DIDP, citons le cuir artificiel, le rembourrage, et les chaussures de ville et de sport (voir un résumé des principales utilisations du DIDP définies à l'échelle internationale dans le tableau 5-1). Ces utilisations potentielles ont été confirmées au Canada, étant donné que l'utilisation de DIDP a été signalée dans des revêtements de tissus (p. ex. rembourrage, cuir artificiel) et dans des articles manufacturés (Environnement Canada, 2014a).

Deux évaluations menées par l'ECHA et le CHAP comprennent une évaluation de l'exposition par voie cutanée au DIDP dans les articles en plastique (PVC, polyuréthane, polyester, etc.), et les paramètres utilisés dans ces évaluations sont présentés dans le tableau 9-2 (ECHA, 2013; US CPSC, CHAP, 2014).

**Tableau 9-2. Paramètres utilisés par d'autres juridictions dans de récentes évaluations de l'exposition au DIDP à partir d'articles en plastique**

Juridiction/ référence	Population évaluée	Paramètres d'exposition	Description du scénario
ECHA, 2013	Nourrissons de 0 à 18 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Surface de contact typique : moitié (1/2) de la surface de contact des mains</li> <li>- Surface de contact dans la pire éventualité raisonnable : moitié (1/2) de la surface de contact des mains + un tiers (1/3) du corps entier ou moitié (1/2) de la surface des mains + bras supérieurs</li> <li>- Durée d'exposition typique (DE) : 3 h par jour</li> <li>- Durée d'exposition dans la pire éventualité raisonnable : 3 h par jour + 15 min</li> <li>- Taux de migration : 0,024 µg/cm<sup>2</sup>/h/4 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Scénario typique : enfant tenant un article en PVC</li> <li>- Pire éventualité raisonnable : enfant tenant un article en PVC + enfant étant changé<sup>1</sup>/enfant jouant sur un matelas de jeu<sup>a</sup></li> <li>- Flux dermique moyen du DEHP (du plastique à base de PVC dans la peau) chez des rats, utilisé pour évaluer la migration du DINP dans la peau (Deisinger <i>et al.</i>, 1998).</li> </ul>

Juridiction/ référence	Population évaluée	Paramètres d'exposition	Description du scénario
		(% absorption du DINP)	
ECHA, 2013	Adultes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Surface de contact typique : surface de contact des deux mains (face et dos de la main) + tiers (1/3) de la surface des mains</li> <li>- Surface de contact dans la pire éventualité raisonnable : surface de contact des deux jambes</li> <li>- Durée d'exposition typique : 30 min/jour + 2 h/jour</li> <li>- Taux de migration : 0,024 µg/cm<sup>2</sup>/h/4 % (% absorption du DINP)</li> </ul>	<p>Scénario typique : port de gants toute la journée + tenue d'un volant</p> <p>- Pire éventualité raisonnable : port de pantalons en similicuir, 300 min/jour (10 h par jour, 3 semaines par mois)</p>
US CPSC, CHAP, 2014	Nourrissons de 0 à 18 mois	<p><b>Matelas à langer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Surface de contact : 90 cm<sup>2</sup> (fessier et 1/3 des organes génitaux)</li> <li>- Durée d'exposition moyenne : 0,08 h/jour; limite supérieure (95<sup>e</sup> centile) : 0,17 h/jour<sup>b</sup></li> <li>- Taux d'absorption cutanée du DEHP : 0,24 µg/cm<sup>2</sup>/h</li> <li>- Taux d'absorption cutanée du DIDP : 1<sup>c</sup></li> </ul>	Taux de migration du DEHP (Deisinger <i>et al.</i> , 1998)
US CPSC, CHAP, 2014	Nourrissons de 0 à 18 mois	<p><b>Parc de jeu</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Surface de contact : 60 cm<sup>2</sup> (1/3 des mains)</li> <li>- Durée d'exposition moyenne : 4,3 h/jour; limite supérieure (95<sup>e</sup> centile) : 12,6 h/jour<sup>b</sup></li> <li>- Taux d'absorption cutanée du DEHP : 0,24 µg/cm<sup>2</sup>/h</li> <li>- Taux d'absorption cutanée du DIDP : 1<sup>c</sup></li> </ul>	Taux de migration du DEHP (Deisinger <i>et al.</i> , 1998)
US CPSC, CHAP, 2014	Adultes (femmes)	<p><b>Gants</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Surface de contact :</li> </ul>	Taux de migration du

Juridiction/ référence	Population évaluée	Paramètres d'exposition	Description du scénario
		900 cm <sup>2</sup> (mains) - Durée d'exposition : 0,011 h/jour <sup>d</sup> - Taux d'absorption cutanée du DEHP : 0,24 µg/cm <sup>2</sup> /h - Taux d'absorption cutanée du DIDP : 1 <sup>c</sup>	DEHP (Deisinger <i>et al.</i> , 1998)
US CPSC, CHAP, 2014	Adultes (femmes)	<b>Être assis sur un sofa</b> - Surface de contact : 1 600 cm <sup>2</sup> (bras et jambes exposés) - Durée d'exposition : 4 h/jour <sup>e</sup> - Taux d'absorption cutanée du DEHP : 0,24 µg/cm <sup>2</sup> /h - Taux d'absorption cutanée du DIDP : 1 <sup>c</sup>	Taux de migration du DEHP (Deisinger <i>et al.</i> , 1998)

<sup>a</sup> L'Agence européenne des produits chimiques (ECHA, 2013) indique que ces deux scénarios entraîneraient la même ampleur d'exposition; par conséquent, l'exposition pour un enfant jouant avec des jouets en plastique, impliquant la moitié (½) de la surface de contact + la moitié (½) de son corps entier a été modélisée.

<sup>b</sup> Références pour la durée d'exposition (O'Reilly, 1989, cité dans US CPSC, CHAP, 2014; USEPA, 2011).

<sup>c</sup> US CPSC, CHAP (2014), basé sur le jugement scientifique professionnel sans données disponibles.

<sup>d</sup> L'utilisation moyenne de détergent pour vaisselle est de 107 h/an (US CPSC, CHAP, 2014).

<sup>e</sup> Temps passé assis à lire ou à regarder la télévision. La prévalence de meubles couverts de vinyle est inconnue. On présume que cette estimation est une limite supérieure (US CPSC, CHAP 2014).

Aucune étude n'est disponible concernant les taux de migration du DIDP dans une exsudation simulée du produit. Le DEHP a été évalué pour la migration dans l'exsudation simulée depuis divers articles (voir tableau 9-3).

**Tableau 9-3. Migration du DEHP dans l'exsudation simulée depuis divers articles**

Méthode	Type d'article	Migration (µg/cm <sup>2</sup> )	Concentration dans l'article (teneur en %)	Référence
<i>In vitro</i> , statique <sup>a</sup>	Sandales	ND <sup>d</sup> à 1,7	ND à 46	EPA du Danemark, 2010a
<i>In vitro</i> , statique <sup>b</sup>	Boules d'équilibrage, articles	ND à 0,38	ND à 47	EPA du Danemark, 2010b
<i>In vitro</i> , statique <sup>c</sup>	Porte-crayons	0,039	NP <sup>d</sup>	EPA du Danemark, 2007
<i>In vitro</i> , statique <sup>c</sup>	Cartables, sacs à jouets	0,0098 à 0,011	NP	EPA du Danemark, 2007

<sup>a</sup> Durée de 16 heures

<sup>a</sup> Durée de 1 heure

<sup>a</sup> Durée de 4 heures

<sup>d</sup> Abréviations : ND, non détectée; NP, non précisée

Une évaluation prudente de l'exposition par voie cutanée a été menée, à l'aide de taux de migrations du DEHP en tant que substituts. L'utilisation de taux de migration du DEHP pour le DIDP est similaire à l'approche utilisée par l'Agence européenne des produits chimiques, qui a utilisé le flux dermique du DEHP découlant d'articles en plastique en tant que substitut pour l'exposition au DIDP dans divers types d'articles en plastique (voir le tableau 9-2).

Deux scénarios ont été élaborés pour modéliser l'exposition de nourrissons en contact avec divers objets en plastique pour 1 heure/jour avec 25 % de leur surface de contact corporelle (représentatif de plusieurs changements de couche par jour sur une même alèse) et pour 4 h/jour avec 50 % de leur surface de contact corporelle (représentatif de la tenue d'un article en plastique et du changement sur une alèse à langer en plastique plusieurs fois par jour et du jeu sur un matelas en plastique).

Des scénarios représentatifs visant à modéliser l'exposition d'adultes en contact avec divers articles en plastique ont également été évalués; le premier pour 3 heures/jour avec 16 % de leur surface de contact corporelle (analogue à une position assise sur un divan et au port de gants en plastique); le deuxième pour 3 heures/jour avec 50 % de leur surface de contact corporelle (représentatif de divers contacts avec des articles en plastique, y compris le port de gants ou la tenue d'un volant en plastique, la position assise sur un divan ou le port d'article en PVC). Les absorptions estimées sont présentées dans le tableau 9-4.

**Tableau 9-4. Estimation des expositions quotidiennes au DIDP par contact cutané avec des articles en plastique selon deux scénarios pour des nourrissons (de 0 à 18 mois) et des adultes**

Taux de migration ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )	Exposition des nourrissons $\mu\text{g}/\text{kg}$ par jour <sup>a</sup>	Exposition des adultes $\mu\text{g}/\text{kg}$ par jour <sup>a</sup>
0,22 <sup>b</sup>	0,27 (SA <sup>c</sup> =922 cm <sup>2</sup> ; T <sup>d</sup> =1h) 2,16 (SA=1 840 cm <sup>2</sup> ; T=4h)	0,27 <sup>b</sup> (SA=2 912 cm <sup>2</sup> ; T=3h) 0,85 <sup>c</sup> (SA=9 100cm <sup>2</sup> ; T=3h)

<sup>a</sup> Basée sur l'algorithme suivant : exposition quotidienne = (TM x SC x T x AC)/PC

Où :

T = temps de contact (1 et 4 heures pour les nourrissons, et 3 heures pour les adultes)

AC = absorption cutanée de 1 % (voir la section 9.2.1.3 pour une approche à la caractérisation de l'absorption cutanée du DIDP);

PC = poids corporel (7,5 kg pour les nourrissons, et 70 kg pour les adultes). Pour les enfants de 6 à 18 mois, les mêmes paramètres (temps de contact, surface de contact) sont présumés, mais les poids corporels sont supérieurs à 7,5 kg.

<sup>b</sup>EPA du Danemark, 2007; EPA du Danemark, 2010a,b.

<sup>c</sup> SC = surface de contact (922 cm<sup>2</sup> pour les nourrissons, 2 912 cm<sup>2</sup> pour les adultes).

<sup>d</sup> SC = surface de contact (1 840 cm<sup>2</sup> pour les nourrissons, 9 100 cm<sup>2</sup> pour les adultes).

Le taux de migration moyen de 0,22  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  a été calculé sans ajuster la durée de l'expérience (p. ex. on n'a pas établi de moyenne pour le plus fort taux de migration de 1,7  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  sur 16 heures). L'évaluation des données sur le taux de migration montre qu'une majorité de phtalates subissent une lixiviation dans les trois premières heures; par conséquent, la division du taux de migration par 16 heures a entraîné une

sous-estimation de l'exposition. Il est à noter que ce scénario ne tient pas compte de l'appauvrissement des plastifiants, ce qui est un autre principe de prudence. Un facteur d'absorption cutanée de 1 % a été utilisé pour estimer l'exposition systémique (voir la section 9.2.1.3 pour une approche à la caractérisation de l'absorption cutanée du DIDP).

Les absorptions pour les nourrissons (de 0 à 18 mois) ont été estimées à 0,27 et 2,16 µg/kg par jour pour l'extrémité inférieure et la limite supérieure, respectivement. Cependant, les absorptions pour les adultes ont été estimées à 0,27 et 0,85 µg/kg par jour pour l'extrémité inférieure et la limite supérieure, respectivement. Ces absorptions sont comparables aux estimations de l'absorption interne par voie cutanée calculées par l'Agence européenne des produits chimiques (nourrissons de 0 à 18 mois : de 1,0 à 2,2 µg/kg par jour, adultes : de 1 à 2,0 µg/kg par jour) et par le CHAP (nourrissons de 0 à 18 mois : de 0,24 à 0,99 µg/kg par jour, adultes : de 0 à 2,9 µg/kg par jour).

#### Jouets pour adultes

Aucune utilisation canadienne de DIDP dans les jouets pour adultes n'a été déclarée dans le cadre de l'enquête auprès de l'industrie menée en vertu de l'article 71 (Environnement Canada 2014a). Selon les modes d'utilisation mondiaux, il y a un potentiel d'utilisation de DIDP dans les jouets pour adultes.

Le DIDP a été signalé dans 8 des 71 articles (place de détection allant de 14 % à 55 %, VWA, 2009 dans ECHA, 2013). Une autre étude faisant état de la présence de phtalates dans des jouets pour adultes dans l'Union européenne a signalé du DIDP dans deux des sept jouets mis à l'essai (48 % et 49 %, BSMEPH, 2012 dans ECHA, 2013). Récemment, l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA, 2013) a évalué l'exposition au DIDP et au DINP découlant de ces produits et a calculé une absorption combinée de 4,8 à 63 µg/kg par jour pour les estimations typique et de la pire éventualité (à l'aide de taux de migration fusionnés pour le DIDP et le DINP tirés de l'EPA du Danemark, 2006).

#### Biosurveillance

Les données sur le métabolisme du DIDP sont limitées. La fraction d'excrétion urinaire d'une substance est définie comme le rapport molaire de la quantité de métabolites excrétés dans l'urine (24 heures) à la quantité totale du composé d'origine ingérée. En raison de leurs similitudes structurelles, les fractions d'excrétion urinaire ont été utilisées en tant que substituts pour le DIDP (Anderson *et al.*, 2011; Kransler *et al.*, 2012). Les fractions d'excrétion urinaire choisies pour les métabolites sélectionnés sont décrites ci-dessous (tableau 9-5).

**Tableau 9-5. Principales fractions d'excrétion urinaire (FEU) pour des métabolites du DIDP**

Métabolite	Masse moléculaire	FEU <sup>a</sup>	Référence
Phtalate de monoisodécyle (MOiDP)	320	0,114	Anderson <i>et al.</i> , 2011; Kransler <i>et al.</i> , 2012
Phtalate de monohydroxyisodécyle (MHiDP)	322	0,063	Anderson <i>et al.</i> , 2011; Kransler <i>et al.</i> , 2012
Phtalate de monocarboxysononyle (MCiNP)	336	0,099	Anderson <i>et al.</i> , 2011; Kransler <i>et al.</i> , 2012

<sup>a</sup> Les fractions d'excrétion urinaire pour les métabolites de DIDP ne sont pas disponibles. Par conséquent, les fractions d'excrétion urinaire pour les métabolites de DINP (avec des groupes fonctionnels similaires) sont utilisées les métabolites de DIDP.

Le MCiNP, un métabolite secondaire du DIDP, a été mesuré dans l'étude NHANES aux États-Unis (CDC, 2013).

Tous les métabolites de DIDP énumérés dans le tableau 9-5 ont été mesurés par Santé Canada dans deux études de cohorte : une étude sur l'utilisation de plastiques et de produits de soins personnels durant la grossesse (modèle P4, n = 31 femmes, 542 échantillons ponctuels individuels; les femmes ont fourni plusieurs échantillons d'urine au cours de deux visites) et l'Étude mère-enfant sur les composés chimiques de l'environnement – Étude Développement de l'enfant Plus (MIREC-CD Plus, 193 enfants de 2 à 3 ans, 1 échantillon ponctuel individuel). Le MHiDP et le MOiDP ont été détectés dans 38 % et 92 % des échantillons d'urine dans le modèle P4, et 75 % et 80 % des échantillons d'urine dans l'étude MIREC-CD, respectivement (tableau 9-8; communication personnelle de la Direction des sciences de la santé environnementale et de la radioprotection [DSSER] au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes [BERSE], octobre 2013, 2014).

Des concentrations de pointe qui peuvent être attribuées au MCiNP ont été détectées dans chaque échantillon, mais les temps de rétention ne correspondaient pas à la norme d'analyse (communication personnelle de la Direction des sciences de la santé environnementale et de la radioprotection [DSSER] au Bureau de l'évaluation des risques des substances existantes [BERSE], octobre 2014). Par conséquent, le MCiNP n'a pu être quantifié de façon fiable et n'a pas été inclus dans le calcul de l'absorption pour les femmes enceintes. Toutefois, il est important de noter que puisque le DIDP est un mélange, on s'attend à ce que ses métabolites soient des mélanges; par conséquent, une incapacité à quantifier ne signifie pas nécessairement la non-détection du MCiNP dans les échantillons. Des métabolites du DIDP ont également été mesurés ailleurs (Fromme *et al.*, 2013; Frederiksen *et al.*, 2013; Enke *et al.*, 2013; Koch *et al.*, 2013; Koch et Calafat, 2009; Casas *et al.*, 2011; Colacino *et al.*, 2011; Kasper-Sonnenberg *et al.*, 2012; Koch *et al.*, 2011).

Les résultats de l'étude menée par le NHANES (CDC, 2014) et découlant d'ensembles de données du modèle P4 ont été utilisés pour produire des estimations d'absorption pour l'ensemble de la population canadienne. Le tableau 9-6 montre les métabolites qui ont été utilisés pour les calculs de l'absorption. Les résultats sont présentés dans les tableaux 9-7 (NHANES) et 9-8 (P4) ci-dessous (voir l'annexe D pour obtenir de plus amples renseignements sur la méthodologie). Les absorptions ont été corrigées pour la dilution dans l'urine à l'aide de la méthode de correction créatininique, qui est une méthode couramment utilisée pour l'évaluation de biosurveillance des phtalates (Fromme *et al.* 2007; Christensen *et al.* 2014, US CPSC, CHAP, 2014, Frederiksen *et al.*, 2014). Les taux d'excrétion quotidienne de créatinine, pour les participants, ont été estimés à l'aide de l'équation de Mage, et des valeurs d'absorption de biosurveillance sont présentées dans les tableaux 9-7 à 9-9 ci-après (voir l'annexe D pour obtenir de plus amples renseignements sur la méthodologie).

**Tableau 9-6. Métabolites utilisés pour des calculs de l'absorption dans l'enquête NHANES et des analyses P4**

Enquête utilisée pour l'analyse de l'absorption <sup>a</sup>	Métabolite	FEU totale
NHANES	MCiNP	0,099
P4, MIREC-CD Plus	MOiDP, MHiDP, MCiNP <sup>b</sup>	0,177

<sup>a</sup> En cas de non-détection, la moitié de la limite de détection a été incluse dans le calcul de l'absorption.

<sup>b</sup> Le MCiNP a été détecté, mais pas quantifié (voir le texte pour des explications).

**Tableau 9-7. Absorptions quotidiennes relevées par la NHANES de 2009 à 2010 (µg/kg p.c. par jour) chez des mâles (à l'aide de la correction créatininique)**

Groupes d'âge (années)	n	Moyenne géométrique	50 <sup>e</sup> centile	75 <sup>e</sup> centile	95 <sup>e</sup> centile
de 6 à 11 ans	209	1,4	1,4	2,3	4,4
de 12 à 19 ans	225	0,75	0,67	1,1	4 <sup>a</sup>
Plus de 20 ans	949	0,83	0,76	1,5	4,4

<sup>a</sup> Erreur-type relative potentiellement non fiable > 30 %

**Tableau 9-8. Absorptions quotidiennes relevées par la NHANES de 2009 à 2010 (µg/kg p.c. par jour) chez des femelles (à l'aide de la correction créatininique)**

Groupe d'âge (années)	n	Moyenne géométrique	50 <sup>e</sup> centile	75 <sup>e</sup> centile	95 <sup>e</sup> centile
de 6 à 11 ans	204	1,2	1,1	2	4,3
de 12 à 19 ans	189	0,74	0,71	1,3	3,7
Plus de 20 ans	948	0,73	0,65	1,3	4,9

**Tableau 9-9. Absorption quotidienne par les femmes enceintes selon le modèle P4 et par les enfants selon le modèle MIREC-CD plus (résultats préliminaires) ( $\mu\text{g}/\text{kg}$  par jour)**

Groupe d'âge (ans)	Moyenne arithmétique	50 <sup>e</sup> centile	75 <sup>e</sup> centile	95 <sup>e</sup> centile
2-3	0,36	0,13	0,24	0,76
Plus de 19	0,11 <sup>a</sup>	0,05	0,10	0,3

<sup>a</sup> L'écart-type de l'ensemble de données a été établi à +/- 0,38.

Les plus fortes absorptions reflétées par des données de surveillance provenaient de l'étude NHANES aux États-Unis, incluant notamment les enfants (âgés de 6 à 11 ans) affichant des valeurs absorption de 1,4  $\mu\text{g}/\text{kg}(\text{mcs})/\text{jour}$  (valeur médiane) et 4,4  $\mu\text{g}/\text{kg}(\text{mcs})/\text{jour}$  (valeur au 95<sup>e</sup> centile). De même, des adultes (âgés de plus de 20 ans) affichaient des valeurs d'absorption de 0,76 (valeur médiane) et 4,4 (valeur au 95<sup>e</sup> centile), et de 0,65 (valeur médiane) et 4,9 (valeur au 95<sup>e</sup> centile)  $\mu\text{g}/\text{kg}$  p.c. par jour les mâles et femelles, respectivement (tableau 9-7, annexe D). Ces niveaux d'absorption étaient considérés comme étant une représentation prudente de la population canadienne. Les absorptions calculées à l'aide du modèle P4 et de l'étude MIREC-CD Plus pour de jeunes enfants (de 2 à 3 ans) et des femmes enceintes (de plus de 19 ans) étaient inférieures et elles étaient en fait basées sur des données canadiennes.

## 9.1.2 Exposition au DUP

### 9.1.2.1 Milieux de l'environnement et aliments

Air ambiant, eau potable et sol

Aucune étude de surveillance du DUP dans l'air ambiant, l'eau potable ou le sol n'a été relevée au Canada ou ailleurs. Le DUP a été signalé dans des boues et des sédiments dans des pays nordiques (Remberger *et al.*, 2013).

Air intérieur et poussière

Les phtalates sont des composés semi-volatils qui sont généralement présents dans l'environnement intérieur, probablement en raison de leur omniprésence dans les produits en plastique (Weschler et Nazaroff, 2010; Fromme *et al.*, 2004; Bergh *et al.*, 2011a,b; Rudel *et al.*, 2010; Bornehag *et al.*, 2005). Les phtalates à chaîne longue ont tendance à se répartir davantage dans les dépôts de poussière et sur les surfaces, tandis que les phtalates à chaîne courte et les phtalates à chaîne moyenne à faible masse moléculaire peuvent en fait se répartir dans des proportions plus importantes dans les phases gazeuses et particulaires de l'air intérieur (Weschler et Nazaroff, 2010; Fromme *et al.*, 2004; et Bergh *et al.*, 2011a,b). Le DUP est considéré comme un phtalate à chaîne longue. Aucune donnée de surveillance de sa présence dans les phases gazeuse et particulaire n'a été relevée au Canada ou ailleurs. Seule une étude a signalé la présence de DUP dans la poussière domestique (voir le tableau 9-10).

On utilise le DUP comme plastifiant dans la fabrication d'automobiles et de pièces d'automobile (OCDE 2004; HSDB 2010; Environnement Canada 2014a). Pour la population générale, l'exposition indirecte (p. ex., dégazage) est considérée comme une source pertinente, mais aucune donnée sur cette source d'exposition n'a été retrouvée, ce qui constitue actuellement une incertitude dans l'évaluation.

**Tableau 9-10. Concentrations de DUP dans la poussière**

Emplacement	Fréquence de détection	Concentration (µg/g)	Référence
Canada	99 % des 126 résidences	Médiane : 3,9 95 <sup>e</sup> centile : 68,8 Plage : ND à 259,3	Kubwabo <i>et al.</i> , 2013

Les résultats de la Kubwabo *et al.* (2013) ont été utilisés pour estimer l'absorption quotidienne de la population générale canadienne au DUP dans la poussière. Les plus fortes estimations d'exposition (enfants âgés de 0 à 6 mois) sont de 0,0198 et 0,349 µg/kg par jour, sur la base d'une concentration médiane (3,9 µg/g) et d'une concentration au 95<sup>e</sup> centile (68,8 µg/g), respectivement (voir l'annexe C-2, tableau C-2a).

#### Aliments et boissons

Aucune donnée canadienne n'a été relevée sur le DUP dans les aliments. Le DUP est utilisé dans les emballages alimentaires au Canada (courriel envoyé par la Direction des aliments de Santé Canada au Bureau de gestion du risque de Santé Canada en septembre 2014; source non citée). Aux États-Unis, la substance est inscrite sur la liste des additifs indirects utilisés dans les substances en contact avec des produits alimentaires (FDA, 2014). La nourriture peut être une voie d'exposition potentielle pour le DUP et, d'après ses propriétés physiques et chimiques et sa masse moléculaire similaire à celles du DIDP et compte tenu du fait que le DUP est également utilisé dans les emballages apte au contact alimentaire, son exposition devrait être similaire à celle du DIDP. Toutefois, en raison de l'absence de données découlant de cette source, l'exposition n'a pas été quantifiée et constitue une incertitude dans la présente évaluation.

#### Produits destinés aux consommateurs

Le DUP peut également être utilisé comme plastifiant dans les revêtements de textiles et d'autres articles manufacturés (OCDE, 2004). Étant donné les volumes importants de production de cette substance (voir la section 4) et son mode d'utilisation mondial, une exposition potentielle de la population générale au DUP découlant de son utilisation comme plastifiant dans les articles manufacturés (p. ex., PVC, polyuréthane, polyester) a été caractérisée.

Une estimation prudente de l'exposition a été calculée afin d'estimer l'exposition au DUP par contact cutané avec les différents articles manufacturés (voir le tableau 9-11). Deux scénarios ont été élaborés pour modéliser l'exposition de nourrissons en contact avec divers objets en plastique pour 1 heure par jour avec 25 % de leur surface de contact corporelle (représentatif de plusieurs changements de couche par jour pour une alèse) et pour 4 heures par jour avec 50 % de leur surface de contact corporelle (représentatif de la tenue d'un article en plastique et du changement sur une alèse en plastique plusieurs fois par jour et du jeu sur un matelas en plastique).

Deux scénarios visant à modéliser l'exposition d'adultes en contact avec divers articles en plastique ont également été évalués; le premier pour 3 heures par jour avec 16 % de leur surface de contact corporelle (représentatif d'une position assise sur un divan et au port de gants en plastique); le deuxième pour 3 heures par jour avec 50 % de leur surface de contact corporelle (représentatif de différents contacts quotidiens avec des articles en plastique, dont le port de gants en plastique ou la tenue d'un volant en plastique, la position assise sur un divan ou le port de vêtements en plastique). Les absorptions estimées sont présentées dans le tableau 9-11.

Des études de la migration ont montré que divers phtalates peuvent migrer à partir d'articles (sandales, articles pour enfants, jouets, etc.) dans la salive et la sueur (EPA du Danemark, 2010a,b; RIVM, 1998; Babich *et al.*, 2004). Aucun taux de migration du DUP n'est signalé dans la documentation. Par conséquent, le DEHP, qui a été évalué pour la migration dans la l'exsudation simulée depuis divers articles, a été utilisé comme source de données de substitution (tableau 9-3 ci-dessus, dans l'évaluation de l'exposition au DIDP). Un facteur d'absorption cutanée de 10 % a été utilisé pour estimer la dose interne (voir la section 9.2.1.3).

**Tableau 9-11. Estimations de l'exposition cutanée au DUP pour des nourrissons (de 0 à 18 mois) et des adultes (de plus de 20 ans)**

Taux de migration ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )	Absorption par des nourrissons (de 0 à 18 mois) $\mu\text{g}/\text{kg}$ par jour <sup>a</sup>	Absorption par des adultes âgés de plus de 20 ans $\mu\text{g}/\text{kg}$ par jour <sup>a</sup>
0,22 <sup>b</sup>	2,7 (SA <sup>b</sup> =922 cm <sup>2</sup> ; T <sup>c</sup> =1h)	2,7 (SA=2 912 cm <sup>2</sup> ; T=3h)
	21,6 (SA=1 840 cm <sup>2</sup> ; T=4h)	8,5 (SA=9 100 cm <sup>2</sup> ; T=3h)

<sup>a</sup> Basée sur l'algorithme suivant : exposition quotidienne = (TM x SC x T x AC)/PC

Où :

AC = absorption cutanée de 10 % (voir la section 9.2.1.3, pour l'approche à la caractérisation de l'absorption cutanée de DUP).

PC = poids corporel (7,5 kg pour les nourrissons, et 70 kg pour les adultes); pour les nourrissons de 6 à 18 mois, les mêmes paramètres (temps de contact, surface de contact) sont présumés, mais les poids corporels sont supérieurs à 7,5 kg.

<sup>b</sup>EPA du Danemark, 2007; EPA du Danemark, 2010a,b.

<sup>b</sup> SC = surface de contact

<sup>c</sup>T = temps de contact (1 et 4 heures pour les nourrissons, et 3 heures pour les adultes)

Les estimations prudentes de l'exposition cutanée découlant du contact avec des articles en plastic, selon le scénario, étaient de 2,7 et 21,6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  par jour pour les

nourrissons. Pour les adultes, des estimations prudentes de l'exposition cutanée, selon le scénario, étaient de 2,7 et 8,5 µg/kg par jour.

Enfin, l'utilisation du DUP a été signalée dans des adhésifs et des revêtements (Environnement Canada, 2014a), mais une utilisation personnalisée (p. ex. application d'un revêtement sur une surface dure) est également possible. Étant donné que les phtalates sont métabolisés rapidement, ne sont pas bioaccumulables dans le corps, et sont connus pour avoir une faible toxicité aiguë, l'exposition cutanée aiguë découlant de l'usage occasionnel de ces types de produits ne devrait pas contribuer de façon significative à l'exposition de l'ensemble de la population du Canada. Par conséquent, des estimations n'ont pas été générées et l'accent sera mis sur les évaluations de l'exposition chronique et subchronique (voir la section « Caractérisation des risques » pour obtenir de plus amples renseignements).

## 9.2 Effets sur la santé

### 9.2.1 Toxicocinétique

Parmi les phtalates dans ce sous-groupe, les données toxicocinétiques sur l'exposition par voie orale, par inhalation et par voie cutanée sont disponibles pour le DIDP. Étant donné qu'aucun renseignement n'est disponible pour le DUP, le DnOP a été défini comme l'analogue le plus approprié (voir la section 2.3.2; Santé Canada, 2015a). Des données sur l'exposition par voie orale sont disponibles pour le DnOP.

#### 9.2.1.1 Voie orale

Dans une étude par gavage, on a signalé une diminution de l'absorption de DIDP chez des rats avec l'augmentation de l'exposition à ce phtalate, ce qui laisse supposer que les voies métaboliques peuvent être saturées à de fortes doses. Les taux d'absorption déclarés étaient de 56 % et 46 % chez les rats exposés à une seule dose de 0,1 et 11,2 mg/kg p.c., respectivement, sur une période de 72 heures. Le taux d'absorption était de 17 % à la dose la plus élevée de 1 000 mg/kg p.c. au cours de la même période. Presque toute la dose administrée (99 %) a été excrétée par l'urine et les matières fécales, avec 1 % de la dose demeurant dans les tissus. Le plus haut niveau de radioactivité absorbée a été relevé dans le tractus gastro-intestinal, le foie et les reins (General Motors Research Laboratories 1983; US CPSC, 2010a). Le taux d'absorption du DnOP signalé chez les rats était de 31 % sur 48 heures, lorsque les animaux ont été exposés deux fois, par gavage, à 0,2 mL à 24 heures d'intervalle (Albro et Moore, 1974). Voir le tableau 9-12 ci-dessous.

**Tableau 9-12. Résumé des taux d'absorption orale pour le DIDP et le DnOP**

Substance	Espèce	Dose	Base	Taux d'absorption (% de la dose)	Référence

<b>DIDP</b>	Rats	0,1 mg/kg 11,2 mg/kg 1 000 mg/kg	Urine + bile	55,6 % sur 72 h 45,9 % sur 72 h 17,3 % sur 72 h	General Motors Research Laboratories (1983)
<b>DnOP</b>	Rats	Deux fois 0,2 mL (85 % radioactif; à 24 h d'intervalle)	Urine	31 % sur 48 h	Albro and Moore (1974)

Il a été démontré que les voies métaboliques oxydatives sont prédominantes dans le métabolisme du DnOP chez le rat (Albro et Moore, 1974; Silva *et al.*, 2005; Calafat *et al.*, 2006). Silva *et al.* (2005) ont observé de fortes concentrations urinaires de phtalate de mono-(3-carboxypropyle) (MCP) et de phtalate de monocarboxyisononyl (MCHpP), ce qui laisse entendre que l'oméga-oxydation ( $\omega$ -oxydation) suivie par des béta-oxydations ( $\beta$ -oxydation) est la principale voie métabolique pour le métabolisme du DnOP chez les rats. La concentration de MCP a été estimée comme étant plus de 560 fois supérieure à la concentration du monoester MnOP dans des échantillons d'urine de 24 heures de rats exposés (Silva *et al.* 2005; Calafat *et al.*, 2006). La présence de plusieurs concentrations de pointe de métabolites de phtalate de monohydroxyle-*n*-octyle (MHOP) et de phtalate de monooxo-*n*-octyle (MOOP) ont indiqué des voies actives  $\omega$ -1 à  $\omega$ -*n* (Silva *et al.*, 2005).

Dans une étude où des rats ont été exposés par voie orale à une dose unique de DIDP<sup>14</sup> (300 mg/kg p.c.), on a constaté que DIDP est d'abord métabolisé en MIDP, puis en métabolites oxydatifs qui sont excrétés dans l'urine. Le DIDP avait une clairance rapide, et la demi-vie de tous les métabolites était estimée à environ 14 heures. Le métabolite principal dans les urines était le MCI<sub>1</sub>NP, tandis que MIDP n'était présent qu'en quantités mineures. Les auteurs de cette étude ont défini le MCI<sub>1</sub>NP, le MHI<sub>1</sub>DP et le MOI<sub>1</sub>DP comme des biomarqueurs adéquats pour les études de biosurveillance (Kato *et al.*, 2007). Chez les humains, il a également été démontré que le métabolisme du DIDP entraîne la formation de métabolites oxydatifs. Similairement à ce qui a été observé chez les rats, le monoester du DIDP (MIDP) n'a pas été décelé, tandis que le MCI<sub>1</sub>NP, le MHI<sub>1</sub>DP et le MOI<sub>1</sub>DP ont été détectés (Silva *et al.*, 2007).

Consulter le tableau 9-13 pour obtenir un résumé des diesters phtaliques à chaîne longue et de leurs métabolites trouvés dans l'urine après l'administration par voie orale chez des rats et des humains.

**Tableau 9-13. Résumé des métabolites de DIDP et du DnOP trouvés dans l'urine après l'administration par voie orale chez des rats et des humains *in vivo***

Phtalate	Abb.	Métabolite trouvé dans l'urine après l'administration par voie orale	Abb.	Référence (espèces)
Phtalate de diisodécyle	<b>DIDP</b>	Phtalate de monoisodécyle	MIDP	Calafat <i>et al.</i> , 2006 (rats) Non détecté dans les

Phtalate	Abb.	Métabolite trouvé dans l'urine après l'administration par voie orale	Abb.	Référence (espèces)
<b>26761-40-0</b> appelé aussi : <b>68515-49-1</b>				échantillons humains (Silva <i>et al.</i> , 2007)
		Phtalate de monocarboxyisodécyle	CO <sub>2</sub> -MIDP (MCIDP)	Koch <i>et al.</i> , 2012 (humain) <sup>a</sup> Kato <i>et al.</i> , 2007 (rat)
		Phtalate de monocarboxyisodécyle	OH-MIDP (MHIDP)	Silva <i>et al.</i> , 2007 (humain) Koch <i>et al.</i> , 2012 (humain) <sup>a</sup> Kato <i>et al.</i> , 2007 (rat)
		Phtalate de monohydroxyisononyle	OH-MINP (MHINP)	Kato <i>et al.</i> , 2007 (rat)
		Phtalate de monooxyisodécyle	Oxo-MIDP (MOIDP)	Silva <i>et al.</i> , 2007 (humain) Koch <i>et al.</i> , 2012 (humain) <sup>a</sup> Kato <i>et al.</i> , 2007 (rat)
		Phtalate de monocarboxyisononyle	MCiNP	Silva <i>et al.</i> , 2007 (humain) Kato <i>et al.</i> , 2007 (rat)
		Phtalate de mono- <i>n</i> -octyle	MnOP	Calafat <i>et al.</i> , 2006 (rats)
		Phtalates de monoisononyle	MINP	Calafat <i>et al.</i> , 2006 (rats)
		Phtalate de mono-(3-carboxypropyle)	MCPP	Calafat <i>et al.</i> , 2006 (rats)
		Acide phtalique	AP	General Motors Research Laboratories, 1983 (rat)
<b>Phtalate de di-<i>n</i>-octyle</b> <b>117-84-0</b>	<b>DnOP</b>	Phtalate de mono- <i>n</i> -octyle	MnOP	Albro et Moore, 1974 (rat) Calafat <i>et al.</i> , 2006 (rats) Silva <i>et al.</i> , 2005 (rat)
		Phtalate de mono-(3-carboxypropyle)	MCPP	Calafat <i>et al.</i> , 2006 (rats) Silva <i>et al.</i> , 2005 (rat)
		Phtalate de monohydroxy- <i>n</i> -octyle	MHOP	Silva <i>et al.</i> , 2005 (rat)
		Phtalate de mono-oxo- <i>n</i> -octyle	MOOP	Silva <i>et al.</i> , 2005 (rat)
		Phtalate de mono-(7-carboxy- <i>n</i> -heptyle)	MCHpP	Silva <i>et al.</i> , 2005 (rat)
		Phtalate de mono-(5-carboxy- <i>n</i> -pentyle)	MCPepP	Silva <i>et al.</i> , 2005 (rat)
		Phtalate de monocarboxyméthyle	MCMP	Silva <i>et al.</i> , 2005 (rat)
		Acide phtalique	AP	Albro et Moore, 1974

Phtalate	Abb.	Métabolite trouvé dans l'urine après l'administration par voie orale	Abb.	Référence (espèces)
				(rat) Silva <i>et al.</i> , 2005 (rat)
		Autres acides/esters/ alcools	-	Albro et Moore, 1974 (rat)

<sup>a</sup> Les mesures des métabolites chez les humains découlent d'une étude épidémiologique mesurant les métabolites de phtalates dans l'urine, mais pas après une administration spécifique. Cependant, cette étude montre que ces métabolites sont également détectés chez les humains.

### 9.2.1.2 Par inhalation

Il existe peu de données sur l'absorption des phtalates à chaîne longue par inhalation. La seule étude expérimentale trouvée était un rapport non publié sur le DIDP de General Motors Research Laboratories (1981) utilisant des rats. Des rats mâles ont été exposés (à la tête uniquement) à un aérosol à base de DIDP radiomarké au carbone 14 (DAMM : 0,98  $\mu\text{m}$ ) dans l'atmosphère (100 mg/m<sup>3</sup>) pendant six heures. L'absorption du DIDP a été estimée à au moins 54 %, sur la base de la somme de la radioactivité récupérée sur une période de 72 heures dans l'urine (45,3 %) et de la carcasse et dans les tissus (9,4 %) des rats exposés (General Motors Research Laboratories, 1981). D'autres rapports non publiés n'ont fourni que des données qualitatives indiquant qu'une certaine partie de l'absorption par les poumons se produit en fait chez les rats (Warf Institute 1976; Pegg 1979).

La répartition du DIDP après l'inhalation a également été étudiée par General Motors Research Laboratories (1981) immédiatement après l'arrêt de l'exposition et 72 heures plus tard (n = 3). La plus forte concentration de la radioactivité a été mesurée immédiatement après l'exposition dans les poumons (équivalente à 0,663  $\mu\text{mol}$ ), suivi de l'exposition dans le tractus gastro-intestinal (0,095), le foie (0,015), et les reins (0,006). Les autres tissus (cerveau, thymus, rate, cœur, testicules, graisse) contenaient des quantités bien moins importantes. La radioactivité a baissé après 72 h de 3,6 fois dans les poumons, de 8,5 fois dans le tractus gastro-intestinal, de 10 fois dans les reins, et de 2,5 fois dans le thymus, et elle était inférieure aux limites de détection dans le cerveau, la rate et les testicules. En revanche, la radioactivité n'a pas diminué dans la graisse (même valeur à deux points temporels) (General Motors Research Laboratories, 1981).

### 9.2.1.3 Voie cutanée

Il a été indiqué par Elsis *et al.* (1989) que l'absorption cutanée du DIDP est très faible et que, de façon générale, les phtalates avec des longueurs de chaîne alkyle de plus de quatre atomes de carbone présentent de plus faibles taux d'absorption par la peau que les phtalates avec des longueurs de chaîne plus courte de C<sub>2</sub> et C<sub>4</sub>. Il a été suggéré que l'ampleur de l'absorption cutanée des diesters phtaliques peut dépendre de plusieurs facteurs concurrents comme la lipophilie, la taille moléculaire et le

métabolisme. Dans cette étude, plusieurs diesters phtaliques [radiomarqués au carbone-14], y compris le DIDP, ont été appliqués de façon topique à la partie dorsale (5-8 mg/cm<sup>2</sup>; peau non lavée après l'exposition, site d'application recouvert d'un plafond perforé). Une grande partie de la dose est demeurée au site d'application (c.-à-d. restée dans la peau) 7 jours après l'application pour tous les phtalates. Pour le DIDP, environ 75 % et 6 % de la dose est demeurée dans la zone cutanée d'application et le plafond, respectivement (Elsisi *et al.*, 1989).

Parmi les phtalates examinés, le DIDP était le plus lentement excrété dans l'urine et les matières fécales. Seulement 0,04 et 0,5 % de la dose administrée a été excrétée après 24 h et 7 jours, respectivement. Pour la plupart des diesters, la répartition dans les tissus après 7 jours était généralement faible. Pour le DIDP, le classement aux fins de répartition dans les tissus était comme suit : (0,33 %) > graisse (0,14 %) > peau (0,10 %), et moins de 0,5 % de la substance a été récupérée au total dans d'autres tissus prélevés (y compris le cerveau, les poumons, le foie, la rate, l'intestin grêle, les reins, les testicules, moelle épinière, et sang) (Elsisi *et al.*, 1989). Le taux d'absorption par voie cutanée pour le DIDP chez le rat est estimé à environ 1 % sur une période de sept jours, sur la base du pourcentage de la dose initiale récupérée dans l'urine, les matières fécales et les tissus. Même si aucune donnée *in vivo* n'est disponible pour le DIDP, il a été démontré dans des expériences *in vitro* menées sur l'épiderme de rats et d'humains que la peau humaine est moins perméable que la peau de rat aux diesters phtaliques (Scott *et al.*, 1987; Barber *et al.*, 1992; Mint et Hotchkiss, 1993). Sur cette base, on considère qu'il est approprié de supposer que l'absorption cutanée du DIDP chez les humains ne devrait pas dépasser 1 %. Étant donné que le DIDP est le plus court des phtalates à chaîne longue examinés dans le présent document et qu'il a une masse moléculaire plus faible que le DUP, il serait raisonnable d'également supposer une absorption cutanée de 1 % pour le DUP. Toutefois, compte tenu du manque de données spécifiques sur la substance, l'absorption cutanée est, de façon prudente, estimée à 10 % chez les humains. L'attribution d'une valeur de 10 % comme valeur par défaut pour l'absorption par voie cutanée du DUP chez les humains est fondée sur l'étude de Janjua *et al.* (2007, 2008), qui a montré une absorption cutanée maximale du DEP, un phtalate à chaîne courte qui devrait être plus disponible par voie cutanée que le DUP chez les humains (voir les rapports sur l'état des connaissances scientifiques sur les esters phtaliques à chaîne courte et à chaîne moyenne; Environnement Canada et Santé Canada, 2015c, d). Cette valeur par défaut de 10 % est également appuyée par un taux d'absorption cutanée de 10 % pour d'autres phtalates à chaîne plus courte comme le DIBP, le DBP, le DMP, et le DEP, et par d'autres organismes internationaux (voir le document sur le MCP et le SCP). Enfin, l'attribution d'une valeur par défaut de 10 % pour le DUP est davantage appuyée par la Commission européenne, qui recommande l'utilisation de cette valeur (CE, 2004) comme valeur d'absorption cutanée par défaut, lorsque la masse moléculaire de la substance est de 500 g/mol ou plus et que le log K<sub>oe</sub> est supérieur à 4 (le DUP a une masse moléculaire de 475 g/mol et un Log K<sub>oe</sub> de 8,7).

À des doses non associées à la saturation métabolique, l'excrétion fécale est généralement moins importante que l'excrétion urinaire pour les phtalates. Toutefois,

pour le DIDP, l'excrétion fécale est la principale voie d'élimination. Elsisi *et al.* (1989) ont signalé une relation entre la longueur de la chaîne latérale et l'excrétion fécale; notamment lorsque 24 heures après l'exposition cutanée aux diesters phtaliques [chaînes alkyles d'un (C<sub>1</sub>) à dix (C<sub>10</sub>) de carbone], la fraction de l'excrétion fécale a augmenté en fonction de la longueur de la chaîne latérale. Les auteurs ont indiqué que l'excrétion fécale était inférieure à 16 % de l'excrétion totale de diesters phtaliques avec une longueur de chaîne de six (C<sub>6</sub>) atomes de carbone ou moins, tandis que l'excrétion fécale était de 100 % pour le DIDP. Comme il a été mentionné, cela correspond bien à la masse moléculaire de ce phtalate qui favorise une plus grande que l'excrétion biliaire.

## 9.2.2 DIDP

### 9.2.2.1 Effets sur la reproduction et le développement chez les mâles

Dans cette section, les trois premiers segments sont axés sur les effets sur la reproduction et le développement de mâles à trois différents stades du cycle de vie [exposition durant la gestation (JG0-21), prépubère-pubère (JPN1-55), et adulte (JPN55+)], en mettant particulièrement l'accent sur les mâles. Des effets nocifs observés à la suite de l'exposition durant la gestation sont classés et présentés de la façon suivante : 1) changements dans les niveaux d'hormones (sériques ou testiculaires); 2) effets de féminisation; 3) malformations de l'appareil reproducteur et/ou effets sur la fertilité; et 4) autres effets sur le développement<sup>3</sup>. Des descriptions d'effets à chaque stade du cycle de vie sont structurées de sorte que les effets se produisant aux plus faibles doses sont résumés en premier. Les effets potentiels du DIDP sur la reproduction et le développement de femelles sont présentés ci-après de la même manière, en tenant compte du stade du cycle de vie et de la sensibilité des espèces. Les derniers segments mettent l'accent sur des études du système endocrinien et des effets sur la reproduction et le développement observés chez les humains.

#### 9.2.2.1.1 Premiers stades du développement : Exposition *in utero*

Une recherche documentaire a recensé sept études sur le développement pour le DUP. Cinq de ces études ont examiné les effets du DIDP lors d'une administration pendant la gestation chez des rates gravides durant la fenêtre de programmation de masculinisation fœtale (du 15<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de gestation [JG]). Une étude limitée chez la souris n'impliquant qu'une seule exposition à de fortes doses de DIDP a également été relevée (Hardin *et al.*, 1987). Les résumés des études sont décrits dans le tableau 9-14 ci-dessous.

Dans deux études animales sur plusieurs générations déclarées par Hushka *et al.* (2001, études A et B), le DIDP a été associé à une toxicité au sein de la génération des

---

<sup>3</sup> L'évaluation de tous les renseignements toxicologiques actuellement disponibles ne se limitait pas aux paramètres du syndrome de phtalate du rat chez les mâles uniquement, mais comprenait également un examen de tous les effets potentiels de l'exposition aux phtalates chez les deux sexes à tous les stades du cycle de vie.

parents (F0) et des deux générations de descendants (F1 et F2) dans le cadre d'une réponse liée à la dose.

Dans la première étude (étude A), des rats Sprague Dawley ont reçu 0, 0,2, 0,4, ou 0,8 % de DIDP dans leur régime alimentaire pendant dix semaines avant et pendant l'accouplement. Les femelles ont continué de recevoir du DIDP tout au long de la gestation et de la lactation. Le traitement de la génération P2 était tel qu'il est décrit pour la génération P1. Les niveaux de dose estimés pour les mâles de génération F0 et F1 étaient environ de 0, 131 à 152, 262 à 297 et 524 à 611 mg/kg p.c. par jour (Centre commun de recherche de la Commission européenne, 2003). Des effets sur le développement ont été observés chez des rats mâles F1 et F2. Il y a eu une diminution importante de la survie des petits à la naissance et au premier jour postnatal (JPN) dans le groupe de traitement à 0,8 % pour la génération F1 et aux premier et quatrième jours postnatals dans tous les groupes de traitement pour la génération F2. Une baisse du taux de survie a aussi été observée dans la lactation au 7<sup>e</sup> jour et au sevrage à 0,8 % au sein de la génération F2. Les poids corporels des progénitures ont diminué dans le groupe de dose à 0,8 % au sein des deux générations. Au 35 JPN, les poids corporels des progénitures étaient similaires aux valeurs témoins. Les poids du cerveau et du foie étaient supérieurs aux valeurs témoins dans le groupe traité à 0,8 %, mais on n'a relevé aucune différence dans les organes sexuels. L'élargissement lié à la dose des hépatocytes présentant une éosinophilie cytoplasmique a été observé dans le foie des progénitures des deux sexes d'animaux traités à 0,4 % et à 0,8 %. Aucune constatation microscopique n'a été relevée dans les reins ou d'autres organes. Aucun signe clinique de toxicité ni aucune observation macroscopique post mortem n'a été observée chez les descendants.

Dans la deuxième étude portant sur deux générations (étude B), des rats ont été traités de façon similaire dans l'étude A, mais avec de plus faibles doses; c'est-à-dire que le DIDP a été administré par gavage à des doses de 0, 0,02, 0,06, 0,2 ou 0,4 %, équivalant à environ 0, 13-15, 39-44, 127-150 et 254-295 pour la génération F0 et à 0, 13-15, 38-44, 134-150, 256-284 mg/kg p.c. par jour pour des animaux parents de génération F1, respectivement (Centre commun de recherche de la Commission européenne, 2003). Certains paramètres liés au syndrome de phtalate du rat [p. ex. paramètres de féminisation modifiés, comme la distance anogénitale (AGD), la rétention mamelonnaire (RM), l'hypospadias (HYP), et des changements pathologiques testiculaires) n'ont pas été évalués dans des études précédentes, mais ont été inclus dans cette étude. Chez les rats F1 et F2, il n'y a eu aucun effet sur le gain de poids corporel, la distance anogénitale, la rétention mamelonnaire ou la séparation du prépuce. Chez les rats F2, il y a eu une diminution significative de la survie aux premier et quatrième jours postnatals à 0,2 % et à 0,4 % de DIDP. Aucune différence dans les taux de survie n'a été observée pour la génération F1. L'âge de la séparation du prépuce (SP) a augmenté de 1,2 jour chez les rats F2 traités à de fortes doses, mais pas n'a pas été jugé néfaste par les auteurs. Il n'y a pas eu de lésions histologiques ou de modifications de poids dans les organes reproducteurs des deux sexes chez les deux générations.

Deux expériences par satellite ont été incluses dans l'étude A afin d'établir une différence entre les effets potentiels sur les poids corporels de progénitures découlant de l'exposition *in utero* et ceux découlant de l'exposition postnatale. Dans la première expérience (protocole de promotion croisée), dix portées issues de la génération F1 (0,8 %) ont été remplacées par un nombre égal de portées témoins. La deuxième expérience a utilisé un protocole alimentaire de remplacement afin de déterminer si les effets suivant l'exposition *in utero* étaient réversibles et, dans l'affirmative, à quel rythme. Les résultats montrent que des rats témoins remplacés par des mères nourries à 0,8 % de DIDP montraient un poids corporel bien moins important au 14<sup>e</sup> et 21<sup>e</sup> JPN, ce qui pourrait être attribué à l'exposition au DIDP par la lactation ou à une faible appétibilité. Les rats exposés à du DIDP *in utero*, mais allaités par une mère témoin n'ont pas montré de changements dans le poids corporel. Dans une étude alimentaire par remplacement, des rats exposés à du DIDP *in utero* et pendant l'allaitement ont regagné du poids corporel après avoir reçu des régimes témoins après le sevrage (Hushka *et al.*, 2001).

### Études sur le développement

Dans une étude dans laquelle des rates gravides ont été exposées par gavage à 0, 40, 200, et 1 000 mg de DIDP/kg p.c. par jour du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de gestation, le DIDP n'a pas influé sur l'incidence de malformations, même s'il y avait certaines preuves de variations fœtales accrues. Les principales variations observées étaient l'urétérohydrose, la dilatation du bassin du rein, et une augmentation de la taille des côtes cervicales rudimentaires et de la 14<sup>e</sup> côte accessoire à 1 000 mg/kg p.c. par jour par portée (statistiquement significatif). Les types de variations squelettiques à 200 mg/kg p.c. par jour n'ont pas été déclarés et ne sont pas considérés comme étant liés au traitement. On a observé une toxicité maternelle à une dose de 1 000 mg/kg p.c. par jour, y compris une hausse du poids du foie et une hémorragie vaginale. La DMENO pour le développement dans le cadre de l'étude était de 1 000 mg/kg p.c. par jour d'après l'augmentation des variations squelettiques (Hellwig *et al.*, 1997).

Dans l'étude de Waterman *et al.* (1999), on a administré par gavage à des rates gravides des doses de 0, 100, 500 ou 1 000 mg/kg p.c. par jour de DIDP du jour de gestation 6 à 15. Il n'y a eu aucune incidence de malformations à une dose quelconque, même s'il y avait des preuves de variations fœtales accrues. Les principales variations observées étaient une augmentation liée à la dose de la taille des côtes lombaires rudimentaires et des côtes cervicales surnuméraires aux doses de 500 et 1 000 mg/kg p.c. par jour. Aucune toxicité maternelle n'a été observée.

Une étude plus récente présentant le potentiel de DIDP et d'autres phtalates de perturber la production de testostérone fœtale (*ex vivo*) chez des rates SD gravides a montré que ce phtalate ne perturbait pas la production de testostérone testiculaire au cours de la gestation à des doses atteignant 1 500 mg/kg p.c. par jour (Furr *et al.*, 2014). Cependant, contrairement à d'autres études, la viabilité fœtale ne semblait pas être touchée, même si une description limitée a été fournie.

**Tableau 9-14. Effets de l'exposition pendant la gestation au DIDP chez les progénitures mâles (mg/kg p.c. par jour)**

Souche et espèces; dose (mg/kg p.c. par jour); Voie; durée (référence)	Niveaux de testostérone <sup>a</sup> (TT, TS)	Paramètres de féminisation <sup>b</sup>	Malformations de l'appareil reproducteur ou fertilité <sup>c</sup>	Autres paramètres de développement <sup>d</sup>	Effets maternels
Rats, souche CrI:CDBR; 0 %, 0,2 %, 0,4 %, 0,8 %; estimation de l'absorption pour des femelles de génération F0 au cours de la gestation : 0, 131-149, 262-287, 524-551; régime alimentaire; 10 semaines avant l'accouplement jusqu'au 21 <sup>e</sup> jour postnatal (JPN) (Hushka <i>et al.</i> , 2001; étude A)	NM	NM	NM (CRY) NM (HYP) AE (PT) NM (FER)	524-511 (P.C.) AE (POR) NM (EMB) 524-551 (VF) NM (ESV)	DMEO = 131-149 (↑ poids du foie)
Rats, souche CrI:CDBR; 0 %, 0,2 %, 0,4 %, 0,8 %; estimation de l'absorption pour des femelles de génération F1 au cours de la gestation : 0, 135-152, 262-297, 574-611; régime alimentaire; 10 semaines avant l'accouplement jusqu'au 21 <sup>e</sup> jour postnatal (JPN) (Hushka <i>et al.</i> , 2001; étude A)	NM	NM	NM (CRY) NM (HYP) AE (PT) NM (FER)	574-611 (P.C.) NM (POR) NM (EMB) 135-152 <sup>ARDE</sup> et au-dessus (VF) NM (ESV)	DMEO = 135-152 (↑ poids du foie, poids des reins)
Rats, souche CrI:CDBR; 0 %, 0,02 %, 0,06 %, 0,2 %, 0,4 %; estimation de l'absorption chez des femelles de génération F0 : 0, 13-15, 39-43, 127-147, 254-295; régime alimentaire; 10 semaines avant	NM	AE	NM (CRY) NM (HYP) AE (PT) NM (FER)	AE (P.C.) AE (POR) NM (EMB) NM (ESV)	DMEO = 254-295 (↑ poids du foie)

Souche et espèces; dose (mg/kg p.c. par jour); Voie; durée (référence)	Niveaux de testostérone <sup>a</sup> (TT, TS)	Paramètres de féminisation <sup>b</sup>	Malformations de l'appareil reproducteur ou fertilité <sup>c</sup>	Autres paramètres de développement <sup>d</sup>	Effets maternels
l'accouplement jusqu'au 21 <sup>e</sup> jour postnatal (JPN) (Hushka <i>et al.</i> , 2001, étude B)					
Rats, souche CrI:CDBR; 0 %, 0,02 %, 0,06 %, 0,2 %, 0,4 %; estimation de l'absorption chez des femelles de génération F1 : 0, 13-15, 38-44, 134-150, 256-284; régime alimentaire; 10 semaines avant l'accouplement jusqu'au 21 <sup>e</sup> jour postnatal (JPN) (Hushka <i>et al.</i> , 2001, étude B)	NM	AE (DAG) AE (RM) 256-284 <sup>†</sup> (SP)	NM (CRY) NM (HYP) AE (PT) NM (FER)	AE (P.C.) AE (POR) NM (EMB) <b>134-150 (VF)</b> NM (ESV)	DMEO = 134-150 (↑ poids du foie et des reins)
Rats, souche CrI:CDBR; 0 %, 0,25 %, 0,5 %, 0,75 %, 1 %; estimation chez des mâles : 0, 32-264, 262-521, 414-776, 542-1014; estimation chez des femelles : 0, 165- 479, 314-897, 500-1334, 631- 1571; régime alimentaire; 10 semaines avant l'accouplement jusqu'au 21 <sup>e</sup> jour postnatal (JPN) [Exxon Biomedical Sciences, 1997 (cité dans EC, 2003); Huska <i>et al.</i> , 2001]	RM	RM	NM (CRY) NM (HYP) AE (PT) ND (FER)	262-521 (P.C.) AE (POR) NM (EMB) ND (VF) NM (ESV)	DMEO = 414-776 (poids corporel, consomma- tion alimentaire)
Rats SD; 0, 100, 500, 1 000; gavage; jours de gestation : 6 à 15 (Waterman <i>et al.</i> , 1999)	NM	NM	NM	AE (P.C.) NM (POR) AE (EMB) AE (VF) 5) 500 (ESV)	DMEO = 1 000 (poids corporel, consomma- tion alimentaire)
Rats Wistar exogames; 0, 40,	NM	NM	NM	AE (P.C.) NM (POR)	DMEO = 1 000

Souche et espèces; dose (mg/kg p.c. par jour); Voie; durée (référence)	Niveaux de testostérone <sup>a</sup> (TT, TS)	Paramètres de féminisation <sup>b</sup>	Malformations de l'appareil reproducteur ou fertilité <sup>c</sup>	Autres paramètres de développement <sup>d</sup>	Effets maternels
200, 1 000; gavage; jours de gestation : 6 à 15 (Hellwig <i>et al.</i> , 1997)				AE (VF) AE (EMB) 200 (ESV)	(↑ poids du foie et hémorragie vaginale)
Rats Harlan SD; 0, 500, 750, 1 000, 1 500; jours de gestation; 14 à 18 (Furr <i>et al.</i> , 2014)	AE (TT) NM (TS)	NM	NM	NM (P.C.) NM (POR) AE (VF) NM (EMB) NM (ESV)	AE
Souris CD-1; 0, 9 650; gavage; jours de gestation : 6 à 14 (Hardin <i>et al.</i> , 1987)	NM	NM	NM	AE (P.C.) NM (POR) NM (EMB) AE (VF) AE (ESV)	AE

<sup>a</sup> Taux de testostérone mesurés (peuvent inclure la quantité/production) à un nombre de jours variable après la naissance. TT = testostérone testiculaire TS = testostérone sérique.

<sup>b</sup> Les paramètres de féminisation peuvent inclure la distance anogénitale (DAG), la rétention mamelonnaire (RM) et la séparation du prépuce (SP).

<sup>c</sup> Les malformations peuvent inclure la cryptorchidie (CRY), l'hypospadias (HYP), la pathologie testiculaire (PT), et des effets sur la reproduction tels que la fertilité (FER) chez les progénitures (nombre de spermatozoïdes, motilité) à l'âge adulte après une exposition *in utero*. MTT = migration testiculaire transabdominale.

<sup>d</sup> D'autres effets sur le développement comprennent des diminutions dans le poids corporel total du fœtus au premier jour postnatal (JPN), des diminutions de poids des organes reproducteurs (POR), la viabilité embryonnaire/fœtale, la taille moyenne de la portée (TMP), ou l'incidence de malformations externes, squelettiques ou viscérales (ESV).  
NM = non mesuré.

NE = aucun effet observé à la plage de doses testées. Lorsque l'acronyme « NE » est présenté seul dans les quatre premières colonnes, cela signifie que tous les paramètres dans la description de la note de bas de page ont été mesurés et qu'aucun effet statistiquement significatif n'a été observé dans les paramètres à la plage de doses administrées.

ND = Les résultats n'ont pas été déclarés (mais la mesure a été indiquée dans les méthodes et les documents).  
ARDE = aucune relation dose-effet. † Selon les auteurs, la séparation du prépuce a été légèrement retardée dans le groupe de dose à 0,4 % (1,2 jour). Même si cette différence était statistiquement significative, elle a été jugée non néfaste en raison de sa si faible ampleur.

Dans l'ensemble, d'après les résultats des deux études portant sur deux générations de rats, la DSENO et la plus faible DMENO liées à la toxicité pour la reproduction et le développement étaient de 0,06 % et 0,2 %, respectivement (environ 38 à 44 mg/kg p.c. par jour et 134 à 150 mg/kg p.c. par jour, d'après des calculs de Hushka *et al.*, 2001), sur la base de l'importante diminution du taux de survie des progénitures. Le même niveau d'effet découlant de cette étude a été établi par d'autres organismes internationaux au cours des dernières années (Centre commun de recherche de la Commission européenne, 2003; EFSA, 2005; SCCP, 2007; NICNAS, 2008a; ECHA, 2013). Une toxicité parentale a été observée dans des études sur la toxicité pour la reproduction et le développement, mais elle était limitée principalement aux changements dans le poids des organes, avec la plus faible DMEO pour la toxicité maternelle à 131-149 mg/kg p.c. par jour, d'après l'augmentation du poids du foie. La plus faible DMEO globale découlant de ces études a été relevée dans des mâles adultes parents, chez qui il y a eu des hausses des poids du foie et des reins à

103 mg/kg p.c. par jour (étude A, P<sub>0</sub>) et des baisses du poids corporel et de la consommation alimentaire à de plus fortes doses (Hushka *et al.*, 2001).

En résumé, même s'il y a eu certains effets statistiquement significatifs sur certains points de repère pour le développement, ces différences étaient petites, n'étaient pas concordantes à tous les niveaux, et s'inscrivaient dans la plage de variabilité biologique normale. Les résultats de ces études ainsi que des rapports antérieurs selon lesquels le DIDP est inactif dans les tests de dépistage pour la modulation endocrinienne (Harris *et al.*, 1997 et Zacharewski *et al.*, 1998; Furr *et al.*, 2014) n'ont fourni aucune preuve d'incidence du traitement au DIDP sur la reproduction et le développement de mâles chez des animaux de laboratoire.

#### 9.2.2.1.2 Exposition aux stades prépubère et pubère du cycle de vie

L'antiandrogénicité du DIDP a été examinée dans une épreuve d'Hershberger. Des rats prépubères castrés ont été traités avec des doses de 20, 100 ou 500 mg/kg p.c. par jour, combinées à 0,4 mg/kg p.c. par jour de testostérone (Lee et Koo, 2007) pendant 10 jours. Les poids de la vésicule séminale et de la prostate ventrale ont diminué de façon importante chez les animaux traités avec du DIDP à une dose de 500 mg/kg p.c. par jour comparativement aux témoins positifs à la testostérone. Une augmentation importante du poids du foie a également été observée chez les animaux de ce groupe. Des différences importantes dans les concentrations d'hormones lutéinisantes et des taux de testostérone sérique ont également été observées à des doses moyennes et faibles, respectivement.

Dans le cadre d'une étude comparative limitée utilisant une dose unique de 500 mg/kg p.c. par jour, le DIDP n'a eu aucun effet significatif sur le nombre de spermatozoïdes après une exposition de quatre semaines de jeunes rats (par gavage; Kwack *et al.*, 2009). Toutefois, le DIDP a réduit la motilité des spermatozoïdes, la vitesse en ligne droite, la vitesse curviligne, le caractère linéaire, et la linéarité des mouvements des spermatozoïdes épидидymaires. Le poids du foie a augmenté de façon significative à cette dose, mais le poids des testicules est demeuré le même (légère diminution du poids des testicules, mais pas de signification statistique). À partir de paramètres hématologiques et de chimie clinique, seuls le nombre de plaquettes et le niveau de phosphatase alcaline sérique ont fortement augmenté.

Dans une autre étude où des rats ont été nourris avec du DIDP pendant 21 jours continus, aucun effet n'a été observé sur les testicules jusqu'aux doses de 2 200 mg/kg p.c. par jour (Lington *et al.*, 1993). Les résumés des études sont décrits dans le tableau 9-15 ci-dessous.

#### **Tableau 9-15. Effets de l'exposition au DIDP chez des mâles prépubères et pubères (mg/kg p.c. par jour)**

<b>Souche et espèces; dose (mg/kg p.c. par jour); Voie; durée (référence)</b>	<b>Stade du cycle de vie au début de l'étude (âge)</b>	<b>Concentrations d'hormones<sup>a</sup> (TT, TS, HL)</b>	<b>Fertilité<sup>b</sup></b>	<b>Pathologie de l'appareil reproducteur<sup>c</sup></b>	<b>Autres effets<sup>d</sup></b>
Rats SD; 0, 500; gavage; 28 jours <sup>e</sup> (Kwack <i>et al.</i> , 2009)	Prépubère (35 <sup>e</sup> JPN)	NM	500 <sup>f</sup> (motilité)	NM	AE (P.C.) AE (POR) 500* (TSY- ↑ poids relatif du foie)
Rats SD <sup>g</sup> ; 0, 20, 100, 500; gavage; 10 jours (Lee et Koo, 2007) (CAS non défini)	Pubère (42 <sup>e</sup> JPN)	NM (TT) 20* (↓ TS) 100 (↑ HL)	NM	NM	AE (P.C.) 500 (POR) 500 (TSY – ↑ poids relatifs du poids)
Rats F344; 0 %, 0,3 %, 0,6 %, 1,2 %, 2,5 %; estimation : 0, 600, 1 200, 2 200; régime alimentaire; 21 jours (Lington <i>et al.</i> , 1993) (CAS non défini)	Non précisée « jeune »	NM	NM	AE	AE (P.C.) AE (POR) 2 200 (TSY- ↓ consom- mation alimentaire)

<sup>a</sup> Les concentrations d'hormones peuvent inclure la quantité/production de testostérone testiculaire (TT), de testostérone sérique ou d'hormone lutéinisante (HL).

<sup>b</sup> Les paramètres de fertilité comprennent le nombre de spermatozoïdes, la motilité, la morphologie, la viabilité, les stades de la spermatogenèse, et 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.

<sup>d</sup> D'autres effets comprennent une diminution du poids corporel (p.c.) total, une diminution du poids des organes reproducteurs (POR), et une toxicité systémique (TSY).

NM = non mesuré.

NE = aucun effet observé à la plage de doses testées. Lorsque l'acronyme « NE » est présenté seul dans les quatre premières colonnes, cela signifie que tous les paramètres dans la description de la note de bas de page ont été mesurés et qu'aucun effet statistiquement significatif n'a été observé dans les paramètres à la plage de doses administrées.

<sup>e</sup> La durée de l'étude n'a pas permis de mesurer la spermatogenèse complète; par conséquent, l'incidence réelle sur le sperme ne peut être évaluée.

<sup>f</sup> Seule dose testée dans l'étude.

<sup>g</sup> Des rats Sprague-Dawley castrés dans l'étude effectuée par Lee et Koo (2007) ont été traités avec 0,4 mg/kg p.c. par jour de propionate de testostérone.

Dans l'ensemble, la seule DMEO pour la toxicité pour la reproduction recensée pour ce stade du cycle de vie était de 500 mg/kg p.c. par jour, sur la base d'une diminution importante du poids des vésicules séminales et de la prostate ventrale (aucune DSENO; Lee et Koo, 2007). Toutefois, il est difficile d'évaluer quels seraient les effets nocifs découlant de changements dans le poids des organes sexuels accessoires ainsi que de la variation des hormones, étant donné que ces effets sont le plus souvent dus au métabolisme du foie. En outre, le DIDP a fortement augmenté le poids du foie à cette dose. Aucune étude n'a été recensée sur d'autres espèces par une voie d'exposition quelconque à ce stade du cycle de vie.

### 9.2.2.1.3 Exposition par voie orale au stade d'adulte mature chez des mâles

Des renseignements sur les effets du DIDP sur le mâle adulte (JPN55+) étaient disponibles à partir des études portant sur deux générations menées par Hushka *et al.* (2001), tel qu'il est décrit dans la section 9.2.2.1. Dans la première étude (étude A), les poids corporels des mâles dans les groupes exposés à la dose de 0,8 % étaient significativement inférieurs aux valeurs témoins au cours de la période avant l'accouplement. Les poids relatifs des testicules, de l'épididyme et de la vésicule séminale ont augmenté de façon significative par rapport au poids des témoins chez les mâles P1 traités; toutefois, il n'y a eu aucun changement pathologique dans les organes sexuels. Il y a eu une petite, mais importante baisse des spermatozoïdes normaux dans tous les groupes traités. Il n'y a eu aucun effet sur l'accouplement, la fertilité ou les indices de gestation (durée moyenne de la gestation et taille moyenne des portées).

Les résultats de la deuxième étude (étude B) étaient semblables à celles de la première étude. Au sein de la génération P1, il n'y a pas eu d'effets liés au traitement sur la survie des parents, d'effets cliniques et de différences dans les poids corporels ou la consommation alimentaire. Il n'y avait aucune différence dans les divers indices de reproduction, les indices des naissances vivantes, ou le rapport de masculinité mâle/femelle. Il n'y avait aucune différence importante dans les indices de fertilité, la taille des portées ou le rapport de masculinité.

Deux autres études à doses répétées au cours desquelles des animaux ont été traités avec du DIDP ont montré des effets limités sur les testicules des rats mâles, avec seulement une hausse du poids des testicules observée à une forte dose (BIBRA, 1986; Cho *et al.*, 2011). Les effets communs du DIDP étaient principalement une baisse du poids corporel et de la toxicité pour le foie et les reins (voir le tableau 9-16 et la section 9.2.2.1 pour obtenir de plus amples renseignements).

**Tableau 9-16. Effets de l'exposition au DIDP chez des mâles adultes (mg/kg p.c. par jour)**

Souche et espèces; dose (mg/kg p.c. par jour); Voie; durée (référence)	Âge au début de l'administration de la dose	Concentrations d'hormones <sup>a</sup> (TT, TS, HL)	Fertilité <sup>b</sup>	Pathologie de l'appareil reproducteur <sup>c</sup>	Autres effets <sup>d</sup>
Rats, souche Crl:CDBR; 0 %, 0,2 %, 0,4 %, 0,8 %; estimation chez des mâles adultes de génération F0 : 0, 103-198, 211-405, 427-787; régime alimentaire; 10 semaines avant l'accouplement jusqu'au 21 <sup>e</sup> jour postnatal (JPN). (Hushka <i>et al.</i> ,	Non précisé	NM	AE	AE	427-787 (P.C.) 211-405 (POR) 103-198 (TSY – ↑ poids des reins)

Souche et espèces; dose (mg/kg p.c. par jour); Voie; durée (référence)	Âge au début de l'administration de la dose	Concentrations d'hormones <sup>a</sup> (TT, TS, HL)	Fertilité <sup>b</sup>	Pathologie de l'appareil reproducteur <sup>c</sup>	Autres effets <sup>d</sup>
2001A)					
Rats, souche CrI:CDBR; 0 %, 0,02 %, 0,06 %, 0,2 %, 0,4 %; estimation chez des mâles adultes de génération F0 : 0, 12-23, 33-68, 114-- 225, 233-453; régime alimentaire; 10 semaines avant l'accouplement jusqu'au 21 <sup>e</sup> jour postnatal (JPN) (Hushka <i>et al.</i> , 2001B)	Non précisé	NM	AE	AE	AE (P.C.) NM (POR) 233-453 (TSY- ↑ poids du foie et des reins)
Rats, souche CrI:CDBR; 0 %, 0,25 %, 0,5 %, 0,75 %, 1 %; estimation chez des mâles : 0, 32-264, 262-521, 414-776, 542-1014; régime alimentaire; 10 semaines avant l'accouplement jusqu'au 21 <sup>e</sup> jour postnatal (JPN) (Exxon Biomedical Sciences, 1997; Huska <i>et al.</i> , 2001)	Non précisé	NM	AE	NM	AE (P.C.) RM (POR) 414-776 (TSY- ↓ poids corporel, consomma- tion alimentaire)
Rats F344; 0, 0,3, 1,2, 2,5 %; estimation : 0, 300, 1 000, 2 000; régime alimentaire; 21 jours (BIBRA, 1986)	Non précisé	ND	ND	AE (seulement testée à la plus forte dose)	AE (P.C.) 2 000 (POR – ↓ poids absolu, ↑ poids relatif des testicules) 300 <sup>f</sup> (TSY – ↑ poids du foie et des reins)
Rats F344; 0 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,3 %, 1 %; estimation : 0, 25, 57, 116, 353, 1 287; régime alimentaire; 28 jours	42 <sup>e</sup> JPN	ND	ND	AE (seulement testée à la plus forte dose)	AE (P.C.) ND (POR) 116 (TSY – ↑ poids relatif du foie)

Souche et espèces; dose (mg/kg p.c. par jour); Voie; durée (référence)	Âge au début de l'administration de la dose	Concentrations d'hormones <sup>a</sup> (TT, TS, HL)	Fertilité <sup>b</sup>	Pathologie de l'appareil reproducteur <sup>c</sup>	Autres effets <sup>d</sup>
(Lake <i>et al.</i> , 1991)					
Souris CB6F1-Tg rasH2; 0 %, 0,1 %, 0,33 %, 1 %; estimation : 0, 130, 429, 1 300 (basé sur le rapport de Santé Canada, 1994); régime alimentaire; 26 semaines (Cho <i>et al.</i> , 2011)	49 <sup>e</sup> JPN	NM	NM	ND	1 300 (P.C.) 1 300 (POR – ↑ poids relatif des testicules) 130 (TSY – modifications histologiques dans le foie)
Souris de type sauvage CB6F1-Tg rasH2; 0 %, 1%; estimation : 0, 1 300; régime alimentaire; 26 semaines (Cho <i>et al.</i> , 2011)	49 <sup>e</sup> JPN	NM	NM	ND	1 300 (P.C.) 1 300 (POR – ↑ poids relatif des testicules) 1 300 (TYS – modifications histologiques dans le foie)

<sup>a</sup> Les concentrations d'hormones peuvent inclure la quantité ou la production testiculaire de testostérone (T), de sérum de testostérone (S) ou de l'hormone lutéinisante (HL).

<sup>b</sup> Les paramètres de fertilité comprennent le nombre de spermatozoïdes, la motilité, la morphologie, la viabilité, les stades de la spermatogenèse, et le succès de reproduction après l'accouplement.

<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.

<sup>d</sup> D'autres effets comprennent une diminution du poids corporel (p.c.) total, une diminution du poids des organes reproducteurs (POR), et une toxicité systémique (TSY).

<sup>e</sup> Aucune analyse statistique n'a été signalée par O'Connor *et al.*, 2002 pour le paramètre de la pathologie de l'appareil reproducteur. L'étude a relevé qu'à la dose de 1 000 mg/kg dose, 6 échantillons sur 15 ont montré une dégénérescence testiculaire bilatérale et un nombre accru des cellules germinales détachées dans les tubules épидидymaires. Aucune pathologie des testicules ou de l'épididyme n'a été observée aux doses égales ou inférieures à 500.

<sup>f</sup> La plus faible dose testée.

NM = non mesuré.

NE = aucun effet observé à la plage de doses testées. Lorsque l'acronyme « NE » est présenté seul dans les quatre premières colonnes, cela signifie que tous les paramètres dans la description de la note de bas de page ont été mesurés et qu'aucun effet statistiquement significatif n'a été observé dans les paramètres à la plage de doses administrées.

ND = Les résultats n'ont pas été déclarés (mais la mesure a été indiquée dans les méthodes et les documents).

Ces études ont démontré une faible toxicité pour les organes reproducteurs d'adultes. Les effets étaient principalement une diminution du poids corporel et une augmentation du poids du foie et des reins avec des changements histologiques correspondants. Aucun signe manifeste de toxicité pour la reproduction ou d'effet sur les paramètres de fertilité n'a été observé jusqu'à la plus forte dose testée. La DSENO pour les effets sur la fertilité, la reproduction et le développement était de 542 à 1 014 mg/kg p.c. par jour,

d'après l'absence d'effets observée dans l'étude sur une génération (Huska *et al.*, 2001).

### 9.2.2.2 Exposition par voie orale chez des femelles

Huit études par voie orale sur les effets du DIDP sur la reproduction et le développement chez des femelles ont été recensées. Ces études comprennent deux études portant sur deux générations.

L'analyse a permis de relever quatre études qui ont examiné les effets du DIDP sur la reproduction et le développement chez les deux sexes. Dans deux des études, le DIDP n'a pas induit de toxicité pour la reproduction chez les mâles et les femelles. Dans les deux autres études (études portant sur deux générations chez le rat, Hushka *et al.*, 2001), des différences liées au sexe ont été observées (petites différences dans le délai de la perméabilité vaginale) sans cohérence précise.

Dans l'ensemble, les données indiquent que le DIDP est une substance toxique pour la reproduction et le développement à des doses similaires, tel qu'il a été décrit précédemment dans la section 9.2.2.1.1 (doses estimées de 103 mg/kg p.c. par jour et au-delà; Hushka *et al.*, 2001). Le DIDP a causé une létalité postnatale, des modifications de la croissance et une légère tératogénicité chez des progénitures femelles ainsi que des changements dans les poids relatifs des organes reproducteurs et une hémorragie vaginale chez des femelles parentes. La toxicité pour le développement s'est produite à des doses plus faibles ou semblables à des doses toxiques pour la mère. Des différences liées au sexe ont été observées dans des études examinées, mais aucune tendance uniforme n'a été relevée.

### 9.2.2.3 Études sur le système endocrinien

Des études *in vitro* ont été menées afin d'évaluer les effets potentiels du DIDP sur la stéroïdogénèse dans des systèmes mammifères. Bon nombre de ces essais sur la stéroïdogénèse sont liés à la toxicité pour les hormones de la reproduction, tandis qu'autres sont axés sur les effets des glucocorticoïdes. En outre, on compte un certain nombre d'essais sur des effets divers.

Dans l'étude de Hannas *et al.* (2012), le DIDP a été administré par gavage à des doses 0, 100, 300, 600 ou 900 mg/kg p.c. par jour à des rates gravides du 14<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation afin d'examiner ses effets et de définir sa puissance, par rapport à d'autres phtalates, sur plusieurs biomarqueurs génomiques de la toxicité pour la reproduction et le développement de mâles. Des mesures ont été effectuées afin d'évaluer les effets d'un traitement au DIDP sur les niveaux d'expression génétique dans les testicules de foetus (p. ex. Cyp11b1, Scarb1, Star, Cyp11a1, Cyp17a1, Insl3 et Hsd3b). Le DIDP a fortement réduit l'expression d'un seul gène, soit le Wnt7a, à la plus dose testée. En plus des expressions génétiques susmentionnées, le DIDP n'a pas eu d'effets sur les gènes liés au récepteur activé de la prolifération des peroxyosomes (PPAR) dans les testicules de foetus. En outre, le DIDP n'a eu aucun effet sur la

production de testostérone testiculaire (T) fœtale *ex vivo*. À la lumière de ces résultats, le DIDP ne semble pas avoir d'activité anti-androgénique.

Dans des études *in vitro*, le DIDP a contribué aux rejets de progestérone dans des cellules de granulosa, n'était pas œstrogénique et a donné des résultats contradictoires pour l'anti-œstrogénicité (Mlynarcikova *et al.* 2007; Akahori *et al.*, 2008; Takeuchi *et al.*, 2005; Ghisari et Bonefeld-Jorgensen, 2009). Le DIDP n'a pas eu d'effets sur les récepteurs androgènes (RA), mais affichait une faible activité du récepteur aryl-hydrocarbène (AhR) (Kruger *et al.*, 2008; Takeuchi *et al.*, 2005).

Le DIDP peut avoir une incidence sur la voie d'approvisionnement en sulfate menant à une hausse de la disponibilité des hormones libres et à une baisse de la capacité de détoxification par sulfoconjugaison (Harris *et al.*, 2007; Turan *et al.*, 2005). En outre, le DIDP a augmenté l'absorption d'iode dans la lignée cellulaire de la thyroïde et a eu des effets comparables à ceux des hormones dans les cellules hypophysaires (Wenzel *et al.*, 2005; Breous *et al.*, 2005; Ghisari Bonefeld-Jorgensen, 2009).

#### **9.2.2.4 Toxicité pour la reproduction et le développement : preuves chez les humains**

Les renseignements disponibles sur les effets potentiels des phtalates chez les humains ont été évalués. La littérature publiée a été passée en revue et des études sur les humains ayant un accent sur l'épidémiologie ont été déterminées aux fins d'examen plus approfondi. L'évaluation a couvert des études transversales, des cas témoins et des cohortes et visaient 14 composés parents du phtalate et leurs métabolites. Étant donné le grand nombre d'études disponibles sur les humains et les diverses répercussions déterminées pour ce groupe de substances, la qualité de toutes les études recueillies a été notée au moyen d'un instrument d'évaluation uniforme<sup>4</sup> (Downs et Black 1988). Cela a permis un outil d'évaluation fiable et objectif qui illustre bien les dimensions de la qualité des études selon différents modèles d'étude. Des associations exposition-réponse statistiquement importantes ont été évaluées pour chaque répercussion sur la santé. Une conclusion quant au niveau de preuve d'association d'un phtalate et de chaque résultat de santé a été fondée sur la fiabilité et l'uniformité de la relation ainsi que sur la qualité de l'étude épidémiologique, tel que déterminé par les notes de Downs et Black. En fonction de la note globale obtenue de l'approche d'évaluation, le niveau de preuve d'association a été désigné suffisant, limité, inadéquat, ou ne suggérant aucune association. Les études qui ont été classées dans le quartile inférieur (quartile 1) selon des évaluations n'ont pas été incluses dans le présent rapport. Cette évaluation n'a pas tenu compte de la plausibilité biologique de la relation, ce qui signifie qu'aucune inférence causale n'a été établie. On peut obtenir sur demande plus de détails auprès de Santé Canada (2015b).

---

<sup>4</sup> Une description plus détaillée du système de notation de Downs et Black se trouve dans l'annexe E.

Des données épidémiologiques humaines limitées étaient disponibles, mesurant le DIDP ou ses métabolites avec les répercussions sanitaires sur la reproduction et le développement. Les études disponibles n'ont montré aucune association pour le métabolite urinaire maternel du phtalate de monocarboxyisononyl avec les mesures à la naissance (poids à la naissance, taille à la naissance et circonférence de la tête) (Philippat *et al.* 2012) ou avec le risque de naissance prématurée (Meeker *et al.* 2009).

Des études plus récentes ont constaté des associations entre les métabolites du DIDP et divers effets sur la reproduction et le développement, mais celles-ci n'ont pas été évaluées à l'aide de la méthode de Downs et Black. Des études plus récentes ont signalé des associations entre le MCNP et la testostérone (Meeker et Ferguson, 2014) et aucune association importante entre les niveaux plus élevés de MCNP et l'expression du IGF2/H19 dans le placenta (LaRocca *et al.* 2014).

### **9.2.2.5 Autres effets systémiques du DIDP<sup>5</sup>**

#### **9.2.2.5.1 Points à examiner**

Il est bien établi que les phtalates peuvent induire la prolifération des peroxysomes dans le foie ainsi que l'augmentation du poids du foie chez les rats et les souris. Dans certains cas, le cancer du foie a également été observé après l'administration par voie orale de fortes doses de phtalates à plus long terme. Il est bien établi que le récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR- $\alpha$ ) joue un rôle dans les effets sur le foie découlant de la prolifération des peroxysomes (Corton et Lapinskas 2005). Toutefois, la pertinence des effets hépatotoxiques des phtalates observée chez les rongeurs est difficile à établir en raison des différences propres aux espèces dans la réponse à la prolifération des peroxysomes (les rongeurs étant bien plus sensibles que les humains à l'induction de la prolifération des peroxysomes médiée par les PPAR- $\alpha$ ) (Bureau Européen des Substances Chimiques 2008, NICNAS 2010, US CPSC 2010b). Plusieurs études récentes ont indiqué que les mécanismes de toxicité hépatique des proliférateurs de peroxysomes n'ont pas été entièrement élucidés et que plusieurs voies peuvent exister, dont certaines pourraient dépendre des PPAR- $\alpha$  (Ito *et al.* 2007, Yang *et al.* 2007, Eveillard *et al.* 2009, Ren *et al.* 2010, CIRC 2012). Sur cette base, on ne peut exclure les effets sur le foie en tant qu'effets potentiellement pertinents pour les humains, et ces effets devraient être inclus dans la caractérisation des effets des phtalates sur la santé (voir le rapport de Santé Canada 2015c pour obtenir des renseignements plus détaillés sur le mode d'action de la cancérogénicité hépatique chez les rongeurs avec des proliférateurs de peroxysomes).

---

<sup>5</sup> Cette section présente des études qui examinent les effets autres que les effets sur la reproduction.

#### 9.2.2.5.2 Études à doses répétées

Dans des études à doses répétées relevées dans la documentation pour le DIDP, les principaux effets observés après une exposition par voie orale étaient une augmentation du poids du foie en corrélation avec des changements histologiques; ces effets sont considérés comme étant liés à la prolifération des peroxyosomes. En outre, des changements dans le poids des reins ont été déclarés dans quelques études. Aucun effet n'a été signalé dans une étude de l'exposition par inhalation et aucune étude de l'exposition par voie cutanée n'a été recensée. Les études disponibles sont résumées ci-après. Les DSENO et les DMENO tirées de ces études sont présentées au tableau 9-17. Dans une étude de l'exposition par inhalation dans laquelle des rats ont été exposés à 505 mg/m<sup>3</sup> de vapeur de DIDP pendant six heures par jour, cinq jours par semaine pendant deux semaines, aucun signe de toxicité systémique n'a été observé (General Motors Research Laboratories, 1981).

Dans une étude par gavage de 10 jours sur des rats mâles castrés, une hausse du poids du foie était le seul effet relevé chez des animaux traités avec 0,4 mg/kg p.c. par jour de propionate de testostérone et 500 mg/kg p.c. par jour de DIDP, soit la plus forte dose testée (Lee et Koo 2007, tel qu'il est décrit dans la section 9.2.2.1.2). Dans une étude de 21 jours dans laquelle des rats ont été nourris avec 0, 0,3, 1,2 ou 2,5 % de DIDP (0, 300, 1 000 ou 2 000 mg/kg p.c. par jour), une hausse du poids du foie et des reins a été observée chez tous les rats mâles exposés. Une hausse des poids absolu et relatif du foie ainsi que du poids relatif des reins a également été observée chez les femelles à 1,2 % et de 2,5 %. Une microscopie électronique du foie a révélé une augmentation du nombre et de la taille des peroxyosomes hépatiques chez les deux sexes à 2,5 %. L'histopathologie a révélé une diminution de la basophilie à hépatocytes à 1,2 % et 2,5 % et une augmentation de l'éosinophilie à 2,5 %. Des baisses non liées à la dose des triglycérides sériques et du taux de cholestérol ont été notées chez les mâles à partir de 1,2 %. De même, on a relevé une hausse de l'oxydation du palmitoyl-CoA insensible aux cyanures à partir de 1,2 %. La 11- et 12-hydroxylase de l'acide laurique ont augmenté chez les mâles traités. Chez les femelles, celles qui avaient été traitées avec une forte dose affichaient une intensification de la 12-hydrolase. L'histologie n'a révélé aucun changement dans les testicules des mâles traités. Le poids absolu des testicules était inférieur à la dose la plus élevée, mais supérieur lorsqu'il est exprimé en fonction du poids corporel. Une baisse importante du gain de poids corporel a été observée à la dose la plus élevée chez les deux sexes et la consommation alimentaire était considérablement moindre chez les mâles (BIBRA, 1986). Dans le cadre de cette étude, une DSENO de 300 mg/kg p.c. par jour a été déterminée pour les femelles, et une DMENO de 300 mg/kg p.c. par jour a été déterminée pour les mâles, sur la base des effets sur le foie observés à toutes les doses testées.

Dans une étude par alimentation de 28 jours, des rats mâles ont été exposés à des doses de 0, 0,02, 0,05, 0,1, 0,3 et 1 % de DIDP dans des aliments (environ 0, 25, 57, 116, 353, et 1 287 mg/kg p.c. par jour). Une CSEO de 57 mg/kg p.c. par jour et une DMEO de 116 mg/kg p.c. par jour ont été déterminées d'après une hausse importante et liée à la dose du poids relatif du foie et de l'activité d'oxydation du palmitol-CoA à

partir de 0,1 %. Le poids absolu du foie a considérablement augmenté à partir de 0,3 %. Aucune atrophie testiculaire n'a été observée (Lake *et al.*, 1991). Dans d'autres études par alimentation de 28 jours sur des rats et des souris mâles et femelles, on a relevé une hausse du poids du foie à une dose plus élevée que dans l'étude menée par Lake *et al.* (500 mg/kg p.c. par jour de DIDP et au-delà) (BASF AG, 1969a; Smith *et al.*, 2000; Kwack *et al.*, 2009).

Lorsque des rats ont été exposés pendant 90 jours à 0, 800, 1 600, 3 200, ou 6 400 ppm de DIDP (environ 0, 55, 100, 200, et 400 mg/kg p.c. par jour pour les mâles et 0, 60, 120, 250, et 500 mg/kg p.c. par jour pour les femelles) par l'entremise de l'alimentation, une DSEO de 60 mg/kg p.c. par jour et une DME0 de 120 mg/kg p.c. par jour ont été déterminées sur la base d'une hausse dépendant de la dose du poids relatif du foie chez les femelles. Le poids absolu du foie des femelles a fortement augmenté aux doses de 250 et 500 mg/kg p.c. par jour. Chez les mâles, une augmentation importante du poids absolu du foie a été observée à la plus forte dose testée. Le poids relatif du foie a également augmenté, bien qu'aucune relation dose-effet n'ait pu être établie. En outre, le poids relatif des reins chez les femelles a considérablement augmenté à 120 et 250 mg/kg p.c. par jour, mais pas à 500 mg/kg p.c. par jour. Le poids relatif des reins a fortement augmenté chez tous les mâles traités, mais aussi sans concordance de doses. Aucun résultat histopathologique n'a été relevé dans un organe quelconque chez les deux sexes (BASF AG, 1969b). Dans une autre étude par alimentation de 90 jours chez des rats, des augmentations des poids absolu et relatif du foie ont été observées seulement chez les mâles et les femelles exposés à la plus forte dose de DIDP (586 à 686 mg/kg p.c. par jour). Aucun changement lié aux reins n'a été signalé (Hazleton Laboratories, 1968a).

Dans une étude par alimentation de 13 semaines sur des chiens (3 par sexe par groupe) exposés à des doses de 0, 0,3, 0,5 ou 1 % de DIDP (équivalant à environ 0, 15, 75 et 300 mg/kg p.c. par jour), on a également signalé des effets hépatiques. Une augmentation liée à la dose du poids absolu moyen a été observée (non significative sur le plan statistique en raison du petit nombre d'animaux utilisés et de la variabilité). On a aussi constaté une légère augmentation du poids relatif du foie à la dose la plus élevée. Chez les animaux exposés à des doses moyennes et élevées, on a observé un gonflement léger à modéré et une vacuolisation des hépatocytes. Des marqueurs cliniques de lésions hépatiques étaient similaires à ceux des témoins [clairance de la glutamate pyruvate transaminase (GPT), du sérum glutamo-oxalacétique transaminase (SGOT) et de la bromosulfonephtaléine (BSP)](Hazleton Laboratories, 1968b). Même s'il y a certaines limites dans cette étude (analyse statistique inadéquate due à une petite envergure d'étude), une DSENO de 15 mg/kg p.c. par jour et une DMENO de 75 mg/kg p.c. par jour ont été déterminées sur la base d'une hausse du poids du foie accompagnée de changements histologiques.

**Tableau 9-17. Études sur l'exposition subchronique et à court terme chez les rongeurs**

Souche et espèces; dose (mg/kg p.c. par jour); Voie; durée (référence)	DSENO (mg/kg p.c. par jour)	DMENO (mg/kg p.c. par jour); (effets)
Rats SD <sup>†</sup> (mâles); 0, 20, 100, 500; gavage; 10 jours (Lee et Koo, 2007) (CAS non défini)	DSEO : 100	DMEO : 500 (hausse importante du poids du foie)
Rats Fischer 344; 0 %, 0,3 %, 1,2 %, 2,5 %; estimation : 0, 300, 1 000, 2 000; régime alimentaire; 21 jours (BIBRA, 1986)	– (mâles) 300 (femelles)	300 (hausse importante du poids absolu et relatif du foie accompagnée de changements histopathologiques dans le foie à la dose la plus élevée) (mâles) 1 000 (augmentation importante du poids absolu et relatif du foie accompagnée de changements histopathologiques dans le foie à la dose la plus élevée) (femelles)
Rats Fisher 344 (mâles); 0, 1 000 ou 12 000 ppm; estimation : 0, 50, 600 (fondée sur Santé Canada, 1994); régime alimentaire; deux ou quatre semaines (Smith <i>et al.</i> , 2000)	DSEO : 50	DMEO : 600 (hausse importante du poids relatif du foie, de la synthèse périportale de l'ADN et de l'activité de la P-box (boîte proximale))
Rats Fischer 344 (mâles); 0, 0,02, 0,05, 0,1, 0,3 et 1 %; estimation : 0, 25, 57, 116, 353, et 1 287; régime alimentaire; 28 jours (Lake <i>et al.</i> , 1991)	DSEO : 57	DMEO : 116 (hausse importante et liée à la dose du poids relatif du foie et une augmentation de l'activité d'oxydation du palmitol-CoA)
Rats ; 0, 5 000 ou 10 000 ppm; estimation : 0, 600 et 1 250 (mâles); 0, 1 100 et 2 100 (femelles); régime alimentaire; 28 jours (BASF AG, 1969a)	DSEO : de 600 à 1 100 (mâles/femelles)	DMEO : de 1 250 à 2 100 (hausse importante et liée à la dose des poids absolu et relatif du foie) (mâles/femelles)
Rats Sprague-Dawley (mâles); 0, 500; par gavage; 28 jours (Kwack <i>et al.</i> , 2009)	-	DMEO : 500 (hausse importante du poids relatif du foie)
Rats ; 0, 800, 1 600, 3 200, 6 400 ppm; estimation : 0, 55, 100, 200, 400 (mâles); 0, 60, 120, 250, 500 (femelles); régime alimentaire; 90 jours (BASF AG, 1969b)	DSEO : 200 (mâles) 60 (femelles)	DMEO : 400 (hausse importante du poids absolu du foie) (mâles) DMEO : 120 (hausse importante du poids relatif du foie) (femelles)

<b>Souche et espèces; dose (mg/kg p.c. par jour); Voie; durée (référence)</b>	<b>DSENO (mg/kg p.c. par jour)</b>	<b>DMENO (mg/kg p.c. par jour); (effets)</b>
Rats ; 0, 0,05, 0,3, 1 % dans l'alimentation; estimation : 0, 28, 170, 586 (mâles); 0, 35, 211, 686 (femelles); régime alimentaire; 90 jours (Hazleton Laboratories, 1968a)	DSEO : de 170 à 211 (mâles/femelles)	DMEO : de 586 à 686 (hausse importante des poids absolu et relatif du foie et hausse minimale de l'activité thyroïdienne) (mâles/femelles)
Souris B6C3F1 (mâles); 0, 500 ou 6 000 ppm; estimation : 0, 65, 780 (fondée sur Santé Canada, 1994); régime alimentaire; deux ou quatre semaines (Smith <i>et al.</i> , 2000)	DSEO = 65	DMEO : 780 (hausse importante du poids relatif du foie après deux semaines, mais pas après quatre semaines, hausse de la synthèse périportale de l'ADN et de l'activité de la P-box (boîte proximale))
Chiens; 0, 0,3, 0,5, 1 % dans l'alimentation; estimation : 0, 15, 75, 300 (basée sur NICNAS, 2008a); régime alimentaire; 13 semaines (Hazleton Laboratories, 1968b)	15 (mâles/femelles)	75 (hausse liée à la dose du poids absolu du foie et changements histologiques) (mâles/femelles)
Rats (mâles); 0, 505 mg/m <sup>3</sup> ; inhalation; 6 h par jour, 5 jours par semaine, pendant 2 semaines (General Motors Research Laboratories, 1981)	505 mg/m <sup>3</sup>	Aucun effet systémique n'a été détecté.

<sup>†</sup> Des rats Sprague-Dawley castrés dans l'étude effectuée par Lee et Koo (2007) ont été traités avec 0,4 mg/kg p.c. par jour de propionate de testostérone.

Dans l'ensemble, la plus faible DMENO pour l'exposition orale à court terme déterminée pour le DIDP était de 300 mg/kg p.c. par jour, sur la base d'une hausse du poids absolu et du poids relatif du foie, accompagnée de changements histologiques dans le foie à la plus forte dose chez tous les rats mâles traités dans une étude de 21 jours (BIBRA, 1986). Comme il a été mentionné précédemment dans cette section, aucun effet n'a été observé chez les rats exposés au DIDP dans une étude par inhalation (pendant deux semaines), et une CSENO pour l'exposition par inhalation à court terme a été déterminée à 505 mg/m<sup>3</sup> (General Motors Research Laboratories, 1981). Dans une étude de la toxicité orale subchronique chez des chiens, qui sont considérés comme une espèce plus pertinente pour les humains en termes de prolifération des peroxyosomes comparativement aux rongeurs, une DSENO de 15 mg/kg p.c. par jour et une DMENO de 75 mg/kg p.c. par jour ont été déterminées d'après une hausse du poids du foie, accompagnée de changements histologiques (Hazleton Laboratories, 1968b). Cependant, il est important de noter que certaines limites ont été observées

dans le cadre de cette étude (p. ex. analyse statistique inadéquate due à une petite envergure d'étude).

### 9.2.2.5.3 Cancérogénicité

Le DIDP n'a pas été classé en fonction de sa cancérogénicité par d'autres organismes internationaux.

Dans une étude de deux ans sur la cancérogénicité par voie orale dans laquelle des rats F344 ont été nourris avec des aliments contenant 0, 400, 2 000 et 8 000 ppm DIDP (soit l'équivalent de 0, 22, 110, 479 mg/kg p.c. par jour pour les mâles, et de 0, 23, 128, 620 mg/kg p.c. par jour chez les femelles), une augmentation de l'incidence de leucémie des cellules mononucléaires (MNCL) a été observée chez les deux sexes à la dose la plus élevée. Cependant, les incidences dans les différents groupes d'exposition n'étaient pas liées à la dose et, selon l'auteur, s'inscrivaient dans les plages historiques des rats F344 témoins (les données historiques provenant de l'éleveur utilisées par les auteurs dans leur étude n'ont pas été fournies) (voir le tableau 9-18 pour les taux d'incidence). Aucune autre lésion néoplasique liée au traitement n'a été constatée dans d'autres organes, dont le foie. Les effets non néoplasiques observés chez les mâles et les femelles comprenaient des changements histopathologiques dans le foie, comme une hausse des microgranulomes et une hausse statistiquement significative de l'incidence de la spongiose hépatique chez des mâles exposés à toutes les doses, ainsi qu'une hausse importante de la nécrose hépatique chez les deux sexes à la plus forte dose. Des changements histopathologiques dans les reins (minéralisation et néphrite interstitielle) ont également été observés chez les mâles exposés à 479 mg/kg p.c. par jour. Une diminution importante de la survie et du poids corporel et une augmentation importante du poids relatif du foie et des reins ont également été observées à cette dose (Cho *et al.*, 2008). Dans le cadre de cette étude, la DMENO pour les effets non néoplasiques était de 22 mg/kg p.c. par jour, d'après la spongiose hépatique et d'autres signes de toxicité hépatique dans le foie de tous les mâles traités.

Cho *et al.* (2008) ont aussi évalué le potentiel DIDP d'induire la prolifération des peroxyosomes en mesurant les niveaux de la catalase enzyme dégradant le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) qui se trouve dans les peroxyosomes, constituant un marqueur de l'activité de prolifération des peroxyosomes. Un groupe de 50 rats ont été nourris avec des aliments contenant jusqu'à 8 000 ppm de DIDP et 12 000 ppm de phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP) en tant que témoin positif, pendant 12 ou 32 semaines. Après 12 semaines de traitement, les niveaux de la catalase dans le foie des rats traités à la plus forte dose ont augmenté de façon significative par rapport au groupe témoin. Cependant, après 32 semaines de traitement, aucune différence significative n'a été relevée dans le niveau et l'activité de la protéine catalase parmi les tissus hépatiques traités au DIDP, tandis qu'une hausse a été notée dans le foie de rats ayant reçu du DEHP. De même, le traitement au DIDP n'a causé aucun changement important dans l'expression de la catalase à la fin de l'étude (104 semaines). Il a été proposé que l'exposition à long terme au DIDP entraîne une activité de prolifération des peroxyosomes limitée, expliquant ainsi la non-cancérogénicité de ce phtalate chez les rats (Cho *et al.*, 2008).

Dans une récente étude sur la cancérogénicité, des souris transgéniques rasH2 des deux sexes ont été exposées par voie alimentaire à des doses de 0, 0,1, 0,33, et 1 % de DIDP (soit l'équivalent de 0, 130, 429, et 1 300 mg/kg p.c. par jour, sur la base de la méthode de conversion des doses de Santé Canada, 1994) pendant 26 semaines. Des souris de type sauvage ont également été exposées à 0 % et 1 % de DIDP (soit 0 et 1 300 mg/kg p.c. par jour) pendant la durée de l'étude. On a noté une hausse statistiquement significative des adénomes hépatocellulaires chez des souris transgéniques mâles ayant reçu du DIDP à la plus forte dose, mais pas chez les souris de type sauvage. Aucun adénome hépatocellulaire n'a été constaté chez les souris transgéniques et de type sauvage, et aucune leucémie des cellules mononucléaires n'a été observée dans le cadre de l'étude.

Les effets non néoplasiques observés comprenaient des changements histologiques dans le foie (inflammation parenchymale, hypertrophie diffuse de granules éosinophiles, nécrose focale, hépatocytes/cellules de Kupffer pigmentés ou cellules de Kupffer prépondérantes) chez les mâles ou femelles transgéniques ou de type sauvage, à partir de la plus faible dose testée ou à une dose supérieure. Parmi les autres effets observés, on a observé une hausse importante du poids relatif du foie et des reins chez les souris transgéniques mâles et femelles à la dose la plus élevée. Le poids du foie a également augmenté de façon significative chez les souris transgéniques mâles exposées à 0,33 % de DIDP. On a observé une augmentation importante du poids relatif du foie chez les souris de type sauvage des deux sexes exposées, mais l'augmentation du poids relatif des reins n'a été observée que chez les femelles exposées. À une concentration de 1 % de DIDP, une incidence plus élevée de la basophilie tubulaire et de l'hyperplasie tubulaire a été observée dans les reins de souris transgéniques et de type sauvage mâles. Une baisse importante du poids corporel a également été notée chez les souris transgéniques et de type sauvage (mâles et femelles) exposées à cette dose (Cho *et al.*, 2011). Une DMENO pour les effets non néoplasiques de 130 mg/kg p.c. par jour a été déterminée dans cette étude, sur la base de changements histologiques dans le foie chez des souris des deux sexes.

Les souris transgéniques rasH2 sont signalées comme étant sensibles aux substances cancérogènes génotoxiques et non génotoxiques, mais présentent une sensibilité relativement faible pour la cancérogénicité hépatique. Il a été suggéré par Cho *et al.* que la prolifération des peroxysomes pourrait être le mode d'action sous-jacent du développement de tumeurs hépatiques chez les souris dans cette étude (Cho *et al.*, 2011; ECHA, 2013). Toutefois, des lésions néoplasiques dans le foie n'ont pas été observées chez des rats exposés pendant deux ans, et il a été démontré que le DIDP entraîne une activité de prolifération des peroxymes limitée chez cette espèce, comparativement à d'autres phtalates comme le DEHP.

Le mode d'action (MA) pour les tumeurs hépatiques chez les souris transgéniques mâles n'a pas été complètement élucidé, et le potentiel carcinogène du DIDP chez les humains demeure vague. Des renseignements plus détaillés sur le mode d'action de la cancérogénicité hépatique chez les rongeurs avec des proliférateurs de peroxysomes sont disponibles dans Santé Canada (2015c).

**Tableau 9-18. Études sur la cancérogénicité chez les rongeurs**

Souche et espèces; dose (mg/kg p.c. par jour); Voie; durée (référence)	Résultat
Rats Fischer 344; 0, 400, 2 000, et 8 000 ppm; estimation : 0, 22, 110, 479 (mâles); 0, 23, 128, 620 (femelles); régime alimentaire; 2 ans (Cho <i>et al.</i> , 2008)	<p>Aucune lésion néoplasique liée au traitement n'a été observée.</p> <p>Incidence de lésions liée à la leucémie des cellules mononucléaires (mâles : 20 %, 32 %, 28 %, 46 % à 0, 22, 110, 479 mg/kg p.c. par jour, respectivement; femelles : 23 %, 14 %, 22 %, 45 % à 0, 23, 128, 620 mg/kg p.c. par jour, respectivement).</p> <p>Incidence de lésions liée à la leucémie des cellules mononucléaires dans le groupe témoin historique du NTP (mâles : de 32 % à 74%; femelles : de 14 à 52 %)</p> <p>DMENO (non néoplasique) : 22 mg/kg p.c. par jour (changements histopathologiques dans le foie) (mâles)</p>
Rats Fischer 344; 0, 400, 2 000, et 8 000 ppm; estimation : 0, 22, 110, 479 (mâles); 0, 23, 128, 620 (femelles); régime alimentaire; 12 et 32 semaines (Cho <i>et al.</i> , 2008)	Hausse de l'activité de la catalase après 12 semaines, mais pas après 32 semaines.
Souris CB6F1-Tg rasH2; 0, 0,1, 0,33, et 1 % de DIDP; estimation : 0, 130, 429, et 1 300 (basée sur Santé Canada, 1994) Souris de type sauvage; 0, 1 % de DIDP; estimation : 0, 1 300; régime alimentaire; 26 semaines (Cho <i>et al.</i> , 2011)	<p>Hausse importante de l'incidence d'adénomes hépatocellulaires chez les souris mâles rasH2 ayant reçu 1 % de DIDP (mâles : 0 %, 7 %, 7 %, 33 %; femelles : 0 %, 0 %, 0 %, 0 % à 0, 130, 429, et 1 300 mg/kg p.c. par jour, respectivement)</p> <p>Aucune hausse des adénomes hépatocellulaires chez les souris de type sauvage (mâles : 0 %, 7 %; femelles : 0 %, 0 % à 0, 1 300 mg/kg p.c. par jour, respectivement)</p> <p>DMENO (non néoplasique) : 130 mg/kg p.c. par jour (changements histologiques dans le foie) (mâles/femelles)</p>

Dans l'ensemble, la plus DMENO par voie orale pour des effets non cancérogènes chroniques était de 22 mg/kg p.c. par jour, sur la base de la spongiose hépatique et d'autres changements histopathologiques dans le foie de rats mâles exposés au DIDP dans une étude de deux ans sur la cancérogénicité (Cho *et al.*, 2008).

#### 9.2.2.5.4 Génotoxicité

Dans le cadre des essais *in vitro*, des résultats négatifs ont été observés avec le DIDP le test d'Ames utilisant des souches de *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537, ainsi que dans un essai à la 8-azaguanine (Seed, 1982; Zeiger *et al.*, 1985). Dans des essais de mutation cellulaire dans des lymphomes de souris, on a également relevé des résultats négatifs, avec et sans activation métabolique (Litton Bionetics, 1985a; Hazleton Biotechnologies, 1986; Barber, 2000). Des résultats positifs ont été observés dans l'un des deux essais de transformation *in vitro*. Dans le premier essai, le DIDP a été mis à l'essai sur des cellules de souris BALB/c-3T3 à des concentrations allant jusqu'à 20 µL/mL. Les cellules ont été exposées pendant 72 heures, puis incubées à partir de quatre semaines. Il n'y a pas eu d'importantes hausses de l'activité de transformation (Litton Bionetics, 1985b). Dans le deuxième essai, des cellules embryonnaires de souris Balb/3T3 Clone A31 ont été traitées avec du DIDP pendant 20 à 24 heures, puis incubées à partir de quatre à six semaines. Le DIDP a donné lieu à une augmentation des fréquences de transformation à 1 µL/mL, mais pas à 0,01 ou 0,1 µL/mL (Microbiological Associates, 1981). Étant donné que des résultats positifs n'ont été observés que dans un seul essai, il est impossible de tirer une conclusion quant au potentiel du DIDP d'induire une transformation cellulaire.

Dans un test du micronoyau *in vivo* sur des souris, on a observé des résultats négatifs lorsque des souris CD-1 ont reçu par voie orale une dose unique de DIDP allant jusqu'à 5 000 mg/kg p.c. (Hazleton Washington, 1994; Mckee *et al.*, 2000).

D'après l'ensemble des données sur la génotoxicité, qui comprend des résultats négatifs d'essais de mutation bactériologique *in vitro*, d'essais sur les lymphomes des souris *in vivo* et d'un test du micronoyau *in vivo* sur des souris, le DIDP est probablement non génotoxique.

#### 9.2.2.5.5 Preuves de toxicité systémique chez les humains

Les renseignements disponibles sur les effets potentiels du DIDP chez les humains ont été évalués au moyen de l'approche de Downs et Black (annexe E). Comme mentionnée précédemment, cette évaluation n'a pas tenu compte de la plausibilité biologique. Davantage de renseignements sont fournis dans Santé Canada (2015b) [disponible sur demande].

Selon cette évaluation, il n'y avait aucune association entre les métabolites du DIDP et la fonction cardiovasculaire (Trasande *et al.*, 2014), et les symptômes liés aux allergies et à l'asthme (Hoppin *et al.* 2013). Il y avait des preuves inadéquates d'association pour le MCNP et les biomarqueurs de stress oxydatif et l'inflammation (Ferguson *et al.*, 2011, 2012).

Des études plus récentes ont constaté des associations entre le DIDP et divers effets, mais celles-ci n'ont pas été évaluées par l'approche d'évaluation de Downs et Black. Une étude supplémentaire de Ferguson *et al.* (2014) a signalé des associations entre le MCNP et les biomarqueurs du stress oxydatif et l'inflammation. Buser *et al.* (2014) a

signalé des associations entre le MCNP et l'obésité. Aucune association importante n'a été signalée entre le MCNP et la pression artérielle chez les deux sexes ensemble (Shiue 2014a,b; Shiue et Hristova, 2014) et chez les hommes uniquement (Shiue et Hristova, 2014). Cependant, des associations importantes entre le MCNP et la pression artérielle chez les femmes ont été signalées (Shiue et Hristova, 2014). Aucune association importante n'a été trouvée entre les niveaux plus élevés de MCNP et l'ostéoporose (Min et Min, 2014).

### 9.2.3 DUP

#### 9.2.3.1 Effets sur la reproduction et le développement chez les mâles

Dans cette section, les trois premiers segments mettent l'accent sur les effets sur la reproduction et le développement des mâles à trois différents stades du cycle de vie [exposition durant la gestation (JG0-21), prépubère-pubère (JPN1-55), et adulte (JPN55+)]. Des effets nocifs observés après l'exposition durant la gestation sont classés et présentés dans les sous-catégories suivantes : 1) changements dans les niveaux d'hormones (sériques ou testiculaires); 2) paramètres de féminisation; 3) malformations de l'appareil reproducteur et/ou effets sur la fertilité; et 4) autres paramètres de développement<sup>6</sup>. Des descriptions d'effets à chaque stade du cycle de vie sont structurées de sorte que les effets se produisant aux plus faibles doses sont résumés en premier. Les effets potentiels du DUP sur la reproduction et le développement de femelles sont présentés ci-après de la même manière, en tenant compte du stade du cycle de vie et de la sensibilité des espèces. Lorsqu'il n'y avait pas d'études disponibles pour le DUP, notamment pour un stade du cycle de vie ou une période d'exposition en particulier, une analyse des effets sur la santé pour son analogue, le DnOP, a été réalisée (Santé Canada, 2015a). Les derniers segments mettent l'accent sur des études du système endocrinien et des effets sur la reproduction et le développement observés chez les humains.

##### 9.2.3.1.1 Premiers stades du développement : Exposition *in utero*

Une recherche documentaire a permis de recenser une étude portant sur les effets potentiels du DUP pendant la gestation chez les rats. Un résumé de l'étude est décrit dans le tableau 9-19 ci-dessous.

Dans une étude sur le développement, Saillenfait *et al.* (2013) ont administré du DUP à des rates Sprague-Dawley gravides à des doses de 0, 250, 500 ou 1 000 mg/kg p.c. par jour, par gavage (dans de l'huile d'olive), du 6<sup>e</sup> au 20<sup>e</sup> jour de gestation. On a observé chez les mâles une distance anogénitale (DAG) légèrement réduite à des doses moyennes et élevées (500 et 1 000 mg/kg p.c. par jour, 3 et 4 % de changement par

---

<sup>6</sup> L'évaluation de tous les renseignements toxicologiques actuellement disponibles ne se limitait pas aux paramètres du syndrome de phtalate du rat chez les mâles uniquement, mais comprenait également un examen de tous les effets potentiels de l'exposition aux phtalates chez les deux sexes à tous les stades du cycle de vie.

rapport au groupe témoin simultanément, respectivement), notamment chez les fœtus des mères exposées au DUP. Une importance statistique n'a été obtenue que dans le groupe des mâles traités à 500 mg/kg p.c. par jour lorsque l'ajustement avec la racine cube du poids du fœtus ou le poids corporel du fœtus a été utilisé en tant que covariable (avec un modèle d'analyse fondé sur la portée ou les effets mixtes). Aucun effet sur la descente des testicules (c.-à-d. la cryptorchidie) n'a été observé. Une augmentation de l'occurrence de côtes lombaires a également été observée chez les fœtus des groupes traités à 500 et 1 000 mg/kg p.c. par jour, comparativement au groupe témoin. Selon les auteurs, même si cette variation ne s'est pas produite d'une façon liée à la dose, on ne peut exclure la possibilité d'un lien avec le traitement. Aucune différence significative n'a été observée dans le nombre de corps jaunes ou l'incidence des pertes préimplantatoires. Aucun effet n'a été observé sur les pertes post-implantatoires, les résorptions, les fœtus vivants, le rapport de masculinité des fœtus (pourcentage de fœtus mâles par portée) ou le poids corporel des fœtus. En outre, on n'a observé aucune toxicité maternelle importante. La DMENO pour cette étude était de 500 mg/kg p.c. par jour, d'après l'augmentation de l'occurrence des côtes lombaires surnuméraires.

Il convient de noter que la plupart des paramètres de la reproduction directement liés au système reproducteur mâle en ce qui a trait au syndrome de phtalate du rat n'ont pas été mesurés chez les souris ou d'autres espèces; par conséquent, on ne peut tirer de conclusion concernant le potentiel particulier du DUP d'induire ce syndrome chez les animaux.

On n'a recensé aucune autre étude sur le développement examinant l'exposition au DUP durant la gestation à l'aide d'autres espèces.

Effets observés à la suite d'une exposition aux phtalates ayant une longueur/taille de chaîne similaires :

Étant donné qu'une seule étude portant sur les effets de l'exposition pendant la fenêtre de programmation de la masculinisation (JG15-17) a été relevée pour le DUP, on a mené une analyse des phtalates similaires qui pourraient être utilisés comme analogues potentiels pour la technique de lecture croisée afin d'éclairer la caractérisation des effets du DUP sur la reproduction et le développement. Cette analyse a défini le phtalate de dialkyles ramifiés en C<sub>9-11</sub> [D911P] (phtalates de dialkyles en C<sub>9-11</sub>, ramifiés et linéaires : n° CAS 68515-43-5) et le phtalate de di-n-octyle [DnOP] (phtalate de dioctyle : n° CAS 117-84-0) comme étant l'analogue « le plus proche » du DUP dans la sous-catégorie, basée sur la prise en compte des similarités dans la longueur et la nature des chaînes ester (section 2.3.2; Santé Canada, 2015a). Les résumés des études sont présentés dans le tableau 9-19 ci-dessous.

Le D911P a été mis à l'essai par Willoughby *et al.* (2000) dans le cadre d'une étude sur la toxicité pour la reproduction sur deux générations. Le D911P a été administré quotidiennement à des rats Sprague-Dawley pendant 10 semaines avant l'accouplement dans la génération F0, à des concentrations alimentaires de 0, 0,1, 0,5,

et 1,0 % (tableau 9-19). Les traitements de la génération F1 étaient tel qu'il est décrit pour la génération F0. Les doses estimées pour les mâles de génération F0 et F1 mâles étaient d'environ 0, 71-81, 361-432 et 756-854 mg/kg p.c. par jour. Une importante diminution liée à la dose du poids moyen des ratons a été observée à 756-854 mg/kg p.c. par jour chez les ratons mâles et femelles F1 et F2 du 14<sup>e</sup> au 25<sup>e</sup> jour postnatal. Même si cet effet a aussi été observé à 432 mg/kg p.c. par jour chez les ratons femelles F2 au 14<sup>e</sup> jour postnatal, il n'a pas été observé au cours d'un autre jour postnatal dans ce groupe. Les auteurs ont indiqué que le traitement au D911P n'a eu aucune incidence sur le cycle œstral, le nombre d'accouplés, le rapport de masculinité, le poids des ratons à la naissance, les anomalies macroscopiques chez les ratons, ou la maturation sexuelle des ratons dans l'une des deux générations de rats. Une réduction importante et liée à la dose de la durée de la gestation (0,5 jour) a été observée chez des rats de génération F0 (lorsque les rats ont été traités avec 361 mg/kg p.c. par jour et au-delà) et F1 (à une dose de 854 mg/kg p.c. par jour). Des diminutions liées à la dose ont été signalées dans le nombre de rates gravides, le nombre de petits vivants, le nombre de sites d'implantation, et la taille des portées dans la génération F1. Cependant, ces effets sont probablement liés à la toxicité maternelle, étant donné que le poids corporel final des femelles a diminué en fonction de la dose au sein des générations F0 et F1. La maturation sexuelle des ratons (séparation du prépuce) a été retardée (d'un jour) chez les ratons de génération F1 traités à la plus forte dose de D911P (854 mg/kg p.c. par jour), mais selon les auteurs, la différence n'était pas statistiquement significative ou s'inscrivait à l'extérieur de la plage des témoins historiques. Les différences dans la maturation peuvent avoir été liées aux effets observés sur le poids corporel. En résumé, l'exposition de rats Sprague-Dawley mâles et femelles à des doses de D911P allant jusqu'à 854 mg/kg p.c. par jour dans leur alimentation pendant deux générations n'a pas eu d'incidence sur le comportement sexuel, la fertilité ou la fécondité en l'absence de toxicité maternelle (Willoughby *et al.*, 2000). La DSENO pour les effets sur le développement allait de 361 à 432 mg/kg p.c. par jour et la DMENO allait de 756 à 854 mg/kg p.c. par jour, d'après la diminution du poids des ratons pendant le sevrage.

Dans une étude de toxicité sur le développement menée par Fulcher *et al.* (2001), le D911P a été administré par voie orale à des rates Sprague-Dawley accouplées aux doses de 0, 250, 500, et 1 000 mg/kg p.c. par jour du 1<sup>er</sup> au 19<sup>e</sup> jour de gestation. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative dans le poids corporel, la fertilité, les organes reproducteurs, la taille de la portée, le poids du placenta ou la survie des fœtus observée entre les animaux traités et les groupes témoins, quelle que soit la dose à tout moment au cours de la gestation. Des examens viscéraux et squelettiques des fœtus ont révélé une incidence accrue de la dilatation du bassin du rein chez les ratons à 1 000 mg/kg p.c. par jour. Les ratons des groupes exposés aux doses moyennes et élevées (500 mg/kg p.c. par jour et au-delà) ont aussi montré une augmentation de l'incidence des côtes lombaires surnuméraires. Il a été signalé que le D911P n'a pas induit de toxicité maternelle.

Plusieurs études ont examiné les effets potentiels sur le développement du DNOP chez les rongeurs. Deux études ont examiné les effets du DNOP chez des rats lorsqu'il est

administré pendant la gestation au cours de la fenêtre de programmation de la masculinisation; ces deux études sont décrites dans le présent document.

Dans une étude de toxicité sur le développement menée par Saillenfait *et al.* (2011), le DnOP a été administré par voie orale à des rates Sprague-Dawley accouplées aux doses de 0, 250, 500, et 1 000 mg/kg p.c. par jour du 6<sup>e</sup> au 20<sup>e</sup> jour de gestation. Aucun effet sur la distance anogénitale n'a été observé. L'incidence signalée des côtes lombaires surnuméraires chez les fœtus ou les portées était beaucoup plus élevée que chez les témoins dans tous les groupes traités. Le nombre d'implants et de fœtus vivants, et l'incidence de pertes post-implantatoires, de résorptions et de décès des fœtus étaient similaires dans tous les groupes, y compris les témoins. On n'a observé aucune toxicité maternelle. La DMENO pour cette étude a été établie à 250 mg/kg p.c. par jour, d'après l'augmentation de l'occurrence des côtes lombaires surnuméraires.

Le DnOP n'a eu aucun effet sur la performance reproductrice ou de fertilité chez des souris albinos Swiss CD-1 à des doses allant jusqu'à 7 500 mg/kg p.c. par jour dans leur alimentation pendant 7 jours avant et pendant une période de reproduction continue de 98 jours (Heindel *et al.*, 1989; Lamb *et al.*, 1997). On n'a observé aucune différence dans la performance reproductrice et de fertilité de la génération des parents comparativement aux témoins. Les effets sur la reproduction ont également été examinés chez les descendants de parents traités à une forte dose (deuxième génération F1). Il y a eu une diminution dans le poids des vésicules séminales en l'absence de changements dans le poids des testicules, de la prostate et de l'épididyme, ou d'effets sur le sperme de la génération F1. Il n'y avait aucune différence importante dans la performance reproductrice et de fertilité d'une génération de parents quelconque comparativement aux témoins, même si le poids du foie chez les deux sexes et le poids des reins chez les femelles avaient augmenté dans la génération F1. La DMEO pour la toxicité maternelle était de 8 640 mg/kg p.c. par jour, d'après des hausses du poids des organes observées à cette dose.

D'autres études sur le développement n'ont montré aucun effet sur les organes reproducteurs mâles.

**Tableau 9-19. Effets de l'exposition pendant la gestation au DUP, au D911P et au DNOP chez des progénitures mâles (mg/kg p.c. par jour)**

Souche et espèces; dose (mg/kg p.c. par jour); Voie; durée (référence)	Niveaux de testostérone <sup>a</sup> (TT, TS)	Paramètres de féminisation <sup>b</sup>	Malformations de l'appareil reproducteur ou fertilité <sup>c</sup>	Autres paramètres de développement <sup>d</sup>	Effets maternels
<b>DUP</b> Rats SD; 0, 250, 500, 1 000; gavage; jours de gestation : 6 à 20 (Saillenfait <i>et al.</i> , 2013)	NM	500 <sup>e</sup> , ARDE (DAG) NM (RM) NM (SP)	AE (CRY) NM (HYP) NM (PT) NM (FER)	AE (P.C.) NM (POR) AE (VF) AE (EMB) <b>500 (ESV)</b>	AE
<b>D911P</b> Rats SD; 0 %,	NM	NM (DAG) NM (RM)	NM (CRY) NM (HYP)	AE (P.C.) 756 (POR)	1 389 (↑ lésions)

Souche et espèces; dose (mg/kg p.c. par jour); Voie; durée (référence)	Niveaux de testostérone <sup>a</sup> (TT, TS)	Paramètres de féminisation <sup>b</sup>	Malformations de l'appareil reproducteur ou fertilité <sup>c</sup>	Autres paramètres de développement <sup>d</sup>	Effets maternels
0,1 %, 0,5 %, 2/1 % <sup>f</sup> ; estimation de l'absorption durant la gestation chez des femelles de génération F0 : 0, 71, 361, 756 6 semaines avant l'accouplement jusqu'au 21 <sup>e</sup> jour postnatal (Willoughby <i>et al.</i> , 2000)		756 <sup>NP</sup> (SP)	AE (PT – adulte) AE (FER- adulte)	AE (VF) NM (EMB) NM (ESV)	hépatiques), ↓ P.C. au cours de la 1 <sup>re</sup> semaine de traitement)
<b>D911P</b> Rats SD; 0, 0,1, 0,5, 2/1 % <sup>f</sup> ; estimation de l'absorption durant la gestation chez des femelles de génération F1 : 0, 81, 432, 854 (exposés <i>in utero</i> jusqu'au 21 <sup>e</sup> jour postnatal) (Willoughby <i>et al.</i> , 2000)	NM	NM	NM (CRY) NM (HYP) ND (PT) ND (FER)	854 (P.C.) ND (POR) AE (VF) NM (EMB) NM (ESV)	1 264 (↑ poids du foie, ↓ P.C.)
<b>DnOP</b> Rats SD; 0, 250, 500, 1 000; gavage; jours de gestation : 6 à 20 (Saillenfait <i>et al.</i> , 2011)	NM	AE (DAG) NM (RM) NM (SP)	NM	250 <sup>g</sup> (P.C.) NM (POR) AE (VF) AE (EMB) 250 <sup>g</sup> (ESV)	AE
<b>DnOP</b> Souris CD-1; 0 %, 0,5 %, 1,25 %, 2,5 %, 5,0 %; estimation chez des femelles de génération F1 : 0, 1 800, 3 600, 7 500 (régime alimentaire) 7 jours avant l'accouplement jusqu'au 98 <sup>e</sup> jour postnatal (Heindel <i>et al.</i> , 1989; Lamb <i>et al.</i> ,	NM	NM	NM (CRY) NM (HYP) ND (PT) NM (FER)	AE (P.C.) NM (POR) AE (VF) NM (EMB) NM (ESV)	8 640 (↑ poids du foie et des reins)

Souche et espèces; dose (mg/kg p.c. par jour); Voie; durée (référence)	Niveaux de testostérone <sup>a</sup> (TT, TS)	Paramètres de féminisation <sup>b</sup>	Malformations de l'appareil reproducteur ou fertilité <sup>c</sup>	Autres paramètres de développement <sup>d</sup>	Effets maternels
1997)					
<b>DnOP</b> Souris CD-1; 0, 9 780; gavage; jours de gestation : 6 à 13 (Hardin <i>et al.</i> , 1987)	NM	NM	NM	9 780 <sup>g</sup> (P.C.) NM (POR) 9 780 <sup>g</sup> (VF) NM (EMB) AE (ESV)	AE

<sup>a</sup> Taux de testostérone mesurés (peuvent inclure la quantité/production) à un nombre de jours variable après la naissance. TT = testostérone testiculaire TS = testostérone sérique.

<sup>b</sup> Les paramètres de féminisation peuvent inclure la distance anogénitale (DAG), la rétention mamelonnaire (RM) et la séparation du prépuce (SP).

<sup>c</sup> Les malformations peuvent inclure la cryptorchidie (CRY), l'hypospadias (HYP), la pathologie testiculaire (PT), et des effets sur la reproduction tels que la fertilité (FER) chez les progénitures (nombre de spermatozoïdes, motilité) à l'âge adulte après une exposition *in utero*. MTT = migration testiculaire transabdominale

<sup>d</sup> D'autres effets sur le développement comprennent des diminutions dans le poids corporel total du fœtus au premier jour postnatal (JPN), des diminutions de poids des organes reproducteurs (POR), la viabilité embryonnaire/fœtale, la taille moyenne de la portée (TMP), ou l'incidence de malformations externes, squelettiques ou viscérales (ESV). NM = non mesuré.

NE = aucun effet observé à la plage de doses testées. Lorsque l'acronyme « NE » est présenté seul dans les quatre premières colonnes, cela signifie que tous les paramètres dans la description de la note de bas de page ont été mesurés et qu'aucun effet statistiquement significatif n'a été observé dans les paramètres à la plage de doses administrées.

ND = Les résultats n'ont pas été déclarés (mais la mesure a été indiquée dans les méthodes et les documents).

ARDE = aucune relation dose-effet.

<sup>e</sup> Une différence statistiquement significative n'a été relevée qu'à 0,5 g/kg, après l'ajustement avec la racine cube du poids du fœtus ou lorsque le poids corporel du fœtus a été utilisé comme covariable (avec un modèle d'analyse fondé sur la portée ou les effets mixtes).

<sup>f</sup> En raison de la réaction marquée à la plus forte dose de traitement initiale (2,0 %) parmi les mâles de génération F0, la plus forte dose a été réduite à 1,0 % de D911P après la sixième semaine de traitement (Willoughby *et al.*, 2000).

<sup>g</sup> La plus faible dose évaluée dans l'étude.

Dans l'ensemble, la plus forte dose sans effet nocif observé (DSENO) pour les effets du DUP sur le développement à la suite d'une exposition *in utero* a été définie à 250 mg/kg p.c. par jour, sur la base d'une occurrence accrue des côtes lombaires chez les fœtus à la plus forte dose suivante de 500 mg/kg p.c. par jour (DMENO; Saillenfait *et al.*, 2013). L'effet sur la distance anogénitale dans cette étude n'a pas été jugé important à la plus forte dose testée, et l'ampleur du changement s'inscrivait dans la plage des témoins historiques. Une augmentation de la fréquence de côtes lombaires chez les fœtus a aussi été observée dans une étude menée avec du DNOP à une dose de 250 mg/kg p.c. par jour. Aucun effet sur la distance anogénitale après l'exposition pendant la gestation n'a été observé (Saillenfait *et al.*, 2011). La plus forte DSENO liée à la toxicité systémique pour ces études allait de 88 à 117 mg/kg p.c. par jour, sur la base de lésions hépatiques accrues chez les rats mâles parents (Willoughby *et al.*, 2000). Aucun signe d'effet nocif sur les mères n'a été constaté.

### 9.2.3.1.2 Exposition aux stades prépubère et pubère du cycle de vie.

Au cours d'une étude comparative limitée de la toxicité de quatre semaines, des rats mâles Sprague-Dawley ont reçu par gavage une dose unique de DUP de 500 mg/kg par jour. Le nombre et la motilité des spermatozoïdes ont été fortement réduits à cette dose (28 % et 63 %). Des paramètres de motilité précis considérablement réduits étaient la vitesse curviligne (17 %), le caractère linéaire (19 %), et la linéarité (19 %). On n'a observé aucun changement significatif du poids corporel, de la consommation alimentaire ou du poids des organes (p. ex. le foie, les testicules ou l'épididyme). Toutefois, la quantité totale de protéines, les activités de la glutamate oxaloacétique transaminase et de la phosphatase alcaline ont augmenté (Kwack *et al.*, 2009).

Dans une autre étude où des rats ont été nourris avec du DUP pendant 21 jours continus, le DUP n'a pas réduit le poids des testicules ou induit d'atrophie testiculaire chez les rats à des doses allant jusqu'à 2 200 mg/kg p.c. par jour (Lington *et al.*, 1993).

On n'a recensé aucune autre étude examinant l'exposition prépubère et pubère au DUP à l'aide d'autres espèces.

Effets observés à la suite d'une exposition au DnOP :

Les résultats semblent être les mêmes dans les études qui examinent les effets du phtalate de di-n-octyle (DnOP; no CAS 117-84-0). On a également constaté que le DnOP causait des baisses du nombre et de la motilité des spermatozoïdes à une dose de 500 mg/kg p.c. par jour chez des rats prépubères après une exposition orale à court terme dans une étude à dose unique limitée (Kwack *et al.*, 2009).

On a aussi observé des effets subtils dans les testicules (modifications dans le réticulum endoplasmique rugueux et lisse dans les cellules de Leydig) chez des rats pubères à des doses très élevées (2 000 mg/kg p.c. par jour; Jones *et al.*, 1993). Aucun effet n'a été observé chez les mâles après une exposition à des doses atteignant 2 800 mg/kg p.c. par jour (Mann *et al.*, 1985; Foster *et al.*, 1980; Oishi et Hiraga, 1980). Les résumés des études sont décrits dans le tableau 9-20 ci-dessous.

**Tableau 9-20. Effets de l'exposition au DUP et au DnOP chez des mâles aux stades prépubère et pubère (mg/kg p.c. par jour)**

Souche et espèces; dose (mg/kg p.c. par jour); Voie; durée (référence)	Stade du cycle de vie au début de l'étude (âge)	Concentrations d'hormones <sup>a</sup> (TT, TS, HL)	Fertilité <sup>b</sup>	Pathologie de l'appareil reproducteur <sup>c</sup>	Autres effets <sup>d</sup>
DUP Rats SD; 0, 500; gavage; 28 jours <sup>†</sup> (Kwack <i>et al.</i> , 2009)	Prépubère (35 <sup>e</sup> JPN)	NM	500 <sup>†</sup> (nombre de spermatozoïdes, motilité)	NM	AE
DUP	Non précisé	NM	NM	AE	AE (P.C.)

Souche et espèces; dose (mg/kg p.c. par jour); Voie; durée (référence)	Stade du cycle de vie au début de l'étude (âge)	Concentrations d'hormones <sup>a</sup> (TT, TS, HL)	Fertilité <sup>b</sup>	Pathologie de l'appareil reproducteur <sup>c</sup>	Autres effets <sup>d</sup>
Rats F344; 0 %, 0,3 %, 0,6 %, 1,2 %, 2,5 %; estimation : 0, 600, 1 200, 2 200; régime alimentaire; 21 jours (Lington <i>et al.</i> , 1993) (CAS non défini)	« jeune »				AE (POR) NM (TSY)
<b>DnOP</b> Rats SD; 0, 500; gavage; 28 jours <sup>g</sup> (Kwack <i>et al.</i> , 2009)	Prépubère (35 <sup>e</sup> JPN)	NM	500 <sup>f</sup> (nombre de spermatozoïdes, motilité)	NM	AE
<b>DnOP</b> Rats SD; 0, 2 800; gavage; 4 jours (Foster <i>et al.</i> , 1980) (CAS non défini)	Prépubère (basé sur le poids)	NM	NM	AE	AE (P.C.) AE (POR) NM (TSY)
<b>DnOP</b> Rats Wistar; 0, 2 000; gavage; 2 jours (Jones <i>et al.</i> , 1993) (CAS non défini)	Pubère (du 42 <sup>e</sup> au 56 <sup>e</sup> JPN)	NM	NM	2 000*	NM
<b>DnOP</b> Rats albinos Wistar; 0 %, 2 %; estimation : 1 000 (tiré de Santé Canada, 1994); régime alimentaire; 21 jours (Mann <i>et al.</i> , 1985)	Pubère-adulte (35 <sup>e</sup> JPN)	NM	NM	AE	AE (P.C.) AE (POR) 1 000 <sup>f</sup> (TSY – ↑ poids relatif du foie)
<b>DnOP</b> Rats Wistar; 0 %, 2 %; estimation : 0, 1 000 (US CPSC, 2010); régime alimentaire; 7 jours (Oishi et Hiraga, 1980)	Prépubère (35 <sup>e</sup> JPN)	AE (TT) AE (TS) NM (HL)	AE	NM	AE (P.C.) AE (POR) 1 000 <sup>f</sup> (TSY – ↑ poids du foie)

<sup>a</sup> Les concentrations d'hormones peuvent inclure la quantité ou la production testiculaire de testostérone (T), de sérum de testostérone (S) ou de l'hormone lutéinisante (HL).

<sup>b</sup> Les paramètres de fertilité comprennent le nombre de spermatozoïdes, la motilité, la morphologie, la viabilité, les stades de la spermatogenèse, et 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.

<sup>d</sup> D'autres effets comprennent une diminution du poids corporel (p.c.) total, une diminution du poids des organes reproducteurs (POR), et une toxicité systémique (TSY).

NM = non mesuré.

NE = aucun effet observé à la plage de doses testées. Lorsque l'acronyme « NE » est présenté seul dans les quatre premières colonnes, cela signifie que tous les paramètres dans la description de la note de bas de page ont été mesurés et qu'aucun effet statistiquement significatif n'a été observé dans les paramètres à la plage de doses administrées.

<sup>f</sup> La plus faible dose évaluée lors de l'étude.

<sup>9</sup> La durée de l'étude n'a pas permis de mesurer la spermatogenèse complète; par conséquent, l'incidence réelle sur le sperme ne peut être évaluée.

Dans l'ensemble, la seule dose à effet du DUP ayant été signalée quant à la toxicité pour la reproduction à ce stade du cycle de vie était de 500 mg/kg p.c. par jour, sur la base d'une diminution significative du nombre et de la motilité des spermatozoïdes (Kwack *et al.*, 2009). Toutefois, il y a une étude limitée où seule une dose a été utilisée. De plus, la durée de l'étude ne permettait pas la réalisation d'un cycle complet de spermatogenèse et, par conséquent, il est difficile d'interpréter les résultats néfastes d'une baisse dans le nombre et la motilité des spermatozoïdes. Les doses inférieures à 500 mg/kg p.c. par jour n'ont pas été évaluées pour l'analogue DnOP. Le poids du foie a été réduit à 1 000 mg/kg p.c. par dans des études utilisant du DnOP (Mann *et al.*, 1985; Oishi et Hiraga, 1980).

#### **9.2.3.1.3 Exposition par voie orale au stade adulte mature chez les mâles**

On a recensé une seule étude dans laquelle les paramètres de la reproduction ont été mesurés après que des rongeurs adultes mâles ont été traités avec du DUP. Dans une étude de 21 jours, des rats mâles ont été nourris avec du DUP dans leur régime alimentaire aux doses de 0, 282, 1 145 et 2 305 mg/kg p.c. par jour (BIBRA, 1985; Barber *et al.*, 1987). Des hausses liées à la dose du poids absolu, mais pas du poids relatif des testicules ont été observées chez des mâles traités à des doses moyennes et élevées (1 145 mg/kg p.c. par jour et plus); cependant, les poids relatifs s'inscrivaient dans la plage des valeurs historiques. Selon les auteurs, la hausse du poids relatif des testicules reflétait la baisse du poids corporel observée chez ces animaux, plutôt qu'un effet spécifique sur les testicules. On n'a noté aucune anomalie histologique liée au traitement dans les testicules.

Effets observés à la suite d'une exposition au DnOP :

Dans une étude de la toxicité pour la reproduction sur une génération dans laquelle des souris ont reçu dans des aliments 1 800, 3 600 ou 7 500 mg/kg p.c. par jour de DnOP avant l'accouplement, durant l'accouplement et pendant la lactation (Heindel *et al.*, 1989; Morrissey *et al.*, 1989), on a observé une baisse du poids de la vésicule séminale statistiquement significative comparativement aux témoins chez les mâles F1 traités avec 7 500 mg/kg p.c. par jour (mâles de la génération F1 traités à la même dose que leurs parents; seule la plus forte dose a été testée dans la génération F1), mais on n'a pas observé d'autres différences chez les témoins dans le poids des organes reproducteurs, les concentrations spermatiques, le pourcentage de spermatozoïdes anormaux sur le plan morphologique, ou le pourcentage de spermatozoïdes motiles. Le poids du foie a également augmenté par rapport aux témoins chez les mâles du groupe F1.

À l'aide de l'étude de la toxicité sur deux générations décrite dans la section 9.2.3.1.1 (Willoughby *et al.*, 2000), on a pu extraire des renseignements afin de déterminer les effets du D911P sur le mâle adulte (JPN55+). Des évaluations histopathologiques des organes reproducteurs et des tissus de mâles F0 n'ont révélé aucune preuve d'effets

liés au traitement. Le poids relatif (mais pas absolu) des testicules a augmenté et le nombre de spermatozoïdes a également crû dans la génération F0 au sein du groupe ayant reçu une dose de 1 %. Le poids relatif de l'épididyme a augmenté dans le groupe traité à 1,0 % de la génération F0 (le poids absolu de l'épididyme a baissé pour les deux générations), même si la concentration, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes n'ont pas été touchées. On n'a relevé aucune inhibition de la fertilité, de la fécondité ou du développement au sein des deux générations. Les changements dans le poids des organes reproducteurs chez les mâles F0 peuvent refléter des effets liés au traitement sur le poids corporel. Des constatations histologiques comprenaient une hausse liée à la dose du nombre de petits épидидymes et des petits testicules flasques de couleur foncée. La DSENO pour les effets sur la reproduction a été établie à une valeur allant de 1 238 à 1 510 mg/kg p.c. par jour, soit les plus fortes doses testées. La toxicité systémique a été observée à la plage de doses allant de 1 238 à 1 510 mg/kg p.c. par jour d'après les effets sur le foie. Des résumés des études sont présentés dans le tableau 9-21 ci-dessous.

**Tableau 9-21. Effets de l'exposition au DUP, au D911P et au DnOP chez des mâles adultes (mg/kg p.c. par jour)**

Souche et espèces; dose (mg/kg p.c. par jour); Voie; durée (référence)	Âge au début de l'administration de la dose	Concentrations d'hormones <sup>a</sup> (TT, TS, HL)	Fertilité <sup>b</sup>	Pathologie de l'appareil reproducteur <sup>c</sup>	Autres effets <sup>d</sup>
<b>DUP</b> Rats (non précisé); 0 %, 0,3 %, 1,2 %, 2,5 %; estimation : 0, 282, 1 145, 2 305 (basé sur la base de données du système HPVIS); régime alimentaire; 21 jours (Barber <i>et al.</i> , 1987, BIBRA, 1985)	Non précisé	NM	NM	AE	1 145 (P.C.) 1 145 (↑ POR) 1 145 (TSY – ↑ poids relatifs des reins et du foie, lésions hépatiques)
<b>D911P</b> Rats SD; 0 %, 0,1 %, 0,5 %, 2/1 %; estimation chez des rats mâles adultes de génération F0; 0, 88, 444, 1 510; 6 semaines avant l'accouplement jusqu'au 21 <sup>e</sup> jour postnatal (Willoughby <i>et al.</i> , 2000)	6 à 7 semaines	NM	AE	AE	1 510 (P.C.) 1 510 (↑ poids des testicules; ↓ poids de l'épididyme) 444 (lésions hépatiques)
<b>DnOP</b> Souris CD-1; 0 %, 1,25 %, 2,5 %, 5,0 %; estimation : 0, 1 800, 3 600, 7 500; régime	11 semaines	NM	AE	ND	AE <sup>e</sup> (P.C.) 7 500 <sup>e</sup> (POR – vésicule séminale)

Souche et espèces; dose (mg/kg p.c. par jour); Voie; durée (référence)	Âge au début de l'administration de la dose	Concentrations d'hormones <sup>a</sup> (TT, TS, HL)	Fertilité <sup>b</sup>	Pathologie de l'appareil reproducteur <sup>c</sup>	Autres effets <sup>d</sup>
alimentaire; 7 jours avant l'accouplement jusqu'au 98 <sup>e</sup> jour postnatal (Heindel <i>et al.</i> , 1989; Morrissey <i>et al.</i> , 1989 <sup>e</sup> )					7 500 <sup>e</sup> (TSY – ↑ poids relatif du foie)
<b>DnOP</b> Rats SD; 0, 5, 50, 500, 5 000 ppm; estimation : 0, 0,4, 3,5, 37, 350; régime alimentaire; 13 semaines (Poon <i>et al.</i> , 1997)	Non précisé « jeune »	NM	NM	AE	NM (P.C.) NM (POR) 350 (TSY – effets histologiques dans le foie et les glandes thyroïdes)

<sup>a</sup> Les concentrations d'hormones peuvent inclure la quantité ou la production testiculaire de testostérone (T), de sérum de testostérone (S) ou de l'hormone lutéinisante (HL).

<sup>b</sup> Les paramètres de fertilité comprennent le nombre de spermatozoïdes, la motilité, la morphologie, la viabilité, les stades de la spermatogenèse, et le succès de reproduction après l'accouplement.

<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.

<sup>d</sup> D'autres effets comprennent une diminution du poids corporel (p.c.) total, une diminution du poids des organes reproducteurs (POR), et une toxicité systémique (TSY).

<sup>e</sup> Morrissey *et al.* (1988) ont déterminé que les paramètres impliquant la plus grande sensibilité statistique et la plus forte association avec le résultat de la reproduction étaient les poids de l'épididyme et des testicules (faire la distinction entre la différence statistiquement significative et la différence de 10 % dans le poids) et la motilité des spermatozoïdes. Un changement dans la motilité des spermatozoïdes était plus fortement associé aux effets nocifs sur la fertilité des mâles, tandis que l'absence d'effet sur le poids de l'épididyme était plus fortement liée à l'absence d'effets nocifs sur la performance de reproduction. Le poids corporel peut être réduit considérablement sans avoir d'incidence sur la fertilité ou les paramètres d'évaluation de la morphologie spermatique et de la cytologie vaginale (SMVCE). Les autres paramètres à effet n'ont été mesurés qu'à la dose la plus élevée (5 %) qui a été évaluée dans Heindel *et al.*, 1989.

<sup>f</sup> La plus faible dose testée.

NM = non mesuré.

NE = aucun effet observé à la plage de doses testées. Lorsque l'acronyme « NE » est présenté seul dans les quatre premières colonnes, cela signifie que tous les paramètres dans la description de la note de bas de page ont été mesurés et qu'aucun effet statistiquement significatif n'a été observé dans les paramètres à la plage de doses administrées.

ND = Les résultats n'ont pas été déclarés (mais la mesure a été indiquée dans les méthodes et les documents).

ARDE = aucune relation dose-effet.

NS = Non significatif sur le plan statistique

La plus faible DMEO liée à la toxicité pour la reproduction déterminée pour le DUP était de 1 145 mg/kg p.c. par jour, sur la base d'une hausse du poids relatif des testicules observée chez des mâles traités avec des doses de 1 145 (8 %) et 2 305 (15 %) mg/kg p.c. par jour (DSEO de 282 mg/kg p.c. par jour; Barber *et al.*, 1987). La hausse du poids relatif des testicules reflète probablement la diminution de poids corporel chez ces animaux plutôt qu'un effet spécifique sur les testicules. La plus faible DMENO liée à la toxicité systémique pour ces études était de 1 145 mg/kg p.c. par jour chez les mâles,

d'après une baisse du gain de poids corporel, une hausse des poids relatifs du foie et des reins, et des lésions hépatiques (DSENO de 282 mg/kg p.c. par jour; BIBRA, 1985; Barber *et al.*, 1987).

### **9.2.3.2 Exposition par voie orale chez des femelles**

Deux études liées aux effets du DUP sur la reproduction et le développement chez les femelles ont été publiées. Les données n'indiquent aucun effet néfaste sur les paramètres de la reproduction des femelles et indiquent une légère tératogénicité (variations) après l'exposition au DUP à de fortes doses (DSENO de 500 mg/kg p.c. par jour) au cours de la gestation (Saillenfait *et al.*, 2013).

### **9.2.3.3 Toxicité pour la reproduction et le développement : preuves chez les humains**

Il n'existe actuellement aucune information sur les effets potentiels du DUP sur la reproduction et le développement chez les humains.

### **9.2.3.4 Autres effets systémiques<sup>7</sup>**

#### **9.2.3.4.1 Points à examiner**

Il est bien établi que les phtalates peuvent induire la prolifération des peroxysomes dans le foie ainsi que l'augmentation du poids du foie chez les rats et les souris. Dans certains cas, le cancer du foie a également été observé après l'administration par voie orale de fortes doses de phtalates à plus long terme. Il est bien établi que le récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR- $\alpha$ ) joue un rôle dans les effets sur le foie découlant de la prolifération des peroxysomes. Toutefois, la pertinence des effets hépatotoxiques des phtalates observée chez les rongeurs est difficile à établir en raison des différences propres aux espèces dans la réponse à la prolifération des peroxysomes (les rongeurs étant bien plus sensibles que les humains à l'induction de la prolifération des peroxysomes médiée par les PPAR- $\alpha$ ). Plusieurs études récentes ont indiqué que les mécanismes de toxicité hépatique des proliférateurs de peroxysomes n'ont pas été entièrement élucidés et que plusieurs voies peuvent exister, dont certaines pourraient dépendre des PPAR- $\alpha$ . Sur cette base, on ne peut exclure les effets sur le foie en tant qu'effets potentiellement pertinents pour les humains, et ces effets devraient être inclus dans la caractérisation des effets des phtalates sur la santé (voir le rapport de Santé Canada 2015c pour obtenir des renseignements plus détaillés sur le mode d'action de la cancérogénicité hépatique chez les rongeurs avec des proliférateurs de peroxysomes).

---

<sup>7</sup> Cette section présente des études qui examinent les effets autres que les effets sur la reproduction.

#### 9.2.3.4.2 Études à doses répétées

La base de données pour les études de toxicité à doses répétées utilisant du DUP comprend quelques études de la toxicité orale à court terme sur des rats, recensées dans la documentation publique.

Dans une étude de la toxicité à doses répétées de 21 jours, des rats Fischer 344 mâles et femelles ont reçu dans leur alimentation environ 0, 282, 1 145, ou 2 305 mg/kg p.c. par jour (BIBRA, 1985; Barber *et al.*, 1987). Des baisses statistiquement significatives du gain de poids corporel ont été observées à des doses moyennes et élevées pour les mâles et les femelles, sans aucun changement significatif dans l'apport alimentaire chez les deux sexes. À des doses moyennes et élevées, les poids du foie et des reins ont également augmenté. On a constaté que la hausse du poids du foie était liée à la dose chez les deux sexes. En outre, une hausse des enzymes hépatiques et de l'oxydation du palmitoyl-CoA (PCoA) a été relevée, ce qui indique la prolifération des peroxysomes. Les incidences de lésions hépatiques (légère nécrose, vacuolisation légère et modérée) ont fortement augmenté chez les mâles traités aux deux plus fortes doses. Une DSENO de 282 mg/kg p.c. par jour et une DMENO de 1 145 mg/kg p.c. par jour ont été établies pour l'étude, sur la base d'une baisse du gain de poids corporel et d'une hausse du poids absolu et du poids relatif du foie chez les deux sexes, accompagnées d'une incidence accrue des lésions hépatiques chez les mâles.

Dans une étude plus récente, des groupes de rats Sprague-Dawley mâles ont reçu 0 ou 500 mg de DUP/kg p.c. par jour par gavage dans de l'huile de maïs pendant quatre semaines (Kwack *et al.*, 2009, également décrit dans la section 9.2.3.1.2). On n'a constaté aucune mortalité ni aucun signe clinique autre que la salivation immédiatement après l'administration de la dose. Ni la consommation d'aliments ni le poids corporel n'ont été modifiés de façon significative par le traitement au DUP. La plupart des poids relatifs des organes et des paramètres hématologiques n'ont pas été touchés par l'administration de la dose avec du DUP. Le poids relatif du foie a augmenté de 18 %, mais cette différence n'a pas été jugée statistiquement significative. Des analyses de la composition chimique du sérum ont montré des hausses importantes de la quantité totale de protéines (9,1 % par rapport aux témoins), du sérum glutamo-oxalacétique transaminase (SGOT; 50 % par rapport aux témoins), et de la phosphatase alcaline (ALP; 81 % par rapport aux témoins). Les résultats des analyses d'urine n'étaient pas remarquables.

La DMENO pour une exposition à court terme par voie orale était de 1 145 mg/kg p.c. par jour, d'après la baisse du gain de poids corporel et la hausse du poids du foie et des reins. On a également noté des changements au niveau des enzymes hépatiques et des lésions hépatiques.

Aucune étude de la toxicité subchronique n'a été recensée pour le DUP.

Pour le DnOP, la seule étude subchronique relevée, dans laquelle une vaste plage de paramètres a été examinée était une étude par alimentation chez des rats menée par Poon *et al.* (1997). Des groupes de 10 rats Sprague-Dawley mâles ont reçu 0, 5, 50,

500, et 5 000 ppm de DnOP (estimation : 0, 0,4, 3,5, 37, et 350 mg/kg p.c. par jour chez des mâles; 0, 0,4, 4,1, 41, 403 mg/kg p.c. par jour chez des femelles) pendant 13 semaines. Chez les deux sexes, des effets ont été observés à la plus forte uniquement (de 350 à 403 mg/kg p.c. par jour pour les mâles et les femelles, respectivement). Ces effets comprenaient une hausse importante de l'activité de l'éthoxyrésorufine-O-déséthylase (EROD), un biomarqueur du récepteur d'hydrocarbure d'aryle (AhR). D'autres effets, tels que de faibles changements histologiques dans la thyroïde, y compris une réduction de la taille des follicules et de la densité des colloïdes, et dans le foie, y compris une prédominance endothéliale nucléaire, une hyperchromicité nucléaire et une anisocaryose, ont été observés. On a aussi remarqué une exacerbation du zonage des lobules hépatiques et de la vacuolisation cytoplasmique périveineuse chez des rats traités à la plus forte dose de DnOP. Dans cette étude, une DSENO de 37 mg/kg p.c. par jour et une DMENO de 350 à 403 mg/kg p.c. par jour ont été déterminées sur la base d'effets histologiques dans le foie et la thyroïde à la plus forte dose testée.

#### 9.2.3.4.3 Cancérogénicité

Le DUP n'a pas été classé en fonction de sa cancérogénicité par d'autres organismes internationaux. Aucune étude de toxicité chronique ou de cancérogénicité n'a été relevée pour ce phtalate ou son analogue, le DNOP.

On a signalé que le DnOP induisait de faibles hausses des peroxyosomes hépatiques dans certaines études (Mann *et al.*, 1985; Hinton *et al.*, 1986), mais pas dans d'autres (Lake *et al.*, 1984; Poon *et al.*, 1997). Des hausses des marqueurs enzymatiques associées à la prolifération des peroxyosomes (c.-à-d. carnitine acétyltransférase, oxydation du palmitoyl-CoA insensible au cyanure, et activité de l'énoyl-CoA hydratase) ont également été décrites chez des rats *in vivo* (Lake *et al.*, 1984) et *in vitro* avec du MnOP (Lake *et al.*, 1986).

Des rats Sprague-Dawley mâles partiellement hépatectomisés, initiés par une dose unique subcancérogène par injection intrapéritonéale de diéthylnitrosamine (DNA), suivie d'une dose de 500 mg/kg p.c. de DnOP mélangée à des aliments pendant 10 semaines ont montré une hausse importante du nombre de foyers hépatiques positifs de gamma-glutamyltransférase (DeAngelo *et al.*, 1986). Un changement semblable dans l'activité des enzymes hépatiques de la gamma-glutamyltransférase également été observé chez ces rats. Aucune preuve de l'élargissement du foie n'a été relevée, et le poids corporel moyen ne différait pas entre les groupes de rats. Des résultats similaires ont été signalés par Carter *et al.* (1992) lors de l'utilisation de rats F344 mâles partiellement hépatectomisés et initiés avec de la DNA. Dans ce cas-là, une période de traitement de 26 semaines aux doses de 250 et 500 mg/kg p.c. de DnOP a fortement augmenté l'expression des enzymes hépatiques (gamma-glutamyltransférase et glutathion S-transférase). Le nombre de nodules de glutathion S-transférase, mais pas celui de foyers modifiés de glutathion S-transférase, était également plus élevé avec des traitements à base de 500 mg/kg p.c. de DnOP. Les résultats de ces études laissent entendre que le DNOP pourrait être un agent promoteur de lésions précancéreuses hépatiques chez les rats.

Dans l'ensemble, seul un nombre limité d'études (sur l'exposition subchronique et de courte durée) ont évalué le potentiel du DNOP d'induire la cancérogénicité chez les animaux. Même s'il existe certaines données qui suggèrent que le DNOP peut promouvoir des lésions précancéreuses dans le foie de rats, il n'existe aucune donnée démontrant que le DnOP peut causer le cancer chez les animaux ou les humains.

#### **9.2.3.4.4 Génotoxicité**

Dans le cadre d'essais *in vitro*, le DUP n'était pas mutagène dans le test d'Ames sur des souches de *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 et TA1537 avec ou sans activation métabolique S9 (Zeiger *et al.*, 1985). Le DUP n'a également montré aucune activité mutagène dans un essai *in vitro* sur des lymphomes de souris avec ou sans activation métabolique (Barber *et al.*, 2000). Dans la même étude, le DUP n'a pas induit de transformation des cellules de souris BALB/3T3; aucune activation métabolique n'a été utilisée dans cet essai. Aucune étude *in vivo* n'a été relevée dans la documentation.

#### **9.2.3.4.5 Preuves de toxicité systémique chez les humains**

Il n'existe actuellement aucune information sur les effets systémiques potentiels du DUP chez les humains.

### **9.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine**

Les bases de données sur les effets pour les phtalates à chaîne longue sur la santé montrent que l'effet critique pour la caractérisation des risques est l'effet sur le foie. La toxicité systémique a été associée aux plus faibles niveaux d'exposition pour cette sous-catégorie de phtalates examinée à ce jour dans le cadre d'expériences sur les animaux. Un examen du potentiel de toxicité des phtalates à chaîne longue pour le développement et la reproduction a révélé que ce groupe de phtalates a des effets limités sur le mâle en développement. Vous trouverez ci-après différents aspects pris en considération pour la caractérisation du risque pour la santé humaine.

#### **9.3.1 Caractérisation des risques du DIDP**

En s'appuyant principalement sur le poids de la preuve découlant des renseignements disponibles, les effets critiques associés à l'exposition par voie orale au DIDP sont la cancérogénicité et les effets sur le foie.

Le DIDP n'a pas été classé en fonction de sa cancérogénicité par d'autres organismes internationaux. Dans une étude chronique, on a observé une incidence accrue de la leucémie des cellules mononucléaires (MNCL) chez des rats F344 des deux sexes à la dose la plus élevée (soit 479 et 620 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et les femelles, respectivement). Les fréquences dans les différents groupes exposés n'étaient pas liées à la dose. Même si les incidences de tumeurs dans les différents groupes exposés s'inscrivaient dans les plages historiques du NTP chez les rats F344 témoins, on

pourrait soutenir que les données de groupes témoins historiques provenant d'un différent laboratoire d'essai ont une pertinence limitée, et les incidences de tumeurs pourraient être liées au traitement. Les données historiques de l'éleveur utilisées par Cho *et al.* (2008) auraient été plus appropriées aux fins de comparaison, mais elles n'ont pas été retrouvées dans la documentation. Toutefois, une incidence accrue de la leucémie des cellules mononucléaires (MNCL) n'est probablement pas pertinente pour les humains, car cette lésion est un néoplasme commun chez les rats F344 vieillissants, et son incidence accrue chez des rats F344 exposés aux phtalates est susceptible d'être un effet propre à une espèce et à une souche (voir Santé Canada 2015c pour obtenir de plus amples renseignements sur le mode d'action).

Aucune autre tumeur liée au traitement n'a été observée dans l'étude ci-dessus, y compris le foie. Toutefois, on a démontré que le DIDP pouvait produire des adénomes hépatiques dans une étude de 26 semaines chez des souris mâles transgéniques exposées à 1 300 mg/kg p.c. par jour. L'auteur a laissé entendre que l'incidence accrue de néoplasmes hépatiques chez les souris est liée à la prolifération des peroxyosomes. Le mode d'action de la cancérogénicité hépatique chez les rongeurs avec des proliférateurs de peroxyosomes n'a pas été complètement élucidé et le potentiel cancérogène du DIDP chez les humains demeure vague (Santé Canada, 2015c).

Les renseignements disponibles sur la génotoxicité indiquent que le DIDP n'est pas susceptible d'être génotoxique.

Un examen du potentiel de toxicité systémique du DIDP a révélé que ce phtalate provoque des effets principalement dans le foie. Aucun effet systémique n'a été relevé chez les rats après une exposition à court terme au DIDP par inhalation (une seule étude disponible). Cependant, plusieurs études à doses répétées ont montré que le foie est le principal organe cible chez les rats et les chiens après une exposition répétée à ce phtalate par voie orale (voir le tableau 9-22). Les principaux effets observés comprennent une hausse du poids du foie, une hausse des niveaux d'enzymes peroxyosomales et des changements histologiques. Des hausses du poids des reins ont également été observées dans quelques études. Des changements histopathologiques ont été notés dans cet organe chez les rats et les souris mâles dans deux études de la cancérogénicité, à des doses plus élevées que celle à laquelle des changements histopathologiques dans le foie ont été observés. Ces effets pourraient être liés à une néphropathie à  $\alpha$ -2u-globuline (effet propre au rat chez les mâles) et être d'une pertinence limitée pour l'évaluation du risque pour la santé humaine).

**Tableau 9-22. Résumé des effets systémiques critiques après l'exposition par voie orale au DIDP**

Paramètre	Espèce	Effet	DMENO (mg/kg p.c. par jour)	DSENO (mg/kg p.c. par jour)	Référence
À court terme	Rats	Augmentation du poids du foie chez les mâles accompagnée de changements histologiques à la dose la plus élevée	300	300 (femelles)	BIBRA, 1986
Toxicité subchronique	Chien	Augmentation du poids du foie accompagnée de changements histologiques.	75	15	Hazleton Laboratories, 1968b
Toxicité chronique	Rats	Changements histopathologiques dans le foie chez les mâles	22	-	Cho <i>et al.</i> , 2008

Un examen du potentiel de toxicité pour le développement et la reproduction du DIDP a montré que ce phtalate réduisait la survie des nouveau-nés dans plusieurs générations à des doses supérieures à celles auxquelles des effets sur le foie sont observés dans des études de la toxicité chronique et subchronique (DMENO de 134 à 150 mg/kg p.c. par jour; Hushka *et al.*, 2001). Des effets nocifs chez des mâles en développement étaient limités à des changements du poids des organes.

La principale source d'exposition au DIDP pour la population générale devrait être la poussière domestique (ingestion orale) pour les nourrissons et les enfants âgés de 0 à 11 ans, et les aliments et les boissons (ingestion orale) pour les personnes âgées de 12 ans et plus. Le contact cutané avec des articles en plastique (meubles, gants, etc.) a également été évalué pour les nourrissons (de 0 à 18 mois) et les adultes. Enfin, les concentrations de métabolites de DIDP (MOiDP, MHiDP et MCiNP) dans des échantillons d'urine ont été converties en estimations de l'absorption quotidienne de DIDP pour l'ensemble de la population canadienne, à l'aide de la dosimétrie inversée; ces estimations représentent une dose interne provenant de toutes les sources.

Les comparaisons des estimations d'exposition pour le DIDP provenant de diverses sources avec la DMENO de 22 mg/kg p.c. par jour de DIDP, d'après les effets histopathologiques dans le foie de rats mâles après une exposition chronique par voie orale (Cho *et al.*, 2008), sont présentées dans le tableau 9-23.

**Tableau 9-23. Résumé des marges d'exposition au DIDP pour les sous-populations soumises à la plus forte exposition**

Groupe d'âge et scénario d'exposition	Tendance centrale (limite supérieure) – Estimation de l'exposition (µg/kg par jour)	Marge d'exposition (ME) <sup>c</sup> d'après une DMENO par voie orale de 22 mg/kg p.c. par jour tirée de Cho <i>et al.</i> , 2008
Enfants (mâles) de 6 à 11 ans : biosurveillance, moyenne (95 <sup>e</sup> centile), NHANES	1,4 (4,4)	15 714 (5000)
Nourrissons (de 0 à 18 mois) <sup>a</sup> : exposition aux produits de plastique, par voie cutanée	0,27 <sup>b</sup> (2,16)	81 481 (10 185)
Enfants de 0,5 à 4 ans : aliments et poussière, par voie orale	0,514 (2,87)	42 802 (7666)
Adolescents de 12 à 19 ans : aliments et poussière, par voie orale	0,075 (0,726)	293 333 (30 303)
Adultes (mâles) de plus 20 ans : biosurveillance, moyenne (95 <sup>e</sup> centile), NHANES	0,76 (4,4)	28 947 (5000)
Adultes (femelles) de plus 20 ans : biosurveillance, moyenne (95 <sup>e</sup> centile), NHANES	0,65 (4,9)	33 846 (4490)
Adultes de 20 à 59 ans : aliments et poussière, par voie orale	0,068 (0,715)	323 529 (30 769)
Adultes de plus de 20 ans <sup>a</sup> : exposition à des articles en plastique, par voie cutanée	0,27 <sup>b</sup> (0,85)	81 481 (25 581)

<sup>a</sup> Estimation ajustée en fonction d'un taux d'absorption par voie cutanée de 1 % de DIDP.

<sup>b</sup> Estimation de l'exposition de la limite inférieure.

<sup>c</sup> Marge d'exposition : tendance centrale et (limite supérieure)

Les marges d'exposition ci-dessus sont jugées adéquates pour rendre compte des incertitudes dans les bases de données concernant les effets sur la santé et l'exposition et protéger les mâles, mais aussi les femelles, des effets toxiques potentiels du DIDP sur le développement et la reproduction et des effets sur d'autres systèmes d'organes. De plus, ces marges d'exposition sont considérées comme étant adéquates, car elles portent sur la cancérogénicité potentielle du DIDP qui peut avoir lieu à des doses plus élevées.

### 9.3.2 Caractérisation des risques du DUP

Le DUP n'a pas été classé en fonction de sa cancérogénicité par d'autres organismes internationaux et aucune étude de toxicité chronique ou de cancérogénicité n'a été relevée pour ce phtalate. Même s'il existe certaines données découlant d'études de la toxicité subchronique et à court terme qui suggèrent que le DNOP peut promouvoir des

lésions précancéreuses dans le foie de rats à des doses élevées (500 mg/kg p.c. par jour), il n'existe aucune donnée démontrant que le DnOP peut causer le cancer chez les animaux et les humains. Les renseignements disponibles sur la génotoxicité indiquent que le DUP n'est vraisemblablement pas génotoxique.

Un examen du potentiel de toxicité systémique du DUP a révélé que ce phtalate provoque des effets principalement dans le foie, comme des changements du poids du foie accompagnés d'effets histopathologiques (tableau 9-24). La plus faible DMENO pour l'exposition à court terme était de 1 145 mg/kg p.c. par jour, d'après la baisse du gain de poids et la hausse des poids relatif et absolu du foie chez les deux sexes accompagnées d'une incidence accrue de lésions hépatiques chez les mâles (BIBRA, 1985; Barber *et al.*, 1987). La plus faible DMENO pour l'exposition subchronique par voie orale allait de 350 à 403 mg/kg p.c. par jour, d'après la hausse des activités enzymatiques dans le foie et des effets histologiques dans le foie et la thyroïde chez des rats traités au DnOP (Poon *et al.*, 1997).

**Tableau 9-24. Résumé des effets systémiques critiques associés à l'exposition par voie orale au DUP**

Paramètre	Espèce	Effet	DMENO (mg/kg p.c. par jour)	DSENO (mg/kg p.c. par jour)	Référence
À court terme	Rats	Diminution du gain de poids corporel et augmentation du poids du foie et des reins, accompagnées de lésions hépatiques	1 145	282	Barber <i>et al.</i> , 1987
Toxicité subchronique	Rats DnOP	Augmentation des activités enzymatiques dans le foie et des effets histologiques dans le foie et les glandes thyroïdes	≤ 350-403	37	Poon <i>et al.</i> , 1997

Un examen des effets potentiels du DUP sur le développement et la reproduction a montré que ce phtalate présente un effet limité sur le système reproducteur de mâles. La distance anogénitale chez les mâles a été légèrement réduite dans les fœtus de mères exposées au DUP pendant la gestation (JG6-20), et une différence statistiquement significative n'a été observée qu'à la dose moyenne. Une augmentation de l'occurrence des côtes lombaires surnuméraires a été observée chez les fœtus dans les groupes traités à 500 et 1 000 mg/kg p.c. par jour, comparativement aux témoins (DSENO de 250 mg/kg p.c. par jour; Saillenfait *et al.*, 2013). Des baisses du nombre et de la motilité des spermatozoïdes ont été observées chez des rats pubères, mais aucun autre effet néfaste dans les testicules n'a été constaté à des doses relativement élevées (2 200 mg/kg p.c. par jour; Kwack *et al.*, 2009). Par ailleurs, on n'a observé aucun effet grave sur la reproduction chez des mâles adultes après l'exposition au D911P ou au DnOP, deux substances considérées comme des analogues du DUP. À la lumière de

ces résultats, le potentiel du DUP de provoquer des effets liés au syndrome de phtalate du rat chez des animaux est peu probable.

La principale source d'exposition au DUP pour la population générale devrait être la poussière domestique (ingestion orale) pour les enfants et les jeunes âgés de 0 à 19 ans. Le contact cutané avec des articles en plastique (meubles, gants, etc.) a également été évalué pour les nourrissons (de 0 à 18 mois) et les adultes.

Des comparaisons d'estimations de l'exposition au DUP par ingestion orale de poussière domestique ou par exposition cutanée, découlant d'articles en plastique avec la DSENO de 37 mg/kg p.c. par jour de DnOP, d'après des hausses des activités enzymatiques dans le foie et des effets histologiques dans le foie et la thyroïde chez des rats après une exposition subchronique par voie orale (Poon *et al.*, 1997), sont présentées dans le tableau 9-25.

**Tableau 9-25. Résumé des marges d'exposition au DUP pour les sous-populations soumises à la plus forte exposition**

<b>Groupe d'âge et scénario d'exposition</b>	<b>Tendance centrale (limite supérieure) – Estimation de l'exposition (µg/kg par jour)</b>	<b>Marge d'exposition (ME)<sup>c</sup> d'après une DSENO par voie orale de 37 mg/kg p.c. par jour tirée de Poon <i>et al.</i>, 1997 (DnOP)</b>
Nourrissons de 0 à 6 mois : poussière, par voie orale	0,0198 (0,349)	Plus de 1 000 000 (106 000)
Nourrissons (de 0 à 18 mois) <sup>a</sup> : exposition aux produits de plastique, par voie cutanée	2,7 <sup>b</sup> (21,6)	13 704 (1712)
Adolescents/adultes de 12 à 19 ans : poussière, par voie orale	0,000234 (0,004)	Plus de 1 000 000
Adultes de plus de 20 ans <sup>a</sup> : exposition à des articles en plastique, par voie cutanée	2,7 <sup>b</sup> (8,5)	13 704 (4353)

<sup>a</sup> Estimation ajustée en fonction d'un taux d'absorption cutanée de 10 % par défaut.

<sup>b</sup> Estimation de l'exposition de la limite inférieure.

<sup>c</sup> Marge d'exposition : tendance centrale et (limite supérieure)

Les marges d'exposition ci-dessus sont jugées adéquates pour rendre compte des incertitudes dans les bases de données concernant les effets sur la santé et l'exposition et protéger les mâles, mais aussi les femelles, des effets toxiques potentiels du DUP sur le développement et la reproduction et des effets sur d'autres systèmes d'organes.

### 9.3.3 Points à examiner

Les plus importantes sources d'exposition aux phtalates pour la population générale du Canada comprennent les milieux naturels, la poussière, les aliments, et les emballages alimentaires. D'autres sources comprennent, sans toutefois s'y limiter, le port de textiles contenant des phtalates et l'utilisation d'autres produits utilisés par les consommateurs (produits de bricolage, produits de soins personnels, etc.).

En ce qui a trait à l'utilisation d'adhésifs, de produits d'étanchéité et de revêtements contenant des phtalates à chaîne longue, l'exposition ne serait pas considérée comme une source de préoccupation pour la santé humaine en fonction des éléments suivants :

L'absorption cutanée de phtalates à chaîne longue chez les rats est faible (1 % à 4 %), et des indices probants montrent que la peau humaine est moins perméable aux diesters phtaliques que la peau de rat. En outre, la rétention dans la peau est trois à six fois plus élevée chez le rat par rapport à l'humain (Mint et Hotchkiss, 1993; Mint *et al.*, 1994). La répartition dans les tissus des rats est généralement faible, ne montrant aucune accumulation, et l'excrétion est rapide, notamment de l'ordre de quelques heures à quelques jours.

L'exposition découlant de l'utilisation de ces produits serait de très courte durée (aiguë) par voie cutanée.

En général, les phtalates ne sont pas considérés comme des substances toxiques, avec des niveaux de DL<sub>50</sub> liés à une exposition cutanée étant au moins deux à cinq fois plus élevés que les valeurs par voie orale (Draize *et al.* 1948; Eastman Kodak 1978; David *et al.* 2001; Monsanto Company 1970 citée dans l'EPA des États-Unis 2006, 2010).

Des renseignements toxicocinétiques par voie cutanée aiguë indiquent que les organes reproducteurs ne sont pas un organe cible, et que la présence et le temps de séjour dans d'autres tissus (adipeux et musculaires) sont très faibles après sept jours (0,14 % à 0,33 % de la dose appliquée; Elsis *et al.*, 1989).

Cela est conforme aux évaluations d'autres administrations gouvernementales qui ont mis l'accent sur l'évaluation des expositions répétées (ECHA, 2013a; US CPSC CHAP, 2014).

## 9.4 Incertitudes dans l'évaluation des risques pour la santé humaine

Des incertitudes sont associées à l'utilisation d'analogues comme le DnOP et le D911P pour la caractérisation des effets du DUP sur la santé humaine.

Il y a peu ou pas d'études (impliquant une voie d'administration quelconque) sur la toxicité neurodéveloppementale du DIDP ou du DUP. De plus, il n'y a aucune étude disponible portant sur deux générations pour le DUP.

La majorité des études dans la base de données sur les effets toxiques du DIDP et du DUP sur la reproduction et le développement se limitent à une espèce (le rat) et principalement aux mâles. Il y a une certaine incertitude associée non seulement à l'importance biologique potentielle des effets, mais également à la sensibilité des effets après l'exposition à ce groupe de substances chez les humains mâles et femelles, mais les renseignements actuels ne permettent pas aux conclusions de stipuler le contraire.

On manque d'études à doses répétées de courte à longue durée pour le DUP, et aucune étude de la cancérogénicité n'était disponible pour ce phtalate. Il y a une incertitude associée au mode d'induction des tumeurs pour le DUP. Les modes d'action postulés ont été déterminés, mais ils n'ont pas été complètement élucidés. Ainsi, le potentiel cancérogène du DIDP chez les humains reste peu connu et constitue une incertitude.

Des études de l'exposition par inhalation sont limitées aux études de toxicité aiguë pour le DIDP et le DUP. Aucune étude de l'exposition cutanée n'a été relevée pour cette substance.

Même si une approche d'évaluation rigoureuse a été mise en œuvre avec les données épidémiologiques humaines disponibles, une incertitude existe toujours quant à la pertinence de ces études indiquant le danger potentiel de certains phtalates pour les humains. Des études épidémiologiques menées rigoureusement montrant des associations solides et constantes entre le facteur d'exposition et un résultat peuvent fournir une forte indication d'inférence causale. Cependant, des études d'observation dans diverses populations constituent un défi à la fois pour la mesure de l'exposition et la mesure du résultat, et ont de par leur nature des biais et des facteurs de confusion (Lucas et McMichael 2005). La majorité des études épidémiologiques examinées étaient des études transversales dans lesquelles une séquence temporelle où l'exposition précède les conséquences ne peut pas être établie. De plus, plusieurs répercussions associées à l'exposition aux phtalates dans les études épidémiologiques chez les humains ont de longues périodes de latence (telles que le cancer, le diabète, l'obésité, les maladies cardiovasculaires) et des étiologies multifactorielles (emplacement géographique, statut socio économique, régime, mode de vie, propension génétique, stressors non chimiques), et sont de nature chronique, alors que les phtalates ont une courte demi-vie biologique et leur mesure ne représente donc qu'un instantané de l'exposition récente. De plus, les données de biosurveillance ont montré que certains phtalates sont omniprésents et qu'ils ne peuvent donc pas être classés comme présents ou absents, mais plutôt comme une variable continue, souvent sur une gamme limitée.

Bien qu'on ait argumenté que même en l'absence de méthodes uniformes, une association solide devrait produire des constatations uniformes (La Kind *et al.*, 2012), la faible reproductivité continue de figurer de façon prééminente dans les études épidémiologiques concernant les phtalates. S'ajoutant au manque de clarté est le fait que les humains sont simultanément exposés à de multiples phtalates provenant de multiples sources par de multiples voies, ainsi qu'à d'autres agents environnementaux

qui peuvent partager des domaines d'effet coïncidents, dont le bisphénol A, certains métaux et composés organochlorés, tels que les BPC, les dioxines et divers pesticides organiques persistants. Dans son rapport final en 2014, le US Chronic Hazard Advisory Panel (CHAP) sur les phtalates a conclu qu'en dépit de la quantité croissante d'études signalant des associations entre l'exposition aux phtalates et la santé humaine, et que beaucoup des effets de santé signalés concordent avec le syndrome de Klinefelter chez les humains, il existe des limites reconnues à ces études semblables à celles décrites ci-dessus. Celles-ci n'ont donc pas été utilisées dans la caractérisation des risques (US CPSC CHAP 2014). Un autre récent examen a permis de constater que les preuves épidémiologiques d'associations aux effets sur la reproduction et le développement découlant des phtalates sont minimales à faibles dans la plupart des cas (Kay *et al.* 2014).

En outre, il y a des incertitudes associées à l'estimation de l'absorption du DIDP et du DUP à partir des milieux naturels, en raison des données très limitées sur la surveillance disponibles pour ces phtalates dans l'air, l'eau potable et le sol. Le niveau de confiance est de modéré à élevé quant au fait que les estimations de l'absorption découlant de la poussière domestique sont représentatives de l'exposition potentielle de la population générale du Canada, étant donné que les données sont fondées sur les résultats d'une étude de surveillance de la poussière domestique au Canada.

Le niveau de confiance est modéré à élevé quant au fait que l'estimation de l'exposition alimentaire calculée pour le DIDP est représentative de la population générale du Canada, étant donné que des données de surveillance canadiennes étaient disponibles. Toutefois, des incertitudes subsistent à l'égard de la méthodologie de mesure des mélanges dans diverses matrices alimentaires. Concernant la présence de phtalates dans les aliments, on note des incertitudes dans la documentation au sujet de la présentation des seuils de détection et des limites de dosage, car certaines publications présentent la limite de détection de l'instrument au lieu d'incorporer la concentration de fond de contamination aux phtalates. Il existe également une incertitude associée à l'absorption potentielle du DUP dans la nourriture, puisque cette substance est présente dans des bases de données internationales, ce qui indique un potentiel d'exposition par contact avec des aliments; toutefois, aucune donnée de surveillance quant à la présence de la substance dans les aliments n'a été relevée. On note aussi une incertitude liée à l'absorption à partir du lait maternel pour le DIDP et le DUP.

De manière générale, pour les deux phtalates évalués dans le présent document, il existe des incertitudes dans l'estimation de l'exposition cutanée par contact avec des produits utilisés par les consommateurs, d'après le peu de renseignements propres à la substance concernant la présence et la migration des phtalates à partir de ces produits au fil du temps. Par conséquent, il est difficile de dire dans quelle mesure les phtalates sont disponibles pour le transfert dans la peau à la suite du contact. Une autre incertitude est associée aux paramètres utilisés (p. ex. la surface de contact, la durée de l'exposition, et la migration à partir de produits de plastique dans la peau), entraînant une hausse de la variabilité et de l'incertitude liées au calcul des estimations de

l'exposition par voie cutanée. De plus, les méthodes utilisées pour déterminer ces scénarios et ces taux de migration (particulièrement pertinents pour ces substances, étant donné que les taux de migration pour le DEHP dans l'exsudation ont été utilisés) reposent sur un jugement professionnel, accentuant ainsi l'incertitude liée aux estimations de l'exposition calculées; cependant, on est confiant quant au fait que les hypothèses utilisées étaient prudentes.

Un certain nombre d'hypothèses sont formulées pour calculer des estimations de l'absorption à partir de données de biosurveillance, qui représentent une source d'incertitude; c.-à-d. les hypothèses selon lesquelles des échantillons ponctuels d'urine seraient représentatifs de concentrations à l'état d'équilibre, les hypothèses liées à la correction créatininique, et l'utilisation de données déduites à partir d'analogues liées à des facteurs de fraction d'excrétion urinaire fondés sur des similarités structurales pour le DIDP. Toutefois, on est confiant quant au fait que les hypothèses utilisées pour calculer des estimations de l'absorption sont adéquates et prudentes.

Par ailleurs, il existe des incertitudes liées à l'utilisation de valeurs d'absorption du DIDP découlant de l'étude NHANES comme substitut pour la population canadienne, et à la quantification de mélanges de métabolites dans des échantillons d'urine (plusieurs concentrations de pointe observées). Toutefois, le niveau de confiance à l'égard de la base de données de biosurveillance pour le DIDP est élevé, car elle représente un grand nombre de points de données recueillis récemment auprès de personnes en Amérique du Nord, couvrant un vaste spectre d'âges et comprenant des sous-populations canadiennes comme les femmes enceintes.

En raison du manque de données ou des données limitées sur les effets sur la santé pour toutes les voies et durées d'exposition pertinentes, une approche d'extrapolation voie-à-voie est requise, et l'utilisation de niveaux d'effets découlant d'études impliquant une durée d'exposition plus ou moins longue a été appliquée. Dans le cas d'incohérences dans les durées des scénarios, étant donné qu'une exposition quotidienne est comparée aux niveaux d'effets pour la santé issus d'études sur des animaux plus longues, le degré de confiance est élevé quant au fait que les ME calculées sont prudentes.

On relève une certaine incertitude à l'égard de la biodisponibilité orale potentielle des phtalates à chaîne longue, notamment l'exposition systémique estimée à laquelle des effets sont observés dans des études sur des animaux après l'administration. Il existe des renseignements selon lesquels l'absorption de ces phtalates pourrait être, en fonction de leur taille, inférieure à 100 % (31 % à 56 %; voir la section 9.2.1), bien que les études soient limitées pour ce sous-groupe. L'absorption d'une substance est influencée par les taux de métabolisme et d'excrétion d'un organisme et par différentes voies à n'importe quel moment de la mesure. Ces limites ne permettent pas de modifications précises de la caractérisation des risques pour chaque phtalate; toutefois, les marges d'exposition estimées sont considérées comme étant adéquates pour tenir compte de cette incertitude.

## Références

- Abb, M., Heinrich, T., Sorkau, E., Lorenz, W. 2009. Phthalates in house dust. *Environ Int* 35:965-970.
- [ACC] American Chemistry Council. 2001. High production volume (HPV) chemical challenge program test plan for the phthalate esters category. December 10, 2001. Prepared by ExxonMobil Biomedical Sciences, Inc. for the Phthalate Esters Panel HPV Testing Group of the American Chemistry Council. Washington (DC) : American Chemistry Council.
- ACD/Percepta [module de prévision]. c1997-2012. Toronto (Ontario) : Advanced Chemistry Development. [consulté le 23 octobre 2014]. Accès : [www.acdlabs.com/products/percepta/](http://www.acdlabs.com/products/percepta/)
- 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.
- Akahori, Y., Nakai, M., Yamasaki, K., Takatsuki, M., Shimohigashi, Y., Ohtaki, M. 2008. Relationship between the results of in vitro receptor binding assay to human estrogen receptor and in vivo uterotrophic assay: comparative study with 65 selected chemicals. *Toxicol in Vitro* 22:225-231.
- Albro, P.W., Moore, B. 1974. Identification of the metabolites of simple phthalate diesters in rat urine. *J Chromatogr* 94(0):209-18.
- Albro, P.W., Lavenhar, S.R. 1989. Metabolism of di(2-ethylhexyl)phthalate. *Drug Metab Rev* 21(1):13-34.
- Alin, J., Hakkarainen, M. 2011. Microwave heating causes rapid degradation of antioxidants in polypropylene packaging, leading to greatly increased specific migration to food simulants as shown by ESI-MS and GC-MS. *J Agr Food Chem* 59:5418-5427.
- Anderson, W.A., Castle, L., Hird, S., Jeffery, J., Scotter, M.J. 2011. A twenty-volunteer study using deuterium labelling to determine the kinetics and fractional excretion of primary and secondary urinary metabolites of di-2-ethylhexylphthalate and di-isobutylphthalate. *Food Chem Toxicol*. 49:2022-2029. doi: 10.1016/j.fct.2011.05.013.
- [AOPWIN] Atmospheric Oxidation Program for Windows [modèle d'évaluation]. 2010. Version 1.92a. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>
- Ash, M., Ash, I. 2003. Handbook of paint and coating raw materials. Vol. 2, 2<sup>e</sup> éd. Endicott (NY) : Synapse Information Resources Inc.

Babich, M.A., Chen, S.B., Greene, M.A., Kiss, C.T., Porter, W.K., Smith, T.P., Wind, M.L., Zamula, W.W. 2004. Risk assessment of oral exposure to diisononyl phthalate from children's products. *Regul Toxicol Pharmacol* 40:151-167.

Barber, E.D., Astill, B.D., Moran, E.J., Schneider, B.F., Gray, T.J., Lake, B.G., Evans, J.G. 1987. Peroxisome induction studies on seven phthalate esters. *Toxicol and Indust Health* 3(2):7-24.

Barber, E.D., Teetsel, N.M., Kolberg, K.F., Guest, D. 1992. A comparative study of the rates of in vitro percutaneous absorption of eight chemicals using rat and human skin. *Fundam Appl Toxicol* 19(4):493-7.

Barber, E.D., Cifone, M., Rundell, J., Przygoda, R., Astill, B.D., Moran, E., Mulholland, A., Robinson, E., Schneider, B. 2000. Results of the L5178Y mouse lymphoma assay and the Balb/3T3 cell *in vitro* transformation assay for eight phthalate esters. *J Appl Toxicol* 20:69-80 [cité dans US CPSC 2010a].

Barron, M.G., Albro, P.W., Hayton, W.L. 1995. Biotransformation of di(2-ethylhexyl)phthalate by rainbow trout. *Environ Toxicol Chem* 14(5):873-876.

Barros, H.D., Pereira da Silva Zamith, H., Bazilio, F.S., Jaeger de Carvalho, L., de Mello Pereira Abrantes, S. 2011. Identification of fatty foods with contamination possibilities by plasticizers when stored in PVC film packaging. *Ciênc Technol Aliment Campinas* 31:547-552.

BASF AG. 1969a. Bericht über den 28-Tage-Ratten-Fütterungsversuch mit PALATINOL Z [cité dans ECJRC 2003].

BASF AG. 1969b. Bericht über den 90-Tage-Ratten-Fütterungsversuch mit PALATINOL Z [cité dans ECJRC 2003, NICNAS 2008a, US CPSC 2010a].

BASF. 2009. Palatinol® 111P-I Di-Undecyl Phthalate (stabilized with 0.1% Topanol CA). Accès : [http://www2.basf.us/plasticizers/pdfs/Palatinol111P-I\(01TCA\)TDSFebruary2009.pdf](http://www2.basf.us/plasticizers/pdfs/Palatinol111P-I(01TCA)TDSFebruary2009.pdf) [consulté le 23 juin 2014].

[BBM with Mitigating Factors] Baseline Bioaccumulation Model with Mitigating Factors. 2008. Gatineau (Québec) : Environnement Canada, Division des substances existantes [modèle développé selon celui de Dimitrov *et al.*, 2005].

[BCFBAF] Bioaccumulation Program for Windows [modèle d'évaluation]. 2010. Version 3.10. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consulté le 4 juin 2014]. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)

[BDIPSN] Base de données sur les ingrédients de produits de santé naturels [base de données sur Internet]. 2014. Ottawa (Ontario) : Santé Canada. Accès : <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhpid-bdipsn/search-rechercheReq.do?url=&lang=fra>

[BDPP] Base de données sur les produits pharmaceutiques [base de données sur Internet]. 2014. Ottawa (Ontario), Santé Canada. Accès : <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>.

[BDPSNH] Base de données des produits de santé naturels homologués [base de données sur Internet]. 2014. Ottawa (Ontario) : Santé Canada. Accès : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licen-prod/lnhpd-bdpsnh-fra.php>

Bergh, C., Torgrip, R., Emenius, G., Ostman, C. 2011a. Organophosphate and phthalate esters in air and settled dust – a multi-location indoor study. *Indoor Air* 21:67-76.

Bergh, C., Aberg, K., Svartengren, M., Emenius, G., Ostman, C. 2011b. Organophosphate and phthalate esters in indoor air: a comparison between multi-storey buildings with high and low prevalence of sick building symptoms. *J Environ Monit* 13:2001-2009.

Bertelsen, R.J., Carlsen, K.C., Calafat, A.M., Hoppin, J.A., Haland, G., Mowinckel, P., Carlsen, K.H., Løvik, M. 2013. Urinary biomarkers for phthalates associated with asthma in Norwegian children. *Environ Health Perspect* 121(2):251-256.

Bi, X., Pan, X., Yuan, S., Wang, Q. 2013. Plasticizer contamination in edible vegetable oil in a U.S. retail market. *J Agr Food Chem* 61:9502-9509.

[BIBRA] British Industrial Biological Research Association. 1985. A 21-day feeding study of diundecyl phthalate to rats: effects on the liver and liver lipids. Report no 0495/4/84 [cité dans HPVIS 2002].

[BIBRA] British Industrial Biological Research Association. 1986. A 21-day feeding study of di-isodecyl phthalate to rats: effects on the liver and liver lipids. Report no 0495/5/85 [cité dans ECJRC 2003].

Biedermann-Brem, S., Biedermann, M., Pfenninger, S., Bauer, M., Altkofer, W., Rieger, K., Hauri, U., Droz, C., Grob, K. 2008. Plasticizers in PVC toys and childcare products: what succeeds the phthalates? Market survey 2007. *Chromatographia* 68:227-234.

[BIOWIN] Biodegradation Probability Program for Windows [modèle d'évaluation]. 2010. Version 4.10. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation. [consulté le 30 mai 2014]. Accès : [www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm)

- Björklund, K., Cousins, A.P., Strömvall, A.-M., Malmqvist, P.-A. 2009. Phthalates and nonylphenols in urban runoff: Occurrence, distribution and area emission factors. *Sci Total Environ* 407:4665-4672.
- Blair, J.D., Ikonomou, M.G., Kelly, B.C., Surridge, 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.
- Boethling, R.S., Alexander, M. 1979. Effect of concentration of organic chemicals on their biodegradation by natural microbial communities. *Appl Environ Microbiol* 37(6):1211-1216.
- [OCDE] *Boîte à outils QSAR* [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 : <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/theoecdqsartoolbox.htm>. [consulté le 21 août 2014].
- Bornehag, C., Lundgren, B., Weschler, C.J., Sigsgaard, T., Hagerhed-Engman, L., Sundell, J. 2005. Phthalates in indoor dust and their association with building characteristics. *Environ Health Perspect* 113(10):1399-1404.
- Bradlee, C.A., Thomas, P. 2003. Aquatic toxicity of phthalate esters. *In*: Hutzinger O, (éd.), The handbook of environmental chemistry. Volume 3. Anthropogenic compounds. Part Q. Berlin (Allemagne) : Springer-Verlag. p. 263-298.
- Bradley, E.L., Burden, R.A., Bentayeb, K., Driffield, M., Harmer, N., Mortimer, D.N., Speck, D.R., Ticha, J., Castle, L. 2013. Exposure to phthalic acid, phthalate diesters and phthalate monoesters from food stuff: UK total diet study results. *Food Addit Contam A* 30(4):735-742.
- Breous, E., Wenzel, A., Loos, U. 2005. The promoter of the human sodium/iodide symporter responds to certain phthalate plasticisers. *Mol Cell Endocrinol* 244(1):75-78.
- Brown, D., Thompson, R.S. 1982a. Phthalates and the aquatic environment: Part 1. The effect of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and di-isodecyl phthalate (DIDP) on the reproduction of *Daphnia magna* and observations on their bioconcentration. *Chemosphere* 11(4):417-426.
- Brown, D., Thompson, R.S. 1982b. Phthalates and the aquatic environment: Part II. The bioconcentration and depuration of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and di-isodecyl phthalate (DIDP) in mussels (*Mytilus edulis*). *Chemosphere* 11(4):427-435.
- Brown, D., Thompson, R.S., Stewart, K.M., Croudace, C.P., Gillings, E. 1996. The effect of phthalate ester plasticisers on the emergence of the midge (*Chironomus riparius*) from treated sediments. *Chemosphere* 32(11):2177-2187.

Brown, D., Croudace, C.P., Williams, N.J., Shearing, J.M., Johnson, P.A. 1998. The effect of phthalate ester plasticisers tested as surfactant stabilised dispersions on the reproduction of the *Daphnia magna*. *Chemosphere* 36(6):1367-1379.

[BSMEPH] Bavarian State Ministry of the Environment and Public Health. 2012. Submission of information via the public consultation on ECHA's draft review report by the Bavarian State Ministry of the Environment and Public Health (Bayerisches Staatsministerium für Umwelt und Gesundheit). Comment reference number 19. Accès (commentaires du public) : <http://echa.europa.eu/web/guest/addressing-chemicals-of-concern/restriction/consultations-draft-review-report> [cité dans ECHA, 2013].

Buser MC, Murray HE, Scinicariello F. 2014. Age and sex differences in childhood and adulthood obesity association with phthalates: Analyses of NHANES 2007-2010. *Int J Hygiene and Env Health* 217:687-694.

Bureau Européen des Substances Chimiques. 2008. European Union risk assessment report; CAS No: 117-81-7; EINECS No: 204-211-0; bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). 2nd Priority List, Volume 80. Institute for Health and Consumer Protection. Report no. EUR 23384 EN. pp. 588.  
<http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/111111111/5648/1/dehpreport042.pdf>.

Calafat, A.M., Silva, M.J., Reidy, J.A., Earl Gray, L., Samandar, E., Preau, J.L., Herbert, A.R., Needham, L.L. 2006. Mono-(3-carboxypropyl) phthalate, a metabolite of di-n-octyl phthalate. *J Toxicol Environ Health* 69(3-4):215-27.

Call, D.J., Cox, D.A., Geiger, D.L., Genisot, K.I., Markee, T.P., Brooke, L.T., Polkinghorne, C.N., VandeVenter, F.A., Gorsuch, J.W., Robillard, K.A., Parkerton, T.F., Reiley, M.C., Ankley, G.T., Mount, D.R. 2001. An assessment of the toxicity of phthalate esters to freshwater benthos. 2. Sediment exposures. *Environ Toxicol Chem* 20(8):1805-1815.

Canada. 1999. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999*. L.C., 1999, c. 33, Gazette du Canada, Partie III, vol. 22, n° 3. Accès : <https://web.archive.org/web/20130311223533/http://www.gazette.gc.ca/archives/p3/1999/g3-02203.pdf>

Canada. 2013. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999 : Avis concernant certaines substances de phtalates*, Gazette du Canada, Partie I, vol. 147, n° 28, p. 1801-1823. Acc;es: <http://gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2013/2013-07-13/html/notice-avis-fra.html#phthalates>

Carter, J.H., Richmond, R.E., Carter, H.W., Potter, C.L., Daniel, F.B., DeAngelo, A.B. 1992. Quantitative image cytometry of hepatocytes expressing gamma-glutamyl transpeptidase and glutathione S-transferase in diethylnitrosamine-initiated rats treated with phenobarbital and/or phthalate esters. *J Histochem Cytochem* 40(8):1105-1115.

Casas, L., Fernandez, M.F., Llop, S., Guzems, M., Ballester, F., Olea, N., Irurzun, M.B., Rodriguez, L.S.M., Riano, I., Tardon, A., *et al.* 2011. Urinary concentrations of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children. *Environ Int* 37:858-866.

CATALOGIC [modèle informatique]. 2012. Version 5.11.6. Bourgas (Bulgarie) : Bourgas Prof. Assen Zlatarov University, Laboratory of Mathematical Chemistry. Accès : [www.oasis-lmc.org/?section=software&swid=1](http://www.oasis-lmc.org/?section=software&swid=1)

[CDC] Centres for Disease Control and Prevention. 2013. 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)

[CE] Commission européenne. 2004. Guidance document on dermal absorption. 19 Mars 2004. Bruxelles (Belgique) : Commission européenne, Direction générale de la santé et de la protection des consommateurs. Accès : [https://web.archive.org/web/20070226132811/http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/guidance/wrkdoc20\\_rev\\_en.pdf](https://web.archive.org/web/20070226132811/http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/guidance/wrkdoc20_rev_en.pdf)

Cheminfo Services Inc. 2013a. Chemical Management Plan 2 (CMP2) Scoping Project for Substance Information. Draft Final Report on Phthalates. Markham (Ontario) : Cheminfo Services Inc. Soumis à Environnement Canada, Gatineau (Québec).

Cheminfo Services Inc. 2013b. Plastic product study (Review of the potential for releases of CMP II substances and organotins from plastic products). Final report. March 28, 2013. Soumis à Environnement Canada, Gatineau (Québec).

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.

Cho, W.-S., Han, B.S., Ahn, B., Nam, K.T., Choi, M., Oh, S.Y., Kim, S.H., Jeong, J., Jang, D.D. 2008. Peroxisome proliferator di-isodecyl phthalate has no carcinogenic potential in Fischer 344 rats. *Toxicol Letters* 178:110-116.

Cho, W.S., Jeong, J., Choi, M., Park, S.N., Han, B.S., Son, W.C. 2011. 26-Week carcinogenicity study of di-isodecyl phthalate by dietary administration to CB6F1-rasH2 transgenic mice. *Arch Toxicol* 85:59-66.

[CHRIP] Chemical Risk Information Platform [base de données sur Internet]. 2014. Tokyo (Japon) : National Institute of Technology and Evaluation, Chemical Management Centre (CMC). Accès : <http://www.safe.nite.go.jp/english/db.html> [consulté le 30 mai 2014].

Christensen, K.L.Y., Makris, S.L., Lorber, M. 2014. Generation of hazard indices for cumulative exposure to phthalates for use in cumulative risk assessment. *Regul Toxicol Pharm* 69(3):380-389.

[CIRC] Centre international de recherche sur le cancer. 2012. Di(2-ethylhexyl) phthalate. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 101 – Some Chemicals Present in Industrial and Consumer Products, Food and Drinking-water. Pp. 149-284. Accès : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol101/mono101-006.pdf>.

Clara, M., Windhofer, G., Hartl, W., Braun, K., Simon, M., Gans, O., Scheffknecht, C., Chovanec, A. 2010. Occurrence of phthalates in surface runoff, untreated and treated wastewater and fate during wastewater treatment. *Chemosphere* 78:1078-1084.

Colacino, J.A., Soliman, A.S., Calafat, A.M., Nahar, M.S., Van Zomeren-Dohm, A., Hablas, A., Seifeldin, I.A., Rozek, L.S., Dolinoy, D.C. 2011. Exposure to phthalates among premenstrual girls from rural and urban Gharbiah, Egypt: A pilot exposure assessment study. *Environmental Health* 10:40.

Commission européenne. 2000. IUCLID Dataset. Ispra (IT): Commission européenne, Centre commun de recherche, Institute for Health and Consumer Protection, Bureau européen des substances chimiques. Accès : <http://esis.jrc.ec.europa.eu/>

Conestoga-Rovers and Associates. 2009. Baseline information on major municipal solid waste landfills in Canada. Rapport inédit préparé pour Environnement Canada. Juin 2009. Gatineau (Québec) : Environnement Canada.

Corton JC et Lapinskas PJ. 2005. Peroxisome proliferator-activated receptors: mediators of phthalate ester-induced effects in the male reproductive tract? *Toxicol Sci* 83(1):4-17.

Cousins, A.P., Remberger, M., Kaj, L., Ekheden, Y., Dusan, B., Brorström-Lundén, E. 2007. Results from the Swedish National Screening Programme 2006. Subreport 1: Phthalates. IVL Report B1750. June 2007. Stockholm (Suède) : Swedish Environmental Research Institute.

Cousins, I., Mackay, D. 2000. Correlating the physical-chemical properties of phthalate esters using the 'three solubility' approach. *Chemosphere* 41:1389-1399.

Cousins, I.T., Mackay, D., Parkerton, T.F. 2003. Physical-chemical properties and evaluative fate modelling of phthalate esters. In: Hutzinger, O. (éd.). The handbook of environmental chemistry. Volume 3. Anthropogenic compounds. Part Q. Berlin (Allemagne) : Springer-Verlag. p. 263-298.

[COWI, IOM et AMEC] COWI, IOM Consulting, AMEC. 2012. Evaluation of new scientific evidence concerning the restrictions on DINP and DIDP contained in entry 52

of Annex xvii to Regulation (EC) no 1907/2006 (REACH). Final report, volumes of DINP and DIDP. Accès : <http://echa.europa.eu/documents/10162/a35fa99b-ed8f-4451-a4d5-f012e9ba69c7>

[CPOP] Modèle de polluants organiques persistants canadien. 2012. Version 1.1.18. Gatineau (Québec) : Environnement Canada, Division des substances existantes; Bourgas (Bulgarie) : Université Prof. Assen Zlatarov, Laboratory of Mathematical Chemistry. [Modèle basé sur celui de Mekenyan *et al.*, 2005].

[CSPC] Comité scientifique des produits de consommation. 2007. Opinion on phthalates in cosmetic products. Bruxelles (Belgique) : Direction générale de la santé et de la protection des consommateurs de la Commission européenne. Accès : [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_sccp/docs/sccp\\_o\\_106.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_106.pdf)

David RM. 2000. Exposure to phthalate esters. *Environ Health Perspect* 108:A440.

DeAngelo, A.B., Garrett, C.T., Manolukas, L.A., Yario, T. 1986. Di-n-octyl phthalate (DOP), a relatively ineffective peroxisome inducing straight chain isomer of the environmental contaminant di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), enhances the development of putative preneoplastic lesions in rat liver. *Toxicology* 41(3):279-288.

Deisinger, P.J., Perry, L.G., Guest, D. 1998. *In vivo* percutaneous absorption of [<sup>14</sup>C]DEHP from [<sup>14</sup>C]DEHP-plasticized polyvinyl chloride film in male Fischer 344 rats. *Food Chem Toxicol* 36:521-527.

Dimitrov, S., Dimitrova, N., Parkerton, T., Comber, M., Bonnell, M., Mekenyan, O. 2005. Base-line model for identifying the bioaccumulation potential of chemicals. *SAR QSAR Environ. Res.* 16(6):531-554.

Downs, S.H., Black, N. 1998. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 52:377-84.

Draize JH, Alvarez E, Whitesell MF, Woodward G, Conway Hagan E, Nelson AA. 1948. Toxicological investigations of compounds proposed for use as insect repellants; A. Local and systemic effects following topical skin application; B. Acute oral toxicity; C. Pathological examination. *J Pharmacol Exp Ther* 93:26-39.

Eastman Kodak. 1978. Toxicity and Health Hazard Summary. Submitted under TSCA Section 8D. Document No 878214402; OTS 0206525.

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. 2013. Evaluation of new scientific evidence concerning DINP and DIDP. Final Review Report. Accès : <http://echa.europa.eu/documents/10162/31b4067e-de40-4044-93e8-9c9ff1960715>

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. 2014. Base de données des substances enregistrées. Résultats de recherche pour n° CAS 3648-20-2. Helsinki (Finlande) : ECHA [consulté le 28 février 2014]. Accès : [www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances](http://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances)

[ECJRC] Centre commun de recherche de la Commission européenne. 2003. European Union risk assessment report: CAS: 68515-49-1, 26761-40-0: 1,2-benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl esters, C10-rich and di-“isodecyl” phthalate (DIDP) [en ligne]. Report No.: EUR 20785 EN. Luxembourg : Office des publications officielles des Communautés européennes. Accès : [http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/111111111/5459/1/EUR 20785](http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/111111111/5459/1/EUR_20785)

[ECPI] Conseil européen des plastifiants et produits intermédiaires. 1996. Communication personnelle [cité dans ECJRC, 2003].

[ECOSAR] Ecological Structure Activity Relationships Class Program [modèle d'évaluation]. 2009. Version 1.00. 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)

[EFSA] Autorité européenne de sécurité des aliments. 2005. Statement of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission on the possibility of allocating a group-TDI for Butylbenzylphthalate (BBP), di-Butylphthalate (DBP), Bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), di-Isononylphthalate (DINP) and di-Isodecylphthalate (DIDP). Minutes' statement expressed on 28 June 2005 at its 12th Plenary meeting, corresponding to the item 10 of the agenda. Accès : [http://www.efsa.europa.eu/en/home/doc/phthalategroup\\_minutes\\_statement.pdf](http://www.efsa.europa.eu/en/home/doc/phthalategroup_minutes_statement.pdf)

Elsisi, A.E., Carter, D.E., Sipes, I.G. 1989. Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fundam Appl Toxicol* 12(1):70-7.

Enke, U., Schleussner, E., Palmke, C., Seyfarth, L., Koch, H.M. 2013. Phthalate exposure in pregnant women and newborns – The urinary metabolite excretion pattern differs distinctly. *Int J Hyg Envir Heal*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.01.006>

Environnement Canada. 2007. Guidance for Conducting Ecological Assessments under CEPA, 1999, Science Resource Technical Series, Technical Guidance Module: QSARs. Document de travail préliminaire révisé. Gatineau (Québec) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques.

Environnement Canada. 2012. Final Results from Phase One of the Domestic Substances List Inventory Update Rapid Screening Assessment of Substances of Lower Ecological Concern – Detailed Spreadsheet. Gatineau (Québec) : Division des évaluations écologiques, Environnement Canada.

Environnement Canada. 2014a. Données sur les 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. 2014b. Inventaire national des rejets de polluants. Gatineau (Québec) : Environnement Canada. Accès : <http://www.ec.gc.ca/inrp-npri/default.asp?lang=Fr&n=4A577BB9-1>

Environnement Canada. 2015. Supporting documentation: Phthalates Grouping. Information in support of the State of the Science reports for phthalates: Short-, Medium- and Long-Chain, and DINP. Gatineau (Québec) : Environnement Canada. Disponible sur demande à l'adresse [substances@ec.gc.ca](mailto:substances@ec.gc.ca).

Environnement Canada, Santé Canada. 2007. Substances chimiques — Catégorisation [en ligne]. Ottawa (Ontario) : Gouvernement du Canada. [mis à jour le 20 avril 2007; consulté le 10 juin 2014]. Accès : <http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/approach-approche/categor-fra.php>

Environnement Canada, Santé Canada. 2015a. Approche proposée pour la prise en compte des risques cumulatifs de certains phtalates en vertu du Plan de gestion des produits chimiques. Gatineau (Québec) : 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 C<sub>8-10</sub>, riches en C<sub>9</sub> (DINP). Numéros de registre du Chemical Abstracts Service : 28553-12-0, 68515-48-0. Gatineau (Québec) : 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 et Santé Canada. 2015c. Rapport sur l'état des connaissances scientifiques — Groupe de substances des phtalates : Esters *ortho*-phtalates à chaîne courte : Acide benzènedicarboxylique-1,2, ester de diméthyle DMP. Numéro de registre du Chemical Abstracts Service : 131-11-3. Gatineau (Qué), 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 et Santé Canada. 2015d. 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 (Québec), 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] Danish Environmental Protection Agency. 2006. Survey and Health Assessment of Chemicals substances in sex toys. Survey of chemical substances in consumer products. No 77. Accès : <http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2006/sep/survey-and-health-assessment-of-chemicals-substances-in-sex-toys/>

[EPA du Danemark] Ministère de l'Environnement du Danemark. Environmental Protection Agency du Danemark. 2007. Survey as well as health assessment of chemical substances in school bags, toy bags, pencil cases and erasers. Survey of Chemical Substances in Consumer Products, No. 84. Accès : <http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2007/aug/survey-as-well-as-health-assessment-of-chemical-substances-in-school-bags,-toy-bags,-pencil-cases-and-erasers/>

[EPA du Danemark] Ministère de l'Environnement du Danemark. Environmental Protection Agency du Danemark. 2010a. Phthalates in products that children are in direct contact with. Survey of Chemical Substances in Consumer Products, No. 109. Accès : <http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2010/dec/phthalates-in-products-that-children-are-in-direct-contact-with/>

[EPA du Danemark] Ministère de l'Environnement du Danemark. Environmental Protection Agency du Danemark. 2010b. Phthalates in plastic sandals. Survey of Chemical Substances in Consumer Products, No. 107. Accès : <http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2010/dec/phthalates-in-plastic-sandals/>

[EPI Suite] Estimation Programs Interface Suite for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2000-2008. Version 4.1. 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/episuitedl.htm](http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitedl.htm)

[EQC] Equilibrium Criterion Model. 2011. Version 2.02. Peterborough (Ontario) : Université Trent, Canadian Environmental Modelling Centre. Accès : <http://www.trentu.ca/academic/aminss/envmodel/models/EQC2.html>

[ESIS] European Chemical Substances Information System [base de données sur Internet]. 2014. Ispra, ITA: European Chemical Substances Information System, Institute for Health and Consumer Protection, Centre commun de recherche, Commission européenne. Accès : <http://esis.jrc.ec.europa.eu/> [consulté le 24 juin 2014].

Eveillard A, Mselli-Lakhal L, Mogha A, Lasserre F, Polizzi A, Pascussi JM, Guillou H, Martin PG, Pineau T. 2009. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) activates the constitutive androstane receptor (CAR): a novel signalling pathway sensitive to phthalates. *Biochem Pharmacol* 77:1735–1746.

Exxon Biomedical Sciences. 1997. Reproduction toxicity study in rats with di-isodecyl phthalate (DIDP; MRD- 94-775). Report no 177533 [cité dans ECJRC 2003].

Exxon Biomedical Sciences, Inc. 1995. Ready biodegradability manometric respirometry test. Final report 95 MRL 77 [cité dans Staples *et al.*, 1997].

Exxon Biomedical Sciences, Inc. 1996a. Earthworm limit test. Project number: 199692. July 9, 1996. Soumis à Environnement Canada dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques. Gatineau (Québec) : Environnement Canada, Division de la mobilisation et de l'élaboration de programmes.

Exxon Biomedical Sciences, Inc. 1996b. Seed germination limit test with rye grass and lettuce. Unpublished report No. 199674. Soumis à Environnement Canada dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques. Gatineau (Québec) : Environnement Canada, Division de la mobilisation et de l'élaboration de programmes.

Exxon Biomedical Sciences, Inc. 1998. Ready biodegradability: OECD 301F manometric respirometry tests. Final report. Project number: 118594A(3). 27 October, 1998. Soumis à Environnement Canada dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques. Gatineau (Québec) : Environnement Canada, Division de la mobilisation et de l'élaboration de programmes.

ExxonMobil Biomedical Sciences, Inc. 2005. Fish, dietary bioaccumulation study. Final report. Study number: 176447. 10 October 2005. Soumis à Environnement Canada dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques. Gatineau (Québec) : Environnement Canada, Division de la mobilisation et de l'élaboration de programmes.

ExxonMobil Biomedical Sciences, Inc. 2010. Ready biodegradability: OECD 301F manometric respirometry tests. Study number: 0946479. 21 October 2010. Soumis à Environnement Canada dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques. Gatineau (Québec) : Environnement Canada, Division de la mobilisation et de l'élaboration de programmes.

ExxonMobil Chemical. 2014a. Jayflex™ DIDP plasticizers. Accès : <http://www.exxonmobilchemical.com/Chem-English/brands/jayflex-didp.aspx?In=productsservices> [consulté le 4 juillet 2014].

ExxonMobil Chemical. 2014b. Jayflex™ linear plasticizers. Accès : <http://www.exxonmobilchemical.com/Chem-English/brands/jayflex-linear-plasticizers.aspx?In=productsservices> [consulté le 23 juin 2014].

Fankhauser-Noti, A., Grob, K. 2006. Migration of plasticizers from PVC gaskets of lids for glass jars into oily foods: amount of gasket material in food contact, proportion of plasticizer migrating into food and compliance testing by simulation. *Trends Food Sci Technol* 17:105-12.

Fasano, E., Bono-Blay, F., Cirillo, T., Montuori, P., Lacorte, S. 2012. Migration of phthalates, alkylphenols, bisphenol A and di(2-ethylhexyl)adipate from food packaging. *Food Control* 27:123-128.

Fawell, J.K., Sheahan, D., James, H.A., Hurst, M., Scott, S. 2001. Oestrogens and oestrogenic activity in raw and treated water in Severn Trent water. *Water Res* 35(5):1240-1244.

[FDA] U.S. Food and Drug Administration. 2014. List of indirect additives used in food contact substances. Accès : <http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/PackagingFCS/IndirectAdditives/default.htm> [consulté en 2014].

Ferguson, K.K., Loch-Caruso, R., Meeker, J.D. 2011. Urinary phthalate metabolites in relation to biomarkers of inflammation and oxidative stress: NHANES 1999-2006. *Environ Res* 111:718-726.

Ferguson, K.K., Loch-Caruso, R., Meeker, J.D. 2012. Exploration of oxidative stress and inflammatory markers in relation to urinary phthalate metabolites: NHANES 1999-2006. *Environ Sci Technol* 46:477-485.

Ferguson KK, McElrath TF, Chen YH, Mukherjee B, Meeker JD. 2014. Urinary phthalate metabolites and biomarkers of oxidative stress in pregnant women: a repeated measures analysis. *Environ Health Perspect* 123(3): 210-6.

Fierens, T., Servaes, K., Van Holderbeke, M., Geerts, L., De Henauw, S., Sioen, I., Vanerman, G. 2012. Analysis of phthalates in food products and packaging materials sold on the Belgian market. *Food Chem Toxicol* 50:2575-2583.

Foster, P., Thomas, L.V., Cook, M.W., Gangolli, S.D. 1980. Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. *Toxicol Appl Pharm* 54(3):392-398.

Frederiksen, H., Nielsen, J.K.S., Morck, T.A., Hansen, P.W., Jensen, J.F., Nielsen, O., Andersson, A.-M., Knudsen, L.E. 2013. Urinary excretion of phthalate metabolites, phenols and parabens in rural and urban Danish mother-child pairs. *Int J Hyg Envir Heal* 216:772-783.

Frederiksen, H., Hanninen, T.K., Main, K.M., Dunkel, L., Sankilampi, U. 2014. A longitudinal study of urinary phthalate excretion in 58 full-term and 67 preterm infants from birth through 14 months. *Environ Health Persp* 122(9):998-1005.

Fromme, H., Lahrz, T., Piloty, M., Gebhart, H., Oddoy, A., Rüden, H. 2004. Occurrence of phthalates and musk fragrances in indoor air and dust from apartments and kindergartens in Berlin (Germany). *Indoor Air* 14(3):188-195.

Fromme, H., Gruber, L., Schlummer, M., Wolz, G., Böhmer, S., Angerer, J., Mayer, R., Liebl, B., Bolte, G. 2007. Intake of phthalates and di (2-ethylhexyl) adipate: Results of the Integrated Exposure Assessment Survey based on duplicate diet samples and biomonitoring data. *Environ Int* 33(8):1012-1020.

Fromme, H., Gruber, L., Schuster, R., Schlummer, M., Kiranoglu, M., Bolte, G., Völkel, W. 2013. Phthalate and di-(2-ethylhexyl) adipate (DEHA) intake by German infants based on the results of a duplicate diet study and biomonitoring data (INES 2). *Food Chem Toxicol* 53:272-280.

Fulcher, S.M., Willoughby, C.R., Heath, J.A., Veenstra, G.E., Moore, N.P. 2001. Developmental toxicity of di-(C(7)-C(9) alkyl) phthalate and di-(C(9)-C(11) alkyl) phthalate in the rat. *Reprod Toxicol* 15(1):95-102.

Furr, J., Lambright, C., Wilson, V., Foster, P., Gray, L. Jr. 2014. A short-term in vivo screen using fetal testosterone production, a key event in the phthalate adverse outcome pathway, to predict disruption of sexual differentiation. *Toxicol Sci* 140(2):403-432.

Furtmann, K. 1993. Phthalates in the aquatic environment. PhD dissertation, Regional Water and Wastewater Authority, Nordrhein-Westfalen. [cité dans Staples *et al.*, 1997].

Gartner, S., Balski, M., Koch, M., Nehls, I. 2009. Analysis and migration of phthalates in infant food packed in recycled paperboard. *J Agric Food Chem* 57:10675-10681.

General Motors Research Laboratories. 1981. Toxicity and fate of diisodecyl phthalate following inhalation exposure in rats. EPA Document No 878210881, OTW206189 [cité dans ECJRC 2003; US CPSC 2010a].

General Motors Research Laboratories. 1983. Effect of dose on diisodecyl phthalate disposition in rats. EPA document No 878213821, OTS 206315 [cité dans NTP 2000; ECJRC 2003; Bureau européen des substances chimiques, 2004].

Ghisari, M., Bonefeld-Jorgensen, E.C. 2009. Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions. *Toxicol Lett* 189(1):67-77.

Gobas, F.A.P.C., Morrison, H.A. 2000. Bioconcentration and biomagnification in the aquatic environment. *In*: Boethling, R.S., Mackay, D. (éd.) Handbook of property estimation methods for chemicals, environmental and health sciences. Boca Raton (FL) : CRC Press. p. 189-231.

Gobas, F.A.P.C., Mackintosh, C.E., Webster, G., Ikonomou, M., Parkerton, T.F., Robillard, K. 2003. Bioaccumulation of phthalate esters in aquatic food-webs. *In*: Hutzinger, O. (éd.) The handbook of environmental chemistry. Volume 3. Anthropogenic compounds. Part Q. Berlin (Allemagne) : Springer-Verlag. p. 201-225.

Hakkarainen, M. 2008. Migration of monomeric and polymeric PVC plasticizers. *Adv Polym Sci* 211:159-185 [cité dans Cheminfo Services Inc., 2013b].

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.

Hardin, B.D., Schuler, R.L., Burg, J.R., Booth, G.M., Hazleden, K.P., Mackenzie, K.M., Piccirillo, V.J., Smith, K.N. 1987. Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratogen Carcin Mut* 7:29-48.

Harris, C.A., Henttu, P., Parker, M.G., Sumpter, J.P. 1997. The oestrogenic activity of phthalate esters in vitro. *Environ Health Perspect* 105:802-811 [cité dans NICNAS, 2008a].

Harris, K.R., Bair, S. 2007. Temperature and pressure dependence of the viscosity of diisodecyl phthalate at temperatures between (0 and 100) C and at pressures to 1 GPa. *J Chemical Eng Data* 52(1):272-278.

Hart R, Doherty DA, Frederiksen H, Keelan JA, Hickey M, Sloboda D, Pennell CE, Newnham JP, Skakkebaek NE, Main KM. 2014. The influence of antenatal exposure to phthalates on subsequent female reproductive development in adolescence: a pilot study. *Reproduction*. 147: 379-390.

Haynes, W.M., Lide, D.R. 2010. CRC handbook of chemistry and physics. 91<sup>st</sup> Edition. 2010-2011. Boca Raton (FL) : CRC Press, Taylor & Francis Group.

Hazleton Biotechnologies Company. 1986. Mutagenicity of 1 L in a mouse lymphoma mutation assay. Report no 20989 [cité dans ECJRC, 2003].

Hazleton Laboratories. 1968a. Three-month dietary administration – albino rats DIDP – FDA grade (plasticiser) [cité dans ECJRC 2003; NICNAS 2008a; US CPSC 2010a].

Hazleton Laboratories. 1968b. 13-week dietary administration - dogs plasticiser (DIDP) [cité dans ECJRC 2003; NICNAS 2008a; US CPSC 2010a].

Hazleton Washington. 1994. Mutagenicity test on Jayflex DIDP in an *in vivo* mouse micronucleus assay. Project No 20996 [cité dans NICNAS, 2008a].

Heindel, J.J., Gulati, D.K., Mounce, R.C., Russell, S.R., Lamb, J.C. IV. 1989. Reproductive toxicity of three phthalic acid esters in a continuous breeding protocol. *Fundam Appl Toxicol* 12(3):508-518.

Hellwig, J., Freudenberger, H., Jackh, R. 1997. Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. *Food Chemical Toxicol* 35:501-512.

[HENRYWIN] Henry's Law Constant Program for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2011. Version 3.20. 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)

Hinton, R.H., Mitchell, F.E., Mann, A., Chescoe, D., Price, S.C., Nunn, A., Grasso, P., Bridges, J.W. 1986. Effects of phthalic acid esters on the liver and thyroid. *Environ Health Perspect* 70:195-210.

Hoppin JA, Jaramillo R, London SJ, Bertelsen RJ, Salo RM, Sandler DP, Zeldin DC. 2013. Phthalate exposure and allergy in the U.S. population: results from NHANES 2005–2006. *Environ Health Perspect* 121:1129-1134.

Howard, P.H., Banerjee, S., Robillard, K.H. 1985. Measurement of water solubilities, octanol/water partition coefficients and vapor pressures of commercial phthalate esters. *Environ Toxicol Chem* 4:653-661.

[HPD] Household Products Database [base de données sur Internet]. 2014. Bethesda (MD) : U.S. National Library of Medicine. [consulté le 3 juillet 2014]. Accès : <http://householdproducts.nlm.nih.gov/>

[HPVIS] High Production Volume Information System. 2002. Detailed chemical results : 1,2 Benzenedicarboxylic acid, diundecyl ester. CAS Number 3648-20-2. US EPA. Accès : <http://ofmpub.epa.gov/opptpv/quicksearch.display?pChem=100979>

[HSDB] Hazardous Substances Data Bank [base de données sur Internet]. 2010. Bethesda (MD) : US National Library of Medicine. Accès : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2> [consulté le 2 juin 2014].

Huber, D.R., Blount, B.C., Mage, D.T., Letkiewicz, F.J., Kumar, A., Allen, R.H. 2010. Estimating perchlorate exposure from food and tap water based on US biomonitoring and occurrence data. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 21:395-407.

Hushka, L.J., Waterman, S.J., Keller, L.H., Trimmer, G.W., Freeman, J.J., Ambroso, J.L., Nicolich, M., McKee, R.H. 2001 study A. Two-generation reproduction studies in rats fed di-isodecyl phthalate. *Reprod Toxicol* 15:153-169.

Hushka, L.J., Waterman, S.J., Keller, L.H., Trimmer, G.W., Freeman, J.J., Ambroso, J.L., Nicolich, M., McKee, R.H. 2001 study B. Two-generation reproduction studies in rats fed di-isodecyl phthalate. *Reprod Toxicol* 15:153-169.

[HYDROWIN] Hydrolysis Rates Program for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2010. Version 2.00. 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)

Ito Y, Yamanoshita O, Asaeda N, Tagawa Y, Lee CH, Aoyama T, Ichihara G, Furuhashi K, Kamijima M, Gonzalez FJ, Nakajima T. 2007. Di(2-ethylhexyl)phthalate induces hepatic tumorigenesis through a peroxisome proliferator-activated receptor alpha-independent pathway. *J Occup Health* 49:172–182.

Janjua, N.R., Mortensen, G.K., Andersson, A.M., Kongshoj, B., Skakkebaek, N.E., Wulf, H.C. 2007. Systemic uptake of diethyl phthalate, dibutyl phthalate, and butyl paraben following whole-body topical application and reproductive and thyroid hormone levels in humans. *Environ Sci Technol* 41(15):5564-5570.

Janjua, N.R., Frederiksen, H., Skakkebaek, N.E., Wulf, H.C., Andersson, A.M. 2008. Urinary excretion of phthalates and paraben after repeated whole-body topical application in humans. *Int J Androl* 31(2):118-30.

Johnson, S., Saikia, N., Sahu, R. 2011. Phthalates in toys available in Indian Market. 2011. *Bull Environ Contam Toxicol* 86:621-626.

Johnson, T.B., Heitkamp, M.A., Jones, J.R. 1984. Environmental and chemical factors influencing the biodegradation of phthalic acid esters in freshwater sediments. *Environ Pollut B* 8(2):101-118.

Jones, H.B., Garside, D.A., Liu, R., Roberts, J.C. 1993. The influence of phthalate esters on Leydig cell structure and function *in vitro* and *in vivo*. *Exp Mol Pathol* 58(3):179-193.

Kang, Y., Man, Y.B., Cheung, K.C., Wong, M.H. 2012. Risk assessment of human exposure to bioaccessible phthalate esters via indoor dust around the Pearl River Delta. *Environ Sci Technol* 46(15):8422-8430. DOI: 10.1021/es300379v.

Kasper-Sonnenberg, M., Koch, H.M., Wittsiepe, J., Wilhelm, M. 2012. Levels of phthalate metabolites in urine among mother-child-pairs – Results from the Duisburg birth cohort study, Germany. *Int J Hyg Envir Heal* 215:373-382.

Kato, K., Silva, M.J., Wolf, C., Gray, L.E., Needham, L.L., Calafat, A.M. 2007. Urinary metabolites of diisodecyl phthalate in rats. *Toxicology* 236(1-2):114-22.

Kickham, P., Otton, S.V., Moore, M.M., Ikonomou, M.G., Gobas, F.A.P.C. 2012. Relationship between biodegradation and sorption of phthalate esters and their metabolites in natural sediments. *Environ Toxicol Chem* 31(8):1730-1737.

Kim, M., Yun, S.J., Chung, G.-S. 2009. Determination of phthalates in raw bovine milk by gas chromatography/time-of-flight mass spectrometry (GC/TOF-MS) and dietary intakes. *Food Addit Contam A* 26(1):134-138.

Knowles, C.O., McKee, M.J., Palawski, D.U. 1987. Chronic effects of di-2-ethylhexyl phthalate on biochemical composition and reproduction of *Daphnia magna*. *Environ Toxicol Chem* 6(3):201-208.

[KOAWIN] Octanol Air Partition Coefficient Program for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2010. Version 1.10. 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)

Koch HM, Becker K, Wittassek M, Seiwert M, Angerer J, Kolossa-Gehring M. 2007 Di-n-butylphthalate and butylbenzylphthalate—urinary metabolite levels and estimated daily intakes: pilot study for the German Environmental Survey on children. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 17:378-387.

Koch, H.M., Calafat, A.M. 2009. Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. *Phil Trans R Soc B* 364:2063-2078.

Koch, H.M., Wittassek, M., Burning, T., Angerer, J., Heudorf, U. 2011. Exposure to phthalates in 5-6 years old primary school starters in Germany – A human biomonitoring study and cumulative risk assessment. *Int J Hyg Envir Heal* 214:188-195.

Koch, H.M., Haller, A., Weiss, T., Käfferlein, H.U., Stork, J., Brüning, T. 2012. Phthalate exposure during cold plastisol application – a human biomonitoring study. *Toxicol Lett* 213(1):100-106.

Koch, H.M., Lorber, M., Christensen, K.L.Y., Palmke, C., Koslitz, S., Bruning, T. 2013. Identifying sources of phthalate exposure with human biomonitoring: Results of a 48h fasting study with urine collection and personal activity patterns. *Int J Hyg Envir Heal*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2012.12.002>

[KOCWIN] The Soil Adsorption Coefficient Program [modèle d'évaluation]. 2010. Version 2.00. 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)

[KOWWIN] Octanol-Water Partition Coefficient Program for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2010. Version 1.68. 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)

Kransler, K.M., Bachman, A.N., McKee, R.H. 2012. A comprehensive review of intake estimates of di-isononyl phthalate (DINP) based on indirect exposure models and urinary biomonitoring data. *Regul Toxicol Pharm* 62:248-256.

Krüger, T., Long, M., Bonfeld-Jorgensen, E.C. 2008. Plastic components affect the activation of the aryl hydrocarbon and the androgen receptor. *Toxicology* 246:112-123.

Kubwabo, C., Rasmussen, P.E., Fan, X., Kosarac, I., Wu, F., Zidek, A., Kuchta, S.L. 2013. Analysis of selected phthalates in Canadian indoor dust collected using household vacuum and standardized sampling techniques. *Indoor Air* 23(6):506-514. doi:10.1111/ina.12048.

Kwack, S.J., Kim, K.B., Kim, H.S., Lee, B.M. 2009. Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment. *J Toxicol Env Health Part A* 72:1446-1454.

Lake, B.G., Rijcken, W., Gray, T.J., Foster, J.R., Gangolli, S.D. 1984. Comparative studies of the hepatic effects of di- and mono-n-octyl phthalates, di-(2-ethylhexyl) phthalate and clofibrate in the rat. *Acta Pharmacol Tox* 54(3):167-176.

Lake, B.G., Gray, T.J., Gangolli, S.D. 1986. Hepatic effects of phthalate esters and related compounds-*in vivo* and *in vitro* correlations. *Environ Health Perspect* 67:283-90.

Lake, B.G., Cook, W.M., Worrell, N.R., Cunningham, M.E., Evans, J.G., Price, R.J., Young, P.J., Carpanini, F. 1991. Dose-response relationships for induction of hepatic peroxisome proliferation and testicular atrophy by phthalate esters in the rat. *Human Exp Toxicol* 10:67-68 [cité dans ECJRC, 2003, NICNAS, 2008a, US CPSC, 2010a].

Lamb, J.C., Gulati, D.K., Chambers, R., Shaver, S., Sabharwal, P.S. 1997. Di-n-octylphthalate. *Environ Health Perspect* 105(1):253-254.

LaRocca J, Binder AM, McElrath TF, Michels KB. 2014. The impact of first trimester phthalate and phenol exposure on IGF2/H19 genomic imprinting and birth outcomes. *Env Res* 133:396-406.

Leah, T.D. 1977. Environmental contaminants inventory study no. 4. The production, use and distribution of phthalic acid esters in Canada. Report Series No. 47. Burlington (Ontario) : Fisheries and Environment Canada, Direction générale des eaux intérieures, région de l'Ontario, Direction de la planification et de la gestion des eaux.

Lee, B.M., Koo, H.J. 2007. Hershberger assay for antiandrogenic effects of phthalates. *J Toxicol Env Health Part A* 70:1365-1370.

Leitz, J., Kuballa, T., Rehm, J., Lachenmeier, D.W. 2009. Chemical analysis and risk assessment of diethyl phthalate in alcoholic beverages with special regard to unrecorded alcohol. *PLoS ONE* 4(12):e8127. doi:10.1371/journal.pone.0008127.

Lertsirisopon, R., Soda, S., Sei, K., Ike, M., Fujita, M. 2006. Biodegradability of four phthalic acid esters under anaerobic condition assessed using natural sediment. *J Environ Sci* 18(4):793-796.

Letinski, D.G., Connelly, M.J. Jr., Peterson, D.R., Parkerton, T.F. 2002. Slow-stir water solubility measurements of selected alcohols and diesters. *Chemosphere* 48:257-265.

- Li, Z., Xue, F., Xu, L., Chifang, P., Kuang, H., Ding, T., Xu, C., Sheng, C., Gong, Y., Wang, L. 2011. Simultaneous determination of nine types of phthalate residues in commercial milk products using HPLC-ESI-MS-MS. *J Chromatogr Sci* 49:338-343.
- Liang, D.-W., Zhang, T., Fang, H.H.P., He, J. 2008. Phthalates biodegradation in the environment. *Appl Microbiol Biotechnol* 80:183-198.
- Lin, Z.-P., Ikonomou, M.G., Jing, H., Mackintosh, C., Gobas, F.A.P.C. 2003. Determination of phthalate ester congeners and mixtures by LC/ESI-MS in sediments and biota of an urbanized marine inlet. *Environ Sci Technol* 37:2100-2108.
- Lington, A.W., Gray, T.J.B., Evans, J., Lake, B., Moran, B. 1993. Short-term feeding studies assessing the testicular effects of nine plasticizers in the F344 rat. *Acta Pharmacol Toxicol* 73(suppl. 11):132.
- Litton Bionetics. 1985a. Evaluation of 1L in the mouse lymphoma toxicity assay final report. Assay No 7160. EPA/OTS Doc 40-8526196. US EPA TSCA 8(d) files. [cité dans Commission européenne, 2000].
- Litton Bionetics. 1985b. Evaluation of 1 L in the in vitro transformation of BALB/C-3T3 cells assay. Report no. 20992 [cité dans ECJRC, 2003].
- Lyman, W.J., Rosenblatt, D.H., Reehl, W.J. (éd.). 1990. Handbook of chemical property estimation methods. Washington (DC) : American Chemical Society [cité dans HSDB, 2010].
- Ma, Y., Hashi, Y., Ji, F., Lin, J.-M. 2010. Determination of phthalates in fruit jelles by dispersive SPE coupled with HPLC-MS. *J Sep Sci* 33:251-257.
- Mackay, D., Shiu, W.Y., Ma, K.-C., Lee, S.C. 2006. Handbook of physical-chemical properties and environmental fate for organic chemicals. Second Edition. Volume III. Oxygen containing compounds. Boca Raton (FL) : CRC Press, Taylor & Francis Group. Accès : <http://files.rushim.ru/books/spravochniki/mackay1.pdf>
- Mackintosh, C.E., Maldonado, J., Hongwu, J., Hoover, N., Chong, A., Ikonomou, 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., Ikonomou, 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.
- Mann, A.H., Price, S.C., Mitchell, F.E., Grasso, P., Hinton, R.H., Bridges, J.W. 1985. Comparison of the short-term effects of di (2-ethylhexyl) phthalate, di (n-hexyl) phthalate, and di (n-octyl) phthalate in rats. *Toxicol Appl Pharm* 77(1):116-132.

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

McCarty, L.S., Arnot, J.A., Mackay, D. 2013. Evaluation of critical body residue data for acute narcosis in aquatic organisms. *Environ Toxicol Chem* 32(10):2301-2314.

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.

Mckee, R.H., Przygoda, R.T., Chirdon, M.A., Engelhardt, G., Stanley, M. 2000. Di(isononyl) phthalate (DINP) and di(isodecyl) phthalate (DIDP) are not mutagenic. *J Appl Toxicol* 20(6):491-497 [cité dans US CPSC, 2010a].

Meeker JD, Hu H, Cantonwine DE. 2009. Urinary phthalate metabolites in relation to preterm birth in Mexico City. *Environ Health Perspect* 117(10):1587-92.

Meeker JD, Ferguson KK. 2014. Urinary phthalate metabolites are associated with decreased serum testosterone in men, women, and children from NHANES 2011-2012. *J Clin Endocrinol Metab* 99(11): 4346-4352.

Mekenyan, G., Dimitrov, S.D., Pavlov, T.S., Veith, G.D. 2005. POPs: a QSAR system for creating PBT profiles of chemicals and their metabolites. *SAR QSAR Environ. Res.* 16(1-2):103-133.

Microbiological Associates. 1981. Activity of T1678 in the in vitro mammalian cell transformation assay in the absence of exogenous metabolic activation. EPA Document No 878210225, Fiche No OTS206260 [cité dans ECJRC, 2003].

Min K, Min J. 2014. Urinary phthalate metabolites and the risk of low bone mineral density and osteoporosis in older women. *JCEM* 99(10):E1997-E2003.

Mint, A., Hotchkiss, S.A.M. 1993. Percutaneous absorption of dimethyl phthalate and di-n-butyl phthalate through rat and human skin *in vitro*. In: Prediction of percutaneous penetration. Brain, K.R., James, V.J., Hadgraft, J., Walters, K.A. (éd.). 3B p. 646-657 [cité dans ECJRC, 2003].

Mint, A., Hotchkiss, S.A., Caldwell, J. 1994. Percutaneous absorption of diethyl phthalate through rat and human skin in vitro. *Toxicol in Vitro* 8(2):251-256.

Mlynarčíková, A., Ficková, M., Scsuková, S. 2007. The effects of selected phenol and phthalate derivatives on steroid hormone production by cultured porcine granulosa cells. *ATLA* 35:71-77.

Morrissey, R.E., Lamb, J.C. IV, Morris, R.W., Chapin, R.E., Gulati, D.K., Heindel, J.J. 1989. Results of evaluations of 48 continuous breeding reproduction studies conducted in mice. *Fundam Appl Toxicol* 13:747-777 [cité dans NTP, 2003].

[MPBPVPWIN] Melting Point Boiling Point Vapour Pressure Program for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2010. Version 1.43. 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)

Nanni, N., Fiselier, K., Grob, K., Di Pasquale, M., Fabrizi, L., Aureli, P., Coni, E. 2011. Contamination of vegetable oils marketed in Italy by phthalic acid esters. *Food Control* 22:209-214.

[NICNAS] National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. 2008a. Existing chemical hazard assessment report. Diisodecyl phthalate. June 2008. Sydney (Australie) : Gouvernement de l'Australie, Department of Health and Ageing.

[NICNAS] National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. 2008b. Existing chemical hazard assessment report. Diundecyl phthalate. June 2008. Sydney (Australie) : Gouvernement de l'Australie, Department of Health and Ageing.

[NICNAS] National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. 2010. Diethylhexyl Phthalate. Priority Existing Chemical Assessment Report No.32. Sydney, NSW. Gouvernement de l'Australie. Department of Health and Ageing. Accès : <http://www.nicnas.gov.au/chemical-information/pec-assessments>

[http://nicnas.gov.au/Publications/CAR/Other/Phthalate\\_Hazard\\_Compendium.pdf](http://nicnas.gov.au/Publications/CAR/Other/Phthalate_Hazard_Compendium.pdf)

[NTP] National Toxicology Program- CERHR. 2003. Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di-*n*-Octyl Phthalate (DnOP). NIH Publication No. 03-4488. Accès : [http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/phthalates/dnop/dnop\\_monograph\\_final.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/phthalates/dnop/dnop_monograph_final.pdf)

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 1984a. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques. LD 207: Ver de terre, essais de toxicité aiguë. Adoptées le 4 avril 1984. Paris (France) : OCDE.

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 1984b. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques. LD 202 : *Daphnia* sp., Lignes directrices de l'Organisation de coopération et de développement économiques pour les essais de produits chimiques. Adoptées le 13 avril 1984. Paris (France) : OCDE.

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 1992. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques. LD 301 : Biodégradabilité facile. Adoptées le 17 juillet 1992. Paris (France) : OCDE.

[OCDE] Organisation de coopération et de développement économiques. 2004. SIDS Initial Assessment Profile, SIAM 19, 19-22 October 2004. Accès : <http://webnet.oecd.org/hpv/UI/handler.axd?id=3744a3ff-ef6d-4a04-ba90-f311d99e62d0> [consulté en 2014].

O'Grady, D.P., Howard, P.H., Werner, A.F. 1985. Activated sludge biodegradation of 12 commercial phthalate esters. *Appl Environ Microbiol* 49(2):443-445.

Oishi, S., Hiraga, K. 1980. Testicular atrophy induced by phthalic acid esters: effect on testosterone and zinc concentrations. *Toxicol Appl Pharm* 53(1):35-41.

O'Reilly, J.T. 1989. Communication personnelle de James T. O'Reilly, Procter & Gamble Company, Cincinnati (OH) adressée à Andrew Ulsamer, U.S. Consumer Product Safety Commission, Washington, DC [cité dans US CPSC, CHAP, 2014].

Ottom, V.S., Sura, S., Blair, J., Ikonomou, M.G., Gobas, F.A.P.C. 2008. Biodegradation of mono-alkyl phthalate esters in natural sediments. *Chemosphere* 71:2011-2016.

Page, B.D., Lacroix, G.M. 1992. Studies into the transfer and migration of phthalate esters from aluminium foil-paper laminates to butter and margarine. *Food Addit Contam* 9(3):197-212.

Parkerton, T.F., Konkel, W.J. 2000. Application of quantitative structure-activity relationships for assessing the aquatic toxicity of phthalate esters. *Ecotox Environ Saf* 45:61-78.

Parkerton, T.F., Staples, C.A. 2003. An assessment of the potential environmental risks posed by phthalates in soil and sediment. *In*: Hutzinger, O. (éd.). The handbook of environmental chemistry. Volume 3. Anthropogenic compounds. Part Q. Berlin (Allemagne) : Springer-Verlag. p. 317-349.

Parkerton, T., Winkelmann, D. 2004. An assessment of the persistence, bioaccumulation, and inherent toxicity of selected phthalates, trimellitates, adipates, and related monoesters on the Canadian Domestic Substance List (DSL). Prepared for the Phthalate Esters Panel of the American Chemistry Council. August 9, 2004.

Patyna, P.J., Brown, R.P., Davi, R.A., Letinski, D.J., Thomas, P.E., Cooper, K.R., Parkerton, T.F. 2006. Hazard evaluation of diisononyl phthalate and diisodecyl phthalate in a Japanese medaka multigenerational assay. *Ecotox Environ Saf* 65(1):36-47.

Philippat C, Mortamais M, Chevrier C. 2012. Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. *Environ Health Perspect* 120(3):464-70.

Pegg, D.G. 1979. Research Report No. 81-135. Document inédit. [cité dans Albro et Lavenhar, 1989].

Peters, R.J.B., Beeltje, H., van Delft, R.J. 2008. Xeno-estrogenic compounds in precipitation. *J Environ Monit* 10:760-769.

Petersen, J.H., Jensen, L.K. 2010. Phthalates and food-contact materials: enforcing the 2008 European Union plastics legislation. *Food Addit Contam A* 27(11):1608-1616.

Poon, R., Lecavalier, P., Mueller, R., Valli, V.E., Procter, B.G., Chu, I. 1997. Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di (2-ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem Toxicol* 35(2):225-239.

[RAPEX] Rapid Alert System for non-food dangerous products, 'RAPid EXchange'. 2012. Weekly Notification reports. Accès : [http://ec.europa.eu/consumers/dyna/rapex/rapex\\_archives\\_en.cfm](http://ec.europa.eu/consumers/dyna/rapex/rapex_archives_en.cfm)

Rapports, CSPA. 2014. Children's Safe Product Act Reported Data. Lacey (WA) : Washington State Department of Ecology. Accès : <https://fortress.wa.gov/ecy/cspareporting/> [consulté le 3 juillet 2014].

Rastogi, S.C. 1998. Gas chromatographic analysis of phthalate esters in plastic toys. *Chromatographia* 47:724-726.

Remberger, M., Kaj, L., Hansson, K., Andersson, H., Brorström-Lundén, E., Lunder, H., Schlabach, M. 2013. Selected plasticisers and additional sweeteners in the Nordic environment. *TemaNord* 2013:505. Copenhagen (Danemark) : Norden, Conseil des ministres des pays nordiques.

Ren H, Aleksunes LM, Wood C, Vallanat B, George MH, Klaassen CD, Corton JC. 2010. Characterization of peroxisome proliferator-activated receptor alpha-independent effects of PPARalpha activators in the rodent liver: di- (2-ethylhexyl) phthalate also activates the constitutive-activated receptor. *Toxicol Sci* 113:45–59.

Rhodes, 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(11):1967-1976.

[RIVM] Institut national néerlandais de la santé publique et de l'environnement. 1998. Phthalate release from soft PVC baby toys. Report from the Dutch Consensus Group. Könemann, W.H. (éd.). RIVM Report 613320 002. September 1998. Bilthoven (Pays-Bas) : RIVM. Accès : <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/613320002.pdf>

Rudel, R.A., Dodson, R.E., Perovich, L.J., Morello-Frosch, R., Camann, D.E., Zuniga, M.M., Yau, A.Y., Just, A.C., Brody, J.G. 2010. Semivolatile endocrine-disrupting compounds in paired indoor and outdoor air in two Northern California communities. *Environ Sci Technol* 44(17):6583-6590.

Saeger, V.W., Tucker, E.S. 1976. Biodegradation of phthalic acid esters in river water and activated sludge. *Appl Environ Microbiol* 31(1):29-34.

Saillenfait, A.M., Roudot, A.C., Gallissot, F., Sabaté, J.P. 2011. Prenatal developmental toxicity studies on di-n-heptyl and di-n-octyl phthalates in Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol* 32(3):268-276.

Saillenfait, A.M., Gallissot, F., Sabaté, J.P., Remy, A. 2013. Prenatal developmental toxicity studies on diundecyl and ditridecyl phthalates in Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol* 37:49-55.

Sample, B.E., Opresko, D.M., Suter II, G.W. 1996. Toxicological benchmarks for wildlife: 1996 revision. ES/ER/TM-86/R3. June 1996. Oakridge (TN) : United States Department of Energy, Risk Assessment Program, Health Sciences Research Division.

Sannino, A. 2009. Survey of phthalate levels in Italian oily foods contained in glass jars with PVC gaskets. *Food Addit Contam B* 2(2):166-170.

Santé Canada. 1994. L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire. Ottawa (Ontario) : Santé Canada, Direction de l'hygiène du milieu. Accès : <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/approach/index-fra.php>

Santé Canada. 1998. Exposure factors for assessing total daily intake of priority substances by the general population of Canada. Rapport inédit. Ottawa (Ontario) : Santé Canada, Direction de l'hygiène du milieu.

Santé Canada. 2007. Évaluation du marché : Analyse du contenu en phtalates dans les jouets pour enfants. Bureau de la sécurité des produits de consommation. Projet n° 850950.

Santé Canada. 2009. Survey-Determination of phthalate in various children's toys. Bureau de la sécurité des produits de consommation. Projet n° 2008-1090.

Santé Canada. 2011. Liste critique des ingrédients des cosmétiques – septembre 2011 [en ligne]. Ottawa (Ontario) : Santé Canada, Direction de la sécurité des produits de consommation. Accès : <http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/cosmet-person/hot-list-critique/hotlist-liste-fra.php>

Santé Canada. 2012. Phthalates in Toys: Cyclical Enforcement 2011-2012. Bureau de la sécurité des produits de consommation. Projet n° 2011-1387.

Santé Canada. 2014. Survey 2014-15: Determination of a Series of 34 Phthalates in Plastic Consumer Products. Bureau de la sécurité des produits de consommation. Projet n° 2014-2047.

Santé Canada. 2015a. *Document 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-fra.php>

Santé Canada. 2015b. Supporting documentation: Evaluation of epidemiologic studies on phthalate compounds and their metabolites. Ottawa (Ontario) : Santé Canada. Disponible sur demande à l'adresse [substances@ec.gc.ca](mailto:substances@ec.gc.ca).

Santé Canada. 2015c. Supporting documentation: Carcinogenicity of phthalates – Common MOA by tumor types. Ottawa (Ontario) : Santé Canada. Disponible sur demande à l'adresse à [substances@ec.gc.ca](mailto:substances@ec.gc.ca).

Schechter, A., Lorber, M., Guo, Y., Wu, Q., Hun Yun, S., Kannan, K., Hommel, M., Imran, N., Hynan, L.S., Cheng, D., *et al.* 2013. Phthalate concentrations and dietary exposure from food purchased in New York State. *Environ Health Perspect* 121(4):473-479.

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

Schultz, T.W. 1989. Nonpolar narcosis: A review of the mechanism of action for baseline aquatic toxicity. *In: Aquatic toxicology and hazard assessment*, 12<sup>th</sup> volume. Cowgill, U.M., Williams, L.R. (éd.). ASTM STP 1027. Philadelphia (PA) : American Society for Testing and Materials.

SciFinder [base de données sur Internet]. 2013. Columbus (OH) : American Chemical Society [consulté le 1<sup>er</sup> mai 2014]. Accès restreint. Accès : <https://scifinder.cas.org/scifinder/>

Scott, R.C., Dugard, P.H., Ramsey, J.D., Rhodes, C. 1987. *In vitro* absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skin. *Environ Health Perspect* 74:223-7.

Seed, J.L. 1982. Mutagenic activity of phthalate esters in bacterial liquid suspension assays. *Environ Health Perspect* 45:111-114 [cité dans Commission européenne, 2000].

Shiue I. 2014a. Higher urinary heavy metal, arsenic, and phthalate concentrations in people with high blood pressure: US NHANES, 2009-2010. *Blood Press* 23(6):363-9.

Shiue I. 2014b. Higher urinary heavy metal, phthalate, and arsenic but not parabens concentrations in people with high blood pressure, U.S. NHANES, 2011-2012. *Int J Environ Res Public Health* 11(6):5989-99.

- Shiue I, Hristova K. 2014. Higher urinary heavy metal, phthalate and arsenic concentrations accounted for 3-19% of the population attributable risk for high blood pressure: US NHANES, 2009-2012. *Hypertens Res* 37(12):1075-81.
- Silva, M.J., Kato, K., Gray, E.L., Wolf, C., Needham, L.L., Calafat, A.M. 2005. Urinary metabolites of di-n-octyl phthalate in rats. *Toxicol* 210(2-3):123-33.
- Silva, M.J., Reidy, J.A., Kato, K., Preau, J.L. Jr, Needham, L.L., Calafat, A.M. 2007. Assessment of human exposure to di-isodecyl phthalate using oxidative metabolites as biomarkers. *Biomarkers* 12(2):133-44.
- Smith, J.H., Isenberg, J.S., Pugh, G., Kamendulis, L.M., Ackley, D., Lington, A.W., Klaunig, J.E. 2000. Comparative *in vivo* hepatic effects of di-isononyl phthalate (DINP) and related C7–C11 di-alkyl phthalates on gap junctional intercellular communication (GJIC), peroxisomal beta-oxidation (PBOX), and DNA synthesis in rat and mouse liver. *Toxicol Sci* 54:312-321.
- Sørensen, L.K. 2006. Determination of phthalates in milk and milk products by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 20:1135-1143.
- Sosiak, A., Hebben, T. 2005. A preliminary survey of pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in treated municipal wastewaters and receiving rivers of Alberta. Septembre 2005. Edmonton (Alberta) : Environmental Monitoring and Evaluation Branch, Alberta Environment.
- Staples, C.A., Peterson, D.R., Parkerton, T.F., Adams, W.J. 1997. The environmental fate of phthalate esters: A literature review. *Chemosphere* 35(4):667-749.
- Statistique Canada. 2004. Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes – Nutrition (ESSC). Renseignements détaillés pour 2004 (Cycle 2.2). Ottawa (Ontario) : Statistique Canada. Accès : [http://www23.statcan.gc.ca/imdb/p2SV\\_f.pl?Function=getSurvey&SDDS=5049&lang=en&db=imdb&adm=8&dis=2](http://www23.statcan.gc.ca/imdb/p2SV_f.pl?Function=getSurvey&SDDS=5049&lang=en&db=imdb&adm=8&dis=2)
- Stringer, R., Labunska, I., Santillo, D., Johnston, P., Siddorn, J., Stephenson, A. 2000. Concentrations of phthalate esters and identification of other additives in PVC children's toys. *Environ Sci Pollut Res* 7(1):27-36.
- Sugatt, R.H., O'Grady, D.P., Banerjee, S., Howard, P.H., Gledhill, W.E. 1984. Shake flask biodegradation of 14 commercial phthalate esters. *Appl Environ Microbiol* 47(4):601-606.
- Sun, Q., Li, L., Jiang, Z., Xin, S., Wu, S., Yu, L. 2013. Characterization of phthalate plasticizer from bottled beverages by GC-MS. *Appl Mech Mater* 401-403:590-593.

Takeuchi, S., Iida, M., Kobayashi, S., Jin, K., Matsuda, T., Kojima, H. 2005. Differential effects of phthalate esters on transcriptional activities via human estrogen receptors and androgen receptor. *Toxicol* 210:223-233.

Trasande, L., Sathyanarayana, S., Trachtman, H. 2014. Dietary phthalates and low-grade albuminuria in US children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 9(1):100-109.

[US CPSC] United States Consumer Product Safety Commission. 2010a. Toxicity review for Di(isodecyl) phthalate. Bethesda (MD). Accès : <http://www.cpsc.gov/PageFiles/126534/toxicityDIDP.pdf>

[US CPSC] United States Consumer Product Safety Commission. 2010b. Toxicity Review of Di(2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP). Bethesda (MD). Accès : <http://www.cpsc.gov/PageFiles/126533/toxicityDEHP.pdf>

[US CPSC CHAP] United States Consumer Product Safety Commission Chronic Hazard Advisory Panel. 2014. Chronic Hazard Advisory Panel on Phthalates and Phthalate Alternatives Final Report. Accès : <http://www.cpsc.gov/PageFiles/169902/CHAP-REPORT-With-Appendices.pdf>

[USEPA] Environmental Protection Agency des États-Unis. 2011. Exposure Factors Handbook: 2011 Edition. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Washington, DC 20460. EPA/600/R-090/052F. September 2011. Accès : <http://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=236252>.

[USEPA] Environmental Protection Agency des États-Unis. 2012. Phthalates action plan. Revised 03/14/2012. Washington (DC) : Environmental Protection Agency des États-Unis.

[USEPA] Environmental Protection Agency des États-Unis. 2014a. Non-confidential IUR 2002 production volume information. Washington (DC) : Environmental Protection Agency. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/cdr/tools/data/2002-vol.html>

[USEPA] Environmental Protection Agency des États-Unis. 2014b. Non-confidential IUR 2006 production volume information. Washington (DC) : Environmental Protection Agency. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/cdr/tools/data/2006-vol.html>

[VCCLab] Virtual Computational Chemistry Laboratory. 2005. ALOGPS 2.1 non-Java interface [consulté le 23 octobre 2014]. Accès : <http://www.vcclab.org/lab/alogs/>

Versar Inc., SRC Inc. 2011. Final toxicity review for diundecyl phthalate (DUP, CASRN 3648-20-2). Springfield (VA) : Versar Inc. North Syracuse (NY) : SRC, Inc. Accès : <https://www.cpsc.gov/PageFiles/125795/dup.pdf>

VWA. 2009. Consumentenproducten in de eroticabranche. Fact sheet. Voedsel en Waren Autoriteit (VWA), Afdeling Signalering en Ontwikkeling, Regio Noord, Juni 2009 [cité dans ECHA, 2013].

Warf Institute. 1976. Acute inhalation LCSO sample LL-I 132. Document inédit [cité dans Albro et Lavenhar, 1989].

Waterman, S.J., Ambroso, J.L., Keller, L.H., Trimmer, G.W., Nikiforov, A.I., Harris, S.B. 1999. Developmental toxicity of di-idodecyl and di-isononyl phthalates in rats. *Reprod Toxicol* 13(2):131-136.

[WATERNT] Water Solubility Program [modèle d'évaluation]. 2010. Version 1.01. 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)

Webster, G.M. 2003. Dietary uptake and biotransformation of phthalate esters in staghorn sculpin. School of Resource and Environmental Management. Master of Resource Management (thèse). Report No. 335. August 2003. Burnaby (C.-B.) : Université Simon Fraser.

Wennberg, L., Parkman, H., Remberger, M., Viktor, T., Williams, C. 1997. The influence of sediment-associated phthalate esters (DEHP and DIDP) on hatching and survival of the moorfrog, *Rana arvalis*. IVL Swedish Environmental Institute Report B1260. Stockholm (SE) : IVL [cité dans Parkerton et Staples, 2003 et ECJRC, 2003].

Wenzel, A., Franz, C., Breous, E., Loos, U. 2005. Modulation of iodide uptake by dialkyl phthalate plasticisers in FRTL-5 rat thyroid follicular cells. *Mol Cell Endocrinol* 244:63-71.

Weschler, C.J., Nazaroff, W.W. 2010. SVOC partitioning between the gas phase and settled dust indoors. *Atmos Environ* 44:3609-3620.

Williams, M.D., Adams, W.J., Parkerton, T.F., Biddinger, G.R., Robillard, K.A. 1995. Sediment sorption coefficient measurements for four phthalate esters: Experimental results and model theory. *Environ Toxicol Chem* 14(9):1477-1486.

Willoughby, C.R., Fulcher, S.M., Creasy, D.M., Health, J.A., Priston, R.A., Moore, N.P. 2000. Two-generation reproduction toxicity studies of di-(C(7)-C(9) alkyl) phthalate and di-(C(9)-C(11) alkyl) phthalate in the rat. *Reprod Toxicol* 14(5):427-450.

Wilson, R., Jones-Otazo, H., Petrovic, S., Mitchell, I., Bonvalot, Y., Williams, D., Richardson, G.M. 2013. Revisiting dust and soil ingestion rates based on hand-to-mouth transfer. *Hum Ecol Risk Assess* 19(1):158-188.

[WSKOWWIN] Water Solubility for Organic Compounds Program for Microsoft Windows [modèle d'évaluation]. 2010. Version 1.42. 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)

Xing, Y., Wu, J. 2014. Determination of 15 PAEs in fatty food by SPE-GC/MS. *Appl Mech Mater* 469:458-463.

Xu, Q., Yin, X., Wang, M., Wang, H., Zhang, N., Shen, Y., Xu, S., Zhang, L., Zhongze, G. 2010. Analysis of phthalate migration from plastic containers to packaged cooking oil and mineral water. *J Agric Food Chem* 58:11311-11317.

Xue, M.-G., Wang, S.-F., Huang, C.-X., Xia, N.-N. 2010. The analysis of organic contaminants in printing paper food packaging materials. Proceedings of the 17<sup>th</sup> IAPRI World Conference on Packaging. Tianjin, China. October 12 to 15 2010. International Association of Packaging Research Institutes.

Yang Q, Nagano T, Shah Y, Cheung C, Ito S, Gonzalez FJ. 2007. The PPAR $\alpha$ -Humanized Mouse: A Model to Investigate Species Differences in Liver Toxicity Mediated by PPAR $\alpha$ . *Toxicol Sci* 101(1):132-139.

Yaws, C.L. 1994. Handbook of vapor pressure. Volume 3: C8 to C28 Compounds. Houston (TX) : Gulf Publishing Co. [cité dans HSDB, 2010].

Zacharewski, T.R., Meek, M.D., Clemons, J.H., Wu, Z.F., Fielden, M.R., Matthews, J.B. 1998. Examination of the *in vivo* and *in vitro* estrogenic activities of eight commercial phthalate esters. *Toxicol Sci* 46(2):282-293.

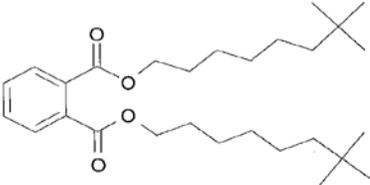
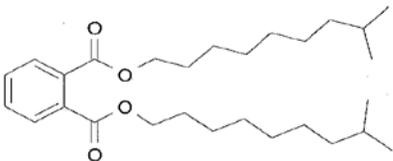
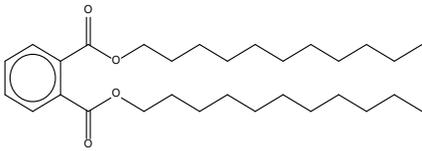
Zeiger, E., Haworth, S., Mortelmans, K., Speck, W. 1985. Mutagenicity testing of di(2-ethylhexyl) phthalate and related chemicals in Salmonella. *Environ Mutagen* 7:213-232 [cité dans Commission européenne, 2000].

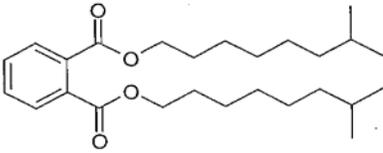
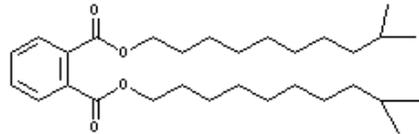
Zheng, Q., Feng, M., Dai, Y. 2013. Comparative antioxidant responses in liver of *Carassius auratus* exposed to phthalates: An integrated biomarker approach. *Environ Toxicol Pharmacol* 36:741-749.

## Annexes

### Annexe A. Données sur des analogues utilisés pour les substances dans le groupe des phtalates à chaîne longue

Tableau A-1. Données sur la structure et les propriétés du DIDP, du DUP et d'analogues utilisés pour éclairer l'évaluation du DIDP et du DUP

N° CAS Nom commun	Structure chimique représentative <sup>a</sup>	Formule moléculaire représentative / masse moléculaire (g/mol) / propriétés chimiques <sup>a</sup>	Indice de similarité (%) <sup>b</sup>
Substance cible :  26761-40-0 Phtalate de diisodécyle (DIDP)		C <sub>28</sub> H <sub>46</sub> O <sub>4</sub> Masse moléculaire : 446,68 Faible hydrosolubilité (1,7 × 10 <sup>-4</sup> mg/L) Log K <sub>oe</sub> : > 8 Log K <sub>co</sub> : 5,5 à 6,5 D <sub>max</sub> , D <sub>eff</sub> : 30, 20 nm	s.o.
Substance cible :  68515-49-1 Phtalate de diisodécyle (DIDP)		C <sub>28</sub> H <sub>46</sub> O <sub>4</sub> Masse moléculaire : 446,68 Faible hydrosolubilité (1,7 × 10 <sup>-4</sup> mg/L) Log K <sub>oe</sub> : > 8 Log K <sub>co</sub> : 5,5 à 6,5 D <sub>max</sub> , D <sub>eff</sub> : 27, 19 nm	s.o.
Substance cible :  3648-20-2 Phtalate de diundécyle (DUP)		C <sub>30</sub> H <sub>50</sub> O <sub>4</sub> Masse moléculaire : 474,73 Faible hydrosolubilité (1,73 × 10 <sup>-6</sup> mg/L) Log K <sub>oe</sub> : > 8 Log K <sub>co</sub> : 6,7 à 7,1 D <sub>max</sub> , D <sub>eff</sub> : 35, 22 nm	s.o.

N° CAS Nom commun	Structure chimique représentative <sup>a</sup>	Formule moléculaire représentative / masse moléculaire (g/mol) / propriétés chimiques <sup>a</sup>	Indice de similarité (%) <sup>b</sup>
Substance analogue :  28553-12-0 68515-48-0 Phtalate de diisononyle (DINP)		$C_{26}H_{42}O_4$ Masse moléculaire : 418,62 Faible hydrosolubilité ( $6,1 \times 10^{-4}$ mg/L) Log $K_{oe}$ : 8,8 Log $K_{co}$ : 5,5 à 5,7 $D_{max}$ , $D_{eff}$ : 28 – 30, 19 – 20 nm	avec DIDP : 85 à 94  avec DUP : 89 à 91
Substance analogue :  85507-79-5 Phtalate de diisoundécyle (DIUP)		$C_{30}H_{50}O_4$ Masse moléculaire : 474,73 Faible hydrosolubilité ( $4,4 \times 10^{-6}$ mg/L) Log $K_{oe}$ : 10,3 Log $K_{co}$ : 7,1 $D_{max}$ , $D_{eff}$ : 31, 20 nm	avec DIDP : 84 à 92  avec DUP : 81

Abréviations :  $D_{eff}$ , diamètre transversal moléculaire efficace;  $D_{max}$ , diamètre moléculaire maximal; MM, masse moléculaire.

Sources : Les données sur la structure chimique et les propriétés du DIDP et DUP sont tirées du tableau 2-1 et de l'annexe B du présent rapport, les données sur le DINP sont tirées du rapport d'Environnement Canada et de Santé Canada (2015b), et les données sur le DIUP sont tirées des rapports ECHA (2014) et EPI Suite (2000-2008). Toutes les valeurs de  $D_{max}$  et de  $D_{eff}$  sont tirées du modèle canadien de POP (2012).

<sup>a</sup> Le DIDP et le DINP sont des mélanges d'isomères, et le DIUP est un UVCB (substances de composition inconnue ou variable, produits de réactions complexes ou matières biologiques). À ce titre, les compositions chimiques, les formules et les masses moléculaires fournies dans le tableau A-3 sont considérées comme étant représentatives des substances.

<sup>b</sup> Source : boîte à outils de l'OCDE RQSA, 2012.

## Annexe B. Propriétés physiques et chimiques pour les substances dans le groupe des phtalates à chaîne longue

**Tableau B-1. Propriétés physiques et chimiques du DIDP et du DUP**

N° CAS Acronyme	Forme physique	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C)	Masse volumique (kg/m <sup>3</sup> )	Pression de vapeur (Pa)	
26761-40-0 DIDP	Liquide <sup>a</sup>	-46 – -50 <sup>†</sup> (Exp) <sup>b,c</sup>	450 <sup>†</sup> (Exp) <sup>c</sup>	966 (Exp) <sup>b</sup>	7,0 × 10 <sup>-5</sup> (Exp, 25 °C) <sup>g</sup>	
		105,95 (Mod) <sup>d</sup>	463,36 (Mod) <sup>d</sup>		6,7 × 10 <sup>-5†</sup> (Exp, 25 °C) <sup>c,f</sup>	
					1,8 × 10 <sup>-6</sup> (Cal, 25 °C) <sup>h</sup>	
					6,55 × 10 <sup>-5</sup> (Mod, 25 °C) <sup>d</sup>	
68515-49-1 DIDP	Liquide <sup>a</sup>	-45 – -50 <sup>†</sup> (Exp) <sup>a,e</sup>	450 <sup>†</sup> – 463 (Exp) <sup>c,e</sup>	968 – 970 (Exp) <sup>a,e</sup>	6,7 × 10 <sup>-5†</sup> (Exp, 25 °C) <sup>c,f</sup>	
		141,06 (Mod) <sup>d</sup>	454,16 (Mod) <sup>d</sup>		5,1 × 10 <sup>-5</sup> (Cal, 25 °C) <sup>e</sup>	
					1,8 × 10 <sup>-6</sup> (Cal, 25 °C) <sup>h</sup>	
					6,55 × 10 <sup>-5</sup> (Mod, 25 °C) <sup>d</sup>	
3648-20-2 DUP	Liquide <sup>a</sup>	-9 <sup>†</sup> (Exp) <sup>f</sup>		954 (Exp) <sup>a</sup>	6,67 × 10 <sup>-5†</sup> (Exp) <sup>c</sup>	
		-40 (Exp) <sup>e</sup>	336 <sup>†</sup> (Exp) <sup>e</sup>		960 (Exp) <sup>c</sup>	4,97 × 10 <sup>-7</sup> (Cal) <sup>h</sup>
		35,5 (Exp) <sup>b</sup>	500,56 (Mod) <sup>d</sup>			0,0377 (Mod, 25 °C) <sup>d</sup>
		155,88 (Mod) <sup>d</sup>				

Abréviations : Cal, valeur calculée; Exp, valeur expérimentale; Mod, valeur modélisée.

<sup>†</sup> Valeur choisie pour la modélisation.

<sup>a</sup> Commission européenne, 2000. <sup>b</sup> Haynes et Lide, 2010. <sup>c</sup> Mackay *et al.*, 2006. <sup>d</sup> MPBPVWIN, 2010.

<sup>e</sup> ECHA, 2014. <sup>f</sup> Staples *et al.*, 1997. <sup>g</sup> Yaws, 1994. <sup>h</sup> Cousins et Mackay, 2000.

**Tableau B-2. Propriétés physiques et chimiques du DIDP et du DUP (suite)**

N° CAS	Hydrosolubilité (mg/L)	Constante de la loi de Henry (Pa m <sup>3</sup> /mol)	Log K <sub>oe</sub> (sans unité)	Log K <sub>co</sub> (sans unité)	Log K <sub>oa</sub> (sans unité)
26761-40-0 DIDP	1,7 × 10 <sup>-4f</sup> (Exp, 20 °C) <sup>a</sup>				
	1,19 (Exp, 25 °C) <sup>b</sup>	21,6 (Cal, 25 °C) <sup>e</sup>	> 8,0 (Exp) <sup>c</sup>		
	< 0,001 (Exp, 25 °C) <sup>c,d</sup>	3,72 (Mod, estimation des liaisons, 25 °C) <sup>j</sup>	9,46 (Cal) <sup>e</sup>	5,46 (Exp) <sup>m</sup>	
	3,8 × 10 <sup>-5</sup> (Cal, 25 °C) <sup>e</sup>		9,78 (Mod) <sup>l</sup>	6,04 (Mod, estimation de l'ICM) <sup>n</sup>	11,52 (Cal) <sup>e</sup>
	9,97 × 10 <sup>-6</sup> (Mod, 25 °C) <sup>f</sup>	4,11 (Mod, estimation de groupe, 25 °C) <sup>j</sup>	9,48 (Mod, 25 °C) <sup>h</sup>	6,52 (Mod, estimation du Log K <sub>oe</sub> ) <sup>n</sup>	14,70 (Mod) <sup>o</sup>
	5,40 × 10 <sup>-5</sup> (Mod, 25 °C) <sup>g</sup>	1,75 × 10 <sup>2</sup> (Mod, estimation de la pression de vapeur et de l'hydrosolubilité, 25 °C) <sup>j,k</sup>	9,24 (Mod, 25 °C) <sup>i</sup>		
	0,010 (Mod, 25 °C) <sup>h</sup>				
0,041 (Mod, 25 °C) <sup>i</sup>					
68515-49-1 DIDP	1,7 × 10 <sup>-4f</sup> (Exp, 21 °C) <sup>p</sup>				
	3,8 × 10 <sup>-5</sup> (Cal, 25 °C) <sup>e</sup>	21,6 (Cal, 25 °C) <sup>e</sup>	> 8,0 (Exp) <sup>c</sup>		
	< 0,001 (Exp, 25 °C) <sup>c,d</sup>	3,72 (Mod, estimation des liaisons, 25 °C) <sup>j</sup>	9,46 (Cal) <sup>e</sup>	5,46 (Exp) <sup>m</sup>	
	1,18 × 10 <sup>-5</sup> (Mod, 25 °C) <sup>f</sup>	4,11 (Mod, estimation de groupe, 25 °C) <sup>j</sup>	9,71 (Mod) <sup>l</sup>	5,82 (Mod, estimation de l'ICM) <sup>n</sup>	11,52 (Cal) <sup>e</sup>
	1,16 × 10 <sup>-4</sup> (Mod, 25 °C) <sup>g</sup>	1,75 × 10 <sup>2</sup> (Mod, estimation de la pression de vapeur et de l'hydrosolubilité, 25 °C) <sup>j,k</sup>	9,47 (Mod, 25 °C) <sup>h</sup>	6,48 (Mod, estimation du Log K <sub>oe</sub> ) <sup>n</sup>	13,10 (Mod) <sup>o</sup>
	4,4 × 10 <sup>-3</sup> (Mod, 25 °C) <sup>h</sup>		9,12 (Mod, 25 °C) <sup>i</sup>		
	0,078 (Mod, 25 °C) <sup>i</sup>				

N° CAS	Hydrosolubilité (mg/L)	Constante de la loi de Henry (Pa m <sup>3</sup> /mol)	Log K <sub>oe</sub> (sans unité)	Log K <sub>co</sub> (sans unité)	Log K <sub>oa</sub> (sans unité)
3648-20-2 DUP	1,11 (Exp, 25 °C) <sup>b</sup>	50,5 (Cal, 25 °C) <sup>e</sup>	> 8 (Exp) <sup>c</sup>		
	< 0,001 (Exp, 25 °C) <sup>c</sup>	6,55 (Mod, estimation des liaisons, 25 °C) <sup>j</sup>	10,33 (Cal) <sup>e</sup>	6,71 (Mod, estimation de l'ICM) <sup>n</sup>	12,02 (Cal) <sup>e</sup>
	4,41 × 10 <sup>-6</sup> (Cal, 25 °C) <sup>e</sup>	5,68 (Mod, estimation de groupe, 25 °C) <sup>j</sup>	10,91 (Mod) <sup>l</sup>	7,15 (Mod, estimation du Log K <sub>oe</sub> ) <sup>n</sup>	14,07 (Mod) <sup>o</sup>
	7,125 × 10 <sup>-7</sup> (Mod, 25 °C) <sup>f</sup>	4,44 × 10 <sup>4</sup> (Mod, estimation de la pression de vapeur et de l'hydrosolubilité, 25 °C) <sup>j,k</sup>	12,13 (Mod, 25 °C) <sup>h</sup>		
	1,73 × 10 <sup>-6†</sup> (Mod, 25 °C) <sup>g</sup>		10,50 (Mod, 25 °C) <sup>i</sup>		
	4,6 × 10 <sup>-6</sup> (Mod, 25 °C) <sup>h</sup>				
	0,019 (Mod, 25 °C) <sup>i</sup>				

Abréviations : Cal, valeur calculée; Exp, valeur expérimentale; log K<sub>co</sub>, coefficient de partage carbone organique-eau; log K<sub>oe</sub>, coefficient de partage octanol-eau; log K<sub>oa</sub>, coefficient de partage octanol-air; Mod, valeur modélisée.

<sup>†</sup> Valeur choisie pour la modélisation.

<sup>a</sup> Letinski *et al.*, 2002. <sup>b</sup> Howard *et al.*, 1985. <sup>c</sup> Staples *et al.*, 1997. <sup>d</sup> Mackay *et al.*, 2006. <sup>e</sup> Cousins et Mackay, 2000.

<sup>f</sup> WSKOWWIN, 2010. <sup>g</sup> Valeur ajustée à l'aide de la méthode EVA dans WATERNT (2010) et valeur d'hydrosolubilité empirique de 6,0 × 10<sup>-4</sup> mg/L pour le DINP (n<sup>os</sup> CAS 28553-12-0 et 68515-48-0). <sup>h</sup> ACD/Percepta. c1997–2012.

<sup>i</sup> VCCLab, 2005. <sup>j</sup> HENRYWIN, 2011. <sup>k</sup> PV/HS – Estimation calculée à l'aide de valeurs empiriques pour la pression de vapeur et l'hydrosolubilité. <sup>l</sup> Valeur ajustée à l'aide de la méthode EVA dans KOWWIN (2010) et valeur empirique de K<sub>oe</sub> de 8,8 pour le DINP (n<sup>os</sup> CAS 28553-12-0 et 68515-48-0). <sup>m</sup> Williams *et al.*, 1995. <sup>n</sup> KOCWIN, 2010.

<sup>o</sup> KOAWIN, 2010. <sup>p</sup> ECHA, 2014.

## Annexe C. Estimations de l'absorption quotidienne du DIDP et du DUP

### Annexe C-1. Estimations de l'absorption quotidienne de DIDP

**Tableau C-1a. Estimations de l'absorption quotidienne du DIDP en µg/kg p.c. par jour. Présentées en tant que : tendance centrale (limite supérieure)**

Voie d'exposition	De 0 à 6 mois <sup>a</sup> ; nourri au lait maternel <sup>b</sup>	De 0 à 6 mois <sup>a</sup> ; nourri à la préparation pour nourrissons <sup>c</sup>	De 0 à 6 mois <sup>a</sup> ; nourri à la préparation pour nourrissons	De 0,5 à 4 ans <sup>d</sup>	De 5 à 11 ans <sup>e</sup>	De 12 à 19 ans <sup>f</sup>	De 20 à 59 ans <sup>g</sup>	60 ans et plus <sup>h</sup>
Aliments et boissons <sup>i</sup>	-	F	F	0,12 (1,33)	0,12 (1,07)	0,068 (0,70)	0,062 (0,69)	0,044 (0,49)
Poussière <sup>l</sup>	0,562 (2,199)	0,562 (2,199)	0,562 (2,199)	0,394 (1,540)	0,186 (0,728)	0,007 (0,026)	0,006 (0,025)	0,006 (0,024)
Absorption orale totale	0,562 (2,199)	0,562 (2,231)	0,562 (2,199)	0,514 (2,87)	0,306 (1,798)	0,075 (0,726)	0,068 (0,715)	0,05 (0,514)

- <sup>a</sup> On présume que l'enfant pèse 7,5 kg, qu'il respire 2,1 m<sup>3</sup> d'air par jour, qu'il boit 0,2 litre par jour (pas du lait maternisé), et qu'il ingère 30 mg de sol par jour. Consommation de groupes alimentaires déclarée par Santé Canada (1998). On a utilisé des estimations de l'apport alimentaire médian et au 90<sup>e</sup> centile (aliments) pour le groupe d'âge de moins de 6 mois, tel qu'il est présenté dans le tableau C1a, pour représenter l'apport alimentaire pour ce groupe d'âge (applicables aux groupes nourris ou non à la préparation pour nourrissons).
- <sup>b</sup> Aucune donnée n'a été recensée sur les concentrations de DIDP dans le lait maternel au Canada ou ailleurs.
- <sup>c</sup> On présume que les nourrissons nourris au lait maternisé ont un taux d'absorption de 0,75 kg par jour de préparation pour nourrissons.
- <sup>d</sup> On présume que l'enfant pèse 15,5 kg, qu'il respire 9,3 m<sup>3</sup> d'air par jour, qu'il boit 0,7 L d'eau par jour et qu'il ingère 100 mg de sol par jour. Consommation de groupes alimentaires déclarée par Santé Canada (1998). On a utilisé des estimations de l'apport alimentaire médian et au 90<sup>e</sup> centile (aliments) pour le groupe d'âge de 1 à 3 ans, tel qu'il est présenté dans le tableau C1a, pour représenter l'apport alimentaire pour ce groupe d'âge.
- <sup>e</sup> On présume que l'enfant pèse 31 kg, qu'il respire 14,5 m<sup>3</sup> d'air par jour, qu'il boit 1,1 L d'eau par jour et qu'il ingère 65 mg de sol par jour. Consommation de groupes alimentaires déclarée par Santé Canada (1998). On a utilisé des estimations de l'apport alimentaire médian et au 90<sup>e</sup> centile (aliments) pour le groupe d'âge de 4 à 8 ans, tel qu'il est présenté dans le tableau C1a, pour représenter l'apport alimentaire pour ce groupe d'âge.
- <sup>f</sup> On présume que le jeune pèse 59,4 kg, qu'il respire 15,8 m<sup>3</sup> d'air par jour, qu'il boit 1,2 L d'eau par jour et qu'il ingère 30 mg de sol par jour. Consommation de groupes alimentaires déclarée par Santé Canada (1998). On a utilisé les estimations de l'apport alimentaire médian et au 90<sup>e</sup> centile les plus élevées (aliments) pour le groupe d'âge de 9 à 13 ans, tel qu'il est présenté dans le tableau C1a, pour représenter l'apport alimentaire pour ce groupe d'âge.
- <sup>g</sup> On présume que la personne pèse 70,9 kg, qu'elle respire 16,2 m<sup>3</sup> d'air par jour, qu'elle boit 1,5 L d'eau par jour et qu'elle ingère 30 mg de sol par jour. Consommation de groupes alimentaires déclarée par Santé Canada (1998). On a utilisé les estimations de l'apport alimentaire médian et au 90<sup>e</sup> centile les plus élevées (aliments) pour le groupe d'âge de 19 à 30 ans, tel qu'il est présenté dans le tableau C1a, pour représenter l'apport alimentaire pour ce groupe d'âge.
- <sup>h</sup> On présume que la personne pèse 72,0 kg, qu'elle respire 14,3 m<sup>3</sup> par jour, qu'elle boit 1,6 L d'eau par jour et qu'elle ingère 30 mg de sol par jour. Consommation de groupes alimentaires déclarée par Santé Canada (1998). On a utilisé les estimations de l'apport alimentaire médian et au 90<sup>e</sup> centile les plus élevées (aliments) pour le groupe d'âge de 51 à 70 ans, tel qu'il est présenté dans le tableau C1a, pour représenter l'apport alimentaire pour ce groupe d'âge.
- <sup>i</sup> Estimations probabilistes de l'absorption (aux 50<sup>e</sup> et 90<sup>e</sup> centiles) Les absorptions et la méthodologie sont décrites dans l'annexe C-4. Des concentrations de DIDP dans les aliments ont été signalées dans le Plan d'action pour assurer la sécurité des produits alimentaires (PAASPA) de 2013-2014 de l'Agence canadienne d'inspection des aliments. Il est à noter que le sexe et les groupes d'âge ne se correspondent pas complètement; par conséquent, la plus forte absorption dans un groupe d'âge a été saisie dans le tableau; c'est-à-dire que les absorptions chez les femmes (de plus 71 ans) ont été saisies dans la colonne du groupe d'âge de plus 60 ans (unisex), car ce groupe

d'âge présentait l'absorption la plus élevée parmi tous les groupes dans la tranche d'âge de 51 à 71 ans. F : indique une variation importante; ainsi, les estimations ne sont pas présentées.

<sup>i</sup> La quantité de poussière intérieure ingérée chaque jour d'après Wilson *et al.* (2013). Les concentrations aux 50<sup>e</sup> (111 µg/g) et 95<sup>e</sup> centiles (433,9 µg/g) de DIDP dans la poussière intérieure, basées sur 126 échantillons prélevés à des résidences dans dix villes dans l'ensemble du Canada, entre 2007 et 2010 (Kubwabo *et al.*, 2013).

**Tableau C-1b. Estimations probabilistes de l'absorption quotidienne de DIDP découlant d'aliments et de boissons (µg/kg par jour)**

Sexe – Groupe d'âge	Médiane	90 <sup>e</sup> centile
Moins de 6 mois	0	F <sup>a</sup>
De 6 mois à 1 an	F <sup>a</sup>	F <sup>a</sup>
De 1 à 3 ans	0,128	1,327
De 4 à 8 ans	0,120	1,074
M – de 9 à 13 ans	0,0865	0,758
F – de 9 à 13 ans	0,0687	0,695
M – de 14 à 18 ans	0,0666	0,659
F – de 14 à 18 ans	0,0523	0,550
M – de 19 à 30 ans	0,0619	0,687
F – de 19 à 30 ans	0,0450	0,483
M – de 31 à 50 ans	0,0529	0,551
F – de 31 à 50 ans	0,0470	0,553
M – de 51 à 70 ans	0,0540	0,435
F – de 51 à 70 ans	0,0444	0,492
M – 71 ans ou plus	0,0555	0,428
F – 71 ans ou plus	0,0486	0,392

<sup>a</sup> F : indique que les coefficients de variation ne sont pas suffisamment faibles pour permettre de déclarer des valeurs.

## Annexe C-2. Estimations de l'absorption quotidienne de DUP

**Tableau C-2a. Estimations de l'absorption quotidienne du DUP en µg/kg p.c. par jour. Présentées en tant que : tendance centrale (limite supérieure)**

Voie d'exposition	De 0 à 0,5 an <sup>a</sup>	De 0,5 à 4 ans <sup>b</sup>	De 5 à 11 ans <sup>c</sup>	De 12 à 19 ans <sup>d</sup>	De 20 à 59 ans <sup>e</sup>	60 ans et plus <sup>f</sup>
Poussière <sup>g</sup>	0,0198 (0,349)	0,0138 (0,244)	0,00654 (0,115)	< 0,001 (0,00417)	< 0,001 (0,00397)	< 0,001 (0,00382)

<sup>a</sup> On présume que l'enfant pèse 7,5 kg, qu'il respire 2,1 m<sup>3</sup> d'air par jour, qu'il boit 0,2 litre par jour (pas du lait maternisé), et qu'il ingère 30 mg de sol par jour. Consommation de groupes alimentaires déclarée par Santé Canada (1998).

<sup>b</sup> On présume que l'enfant pèse 15,5 kg, qu'il respire 9,3 m<sup>3</sup> d'air par jour, qu'il boit 0,7 L d'eau par jour et qu'il ingère 100 mg de sol par jour. Consommation de groupes alimentaires déclarée par Santé Canada (1998).

<sup>c</sup> On présume que l'enfant pèse 31 kg, qu'il respire 14,5 m<sup>3</sup> d'air par jour, qu'il boit 1,1 L d'eau par jour et qu'il ingère 65 mg de sol par jour. Consommation de groupes alimentaires déclarée par Santé Canada (1998).

<sup>d</sup> On présume que le jeune pèse 59,4 kg, qu'il respire 15,8 m<sup>3</sup> d'air par jour, qu'il boit 1,2 L d'eau par jour et qu'il ingère 30 mg de sol par jour. Consommation de groupes alimentaires déclarée par Santé Canada (1998).

<sup>e</sup> On présume que la personne pèse 70,9 kg, qu'elle respire 16,2 m<sup>3</sup> d'air par jour, qu'elle boit 1,5 L d'eau par jour et qu'elle ingère 30 mg de sol par jour. Consommation de groupes alimentaires déclarée par Santé Canada (1998).

<sup>f</sup> On présume que la personne pèse 72,0 kg, qu'elle respire 14,3 m<sup>3</sup> par jour, qu'elle boit 1,6 L d'eau par jour et qu'elle ingère 30 mg de sol par jour. Consommation de groupes alimentaires déclarée par Santé Canada (1998).

<sup>9</sup> L'ingestion de poussière intérieure est considérée comme une source importante d'exposition intérieure aux phtalates, y compris le DUP, et la quantité de poussière intérieure ingérée chaque jour est basée sur l'étude de Wilson *et al.* (2013). Les concentrations aux 50<sup>e</sup> (3,9 µg/g) et 95<sup>e</sup> centiles (68,8 µg/g) de DIDP dans la poussière intérieure, basées sur 126 échantillons prélevés à des résidences dans dix villes dans l'ensemble du Canada, entre 2007 et 2010 (Kubwabo *et al.*, 2013).

### **Annexe C-3. Dérivation des apports alimentaires**

#### **Données sur la présence – DIDP**

Des données sur la présence des phtalates pour le DIDP étaient disponibles à partir des aliments échantillonnés dans le cadre de l'enquête du PAASPA de 2013-2014 menée par l'ACIA; cet ensemble de données a été jugé comme étant le plus récent et constituant l'enquête canadienne la plus complète sur la présence de ces phtalates dans les aliments. Des aliments doubles ont été inclus dans des enquêtes précédentes du PAASPA de l'ACIA (c.-à-d. de 2011 à 2012 et de 2012 à 2013); par conséquent, les seules données de l'enquête du PAASPA la plus récente (c.-à-d. de 2013 à 2014) ont été utilisées dans l'évaluation de l'exposition. Des données sur la présence du DIDP dans des aliments qui n'ont pas été utilisées dans le cadre d'enquêtes de l'ACIA ont été obtenues à partir d'une étude américaine sur l'alimentation totale (Schecter *et al.*, 2013), et les lacunes restantes dans les données ont été comblées à l'aide d'une étude britannique sur l'alimentation totale (Bradley *et al.*, 2013). Il est à noter que ces données ont été utilisées uniquement pour combler les lacunes en matière de données. Des données sur la présence en double découlant de ces études pour un aliment ou un phtalate donnés n'ont pas été incluses si ces données étaient déjà disponibles à partir de l'enquête du PAASPA de 2013-2014 de l'ACIA.

On a attribué des valeurs équivalant à la moitié de la limite de détection à des données sur la présence du DIDP dans les aliments, qui ont déclarées comme étant inférieures à la limite de détection analytique. Cependant, une valeur de 0 (zéro) a été attribuée à tous les échantillons dans une vaste catégorie alimentaire lorsqu'aucun phtalate n'a été détecté au-dessus de la limite de détection dans un échantillon de cette catégorie.

#### **Données sur la consommation et la mise en correspondance avec les données sur la présence**

Les concentrations de phtalates dans des aliments individuels ont été mises en correspondance avec des chiffres sur la consommation pour ces aliments; ces chiffres ont été tirés de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) – Cycle 2.2, Nutrition (2004) de Statistique Canada afin de générer des distributions de l'exposition aux phtalates pour divers groupes d'âge-sexe. L'ESCC comprenait des renseignements de rappel alimentaire de 24 heures pour plus de 35 000 répondants de tous âges dans l'ensemble du Canada.

Lorsqu'un article d'une gamme d'aliments faisait partie d'une recette qui avait été mise en correspondance avec un ensemble d'aliments testés, les concentrations de phtalates connexes mises en correspondance avec la recette ont été attribuées à l'ingrédient. Autrement, lorsque l'article de la gamme d'aliments était lui-même mis en correspondance avec un ensemble d'aliments testés, les concentrations de phtalates mises en correspondance avec l'article en question ont alors été attribuées pour le

DIDP; 1 003 aliments et 153 recettes ont ainsi été mis en correspondance avec une liste d'aliments testés.

### Renseignement sur le poids corporel

Afin de déterminer l'exposition par kilogramme de poids corporel, des poids corporels de nourrisson ont été définis comme les poids corporels moyens, tel qu'il a été calculé à partir de données sur le poids corporel tirées de l'enquête Continuing Survey of Food Intakes by Individuals du département de l'Agriculture des États-Unis (CSFII; 1994-96, 1998). Pour tous les groupes d'âge, les poids corporels déclarés dans l'ESCC, qu'ils soient mesurés ou autodéclarés, ont été utilisés, et lorsqu'ils étaient manquants, ils ont été déterminés à l'aide de la médiane pour le groupe âge-sexe correspondant et le quintile d'apport énergétique.

### Évaluation probabiliste de l'exposition

Pour chaque aliment consommé par un répondant de l'ESCC, les concentrations de phtalates ont été choisies aléatoirement à partir de la liste de mise en correspondance des valeurs testées. Pour chaque répondant, des estimations de l'exposition à chaque aliment ont été résumées, permettant de générer une distribution de l'exposition pour tous les répondants. Ce procédé a été répété 500 fois (500 itérations) afin de modéliser la variabilité de la distribution des expositions en raison de la variabilité des concentrations de phtalates. Pour chaque groupe d'âge-sexe, les valeurs d'exposition médiane et au 90<sup>e</sup> centile ont été calculées à partir de la distribution empirique générée par les 500 itérations.

### Annexe D. Dérivation des apports quotidiens pour le DIDP selon les données de biosurveillance

Absorption par les femmes enceintes selon le modèle P4 :

#### Équation 1 :

$$\text{Absorption quotidienne} \left( \frac{\mu\text{g}}{\text{kg p. c. par jour}} \right) = \frac{C_{\text{SOMME}} \left( \frac{\text{moles}}{\text{g Cr}} \right) \times \text{TEC} \left( \frac{\text{g}}{\text{jour}} \right) \times \text{MM}_{\text{parent}} \left( \frac{\text{g}}{\text{mole}} \right)}{\text{FEU}_{\text{Somme}} \times \text{p. c. (kg)}}$$

Où,

$C_{\text{SOMME}} \left( \frac{\text{moles}}{\text{g Cr}} \right)$  = somme des concentrations molaires des métabolites

$\text{TEC} \left( \frac{\text{g}}{\text{jour}} \right)$  = taux d'excrétion de créatinine à l'aide de l'équation de Mage

$\text{MM}_{\text{parent}} \left( \frac{\text{g}}{\text{mole}} \right)$  = masse moléculaire, DINP : 418 g/mol

FEU<sub>somme</sub> = somme des valeurs de fraction d'excrétion urinaire des métabolites du MHINP et du MOINP = 0,18

p. c. (kg) = poids corporel du participant

**Étape 1** : conversion de la concentration de métabolites urinaires de µg/g Cr en moles/g Cr

**Équation 2** :

$$C_{\text{métabolite}} \left( \frac{\text{moles}}{\text{g Cr}} \right) = \frac{C_{\text{métabolite}} (\mu\text{g/g Cr})}{MM_{\text{métabolite}}}$$

Métabolites du DIDP : MHIDP et MOIDP

Pour le MHIDP,

$$C_{\text{MHINP}} \left( \frac{\text{moles}}{\text{g Cr}} \right) = \frac{C_{\text{MHIDP}} (\mu\text{g/g Cr})}{322 \text{ g/mole}}$$

Pour le MOIDP,

$$C_{\text{MOINP}} \left( \frac{\text{moles}}{\text{g Cr}} \right) = \frac{C_{\text{MOIDP}} (\mu\text{g/g Cr})}{320 \text{ g/mole}}$$

**Étape 2** : somme des concentrations de métabolites (moles/g Cr) obtenues à l'étape 1.

$$C_{\text{SOMME}} \left( \frac{\text{moles}}{\text{g Cr}} \right) = \Sigma C_{\text{MHINP}} + C_{\text{MOINP}}$$

**Étape 3** : calcul du taux d'excrétion de créatinine (TEC) pour chaque participant à l'aide de l'équation de Mage.

**Étape 4** : calcul de l'absorption à l'aide de l'équation 1.

NHANES

Analyse statistique : Les données ont été analysées avec les logiciels SAS 9.2 (SAS Institute Inc., USA) et SUDAAN 10.0.1 (RTI International, USA). Des estimations de la variance ont été produites à l'aide de l'approche pour calculer les estimateurs de variance par linéarisation de Taylor, tel qu'il est recommandé par les directives analytiques de l'enquête NHANES. Toutes les analyses ont été pondérées à l'aide de poids de l'enquête NHANES (sous-échantillon environnemental) afin d'être

représentatives de la population américaine. On a attribué une valeur de limite de détection divisée par 2 aux concentrations de phtalates qui étaient inférieures à la limite de détection.

Estimation du taux d'excrétion de créatinine (TEC) : Pour chaque participant de l'étude, le taux d'excrétion de créatinine a été calculé à l'aide des équations de Mage (Huber *et al.*, 2010). L'ajustement de l'adiposité (traitée dans les renseignements supplémentaires Huber et al 2010) a été appliqué pour tous les participants, et l'ajustement de la surface de contact du corps a été appliqué pour les enfants âgés de moins de 18 ans. Des indices de masse corporelle médians par âge pour l'ajustement de l'adiposité ont été calculés pour l'échantillon entier prélevé dans le cadre de l'enquête NHANES. Les ensembles de données sur les phtalates de l'enquête NHANES de 2009-2010 et 2011-2012 incluaient respectivement 58 et 49 enfants qui ont dépassé les limites de hauteur dans les équations de Mage (186 cm pour les hommes et 172 cm pour les femmes). Les équations de Mage ont été directement appliquées aux hauteurs observées afin d'extrapoler des taux d'excrétion de créatinine pour ces participants. Les taux d'excrétion prévus pour ces personnes semblaient raisonnables malgré l'extrapolation.

Estimation de l'absorption quotidienne : absorption quotidienne de chaque phtalate pour chaque participant à l'aide des équations et procédure suivants (David *et al.*, 2000; Koch *et al.*, 2007) :

$$\begin{aligned} & \text{Absorption quotidienne} (\mu\text{g}/\text{kg p. c. par jour}) \\ &= \frac{C_{\text{SOMME}} \left( \frac{\text{moles}}{\text{g Cr}} \right) \times \text{TEC} \left( \frac{\text{g}}{\text{jour}} \right) \times \text{MM}_{\text{parent}} \left( \frac{\text{g}}{\text{mole}} \right)}{\text{FEU}_{\text{Somme}} \times \text{p. c. (kg)}} \end{aligned}$$

Équation 1

Où

$C_{\text{SOMME}} \left( \frac{\text{moles}}{\text{g Cr}} \right)$  = somme des concentrations molaires des métabolites. Dans ce cas, un seul métabolite a été mesuré, MCINP = 336.

$\text{TEC} \left( \frac{\text{g}}{\text{jour}} \right)$  = taux d'excrétion de créatinine à l'aide de l'équation de Mage

$\text{MM}_{\text{parent}} \left( \frac{\text{g}}{\text{mole}} \right)$  = masse moléculaire, DIDP : 447 g/mol

$\text{FEU}_{\text{Somme}}$  = somme des valeurs de fraction d'excrétion urinaire des métabolites. Dans ce cas, un seul métabolite a été mesuré, MCINP = 0,69.

p. c. (kg) = poids corporel du participant

**Étape 1** : conversion de la concentration de métabolites urinaires de  $\mu\text{g/g Cr}$  en moles/g Cr

**Équation 2** :

$$C_{\text{métabolite}} \left( \frac{\text{moles}}{\text{g Cr}} \right) = \frac{C_{\text{métabolite}} (\mu\text{g/g Cr})}{MM_{\text{métabolite}}}$$

Métabolite du DIDP : MCINP

Pour le MCINP,

$$C_{\text{MCINP}} \left( \frac{\text{moles}}{\text{g Cr}} \right) = \frac{C_{\text{MCINP}} (\mu\text{g/g Cr})}{336 \text{ g/mole}}$$

**Étape 2** : somme des concentrations de métabolites (moles/g Cr) obtenues à l'étape 1 (si plus d'un métabolite a été mesuré).

$$C_{\text{SOMME}} \left( \frac{\text{moles}}{\text{g Cr}} \right) = \Sigma C_{\text{métabolite1}} + C_{\text{métabolite2}}$$

**Étape 3** : calcul du taux d'excrétion de créatinine (TEC) pour chaque participant à l'aide de l'équation de Mage.

**Étape 4** : calcul de l'absorption à l'aide de l'équation 1.

Pour chaque diester phtalique sélectionné, l'absorption quotidienne pour chaque participant de l'étude a été calculée à l'aide de l'équation 1. Des moyennes arithmétiques et géométriques et des centiles sélectionnés avec leurs intervalles de confiance à 95 % de l'absorption quotidienne ont été déterminés pour la population américaine par groupe d'âge et par sexe. Des statistiques descriptives ont été calculées à l'aide de la procédure SUDAAN proc DESCRIPT.

## **Annexe E. Description et application du système de pointage de Downs et Black, et directives sur le niveau de preuve pour une association**

### Évaluation de la qualité des études

Un certain nombre d'approches systématiques pour évaluer la qualité des études épidémiologiques ont été définies et évaluées. La méthode de Downs et Black a été sélectionnée sur la base des critères suivants : (1) son applicabilité à la base de données sur les phtalates; (2) son applicabilité à plusieurs conceptions d'étude; (3) des preuves établies de sa validité et de sa fiabilité; (4) sa simplicité; (5) un petit nombre de composants; et (6) l'objectif épidémiologique. La méthode de Downs et Black comprend une liste de contrôle de 27 questions répartie dans les cinq volets suivants : 1) déclaration; 2) validité interne; 3) biais des études de validité interne; 4) facteurs de confusion de la validité interne et biais de sélection; et 5) pouvoir de l'étude. La qualité globale de l'étude est fondée sur une échelle numérique, additionnée à travers les cinq catégories. La plage de l'échelle permet une plus grande variabilité en termes de notation de la qualité de l'étude. Les 27 questions sont applicables aux conceptions d'études d'observation, y compris des études cas/témoins, des études de cohortes, des études transversales, et des essais contrôlés aléatoires.

Les études retenues aux fins d'évaluation ont été notées en termes de la qualité à l'aide d'outil de Downs et de Black. Comme mentionné précédemment, la méthode de Downs et de Black permet une plage de notes de 27 questions, et chaque conception d'étude épidémiologique a une note maximale (la note maximale est de 21 pour les études de cohortes, de 18 pour les études cas/témoins, et de 17 pour les études transversales). Des études ont été divisées en quartiles sur la base de la distribution des notes pour chaque conception d'étude; la distribution des notes pour les études de cohortes, les études cas/témoins et les études transversales est présentée à la figure E-1. Les notes moyennes des études transversales et des études cas-témoins étaient de 13,1, tandis que les études de cohortes affichaient des notes plus élevées que les deux conceptions d'étude avec une note moyenne de 14,4.

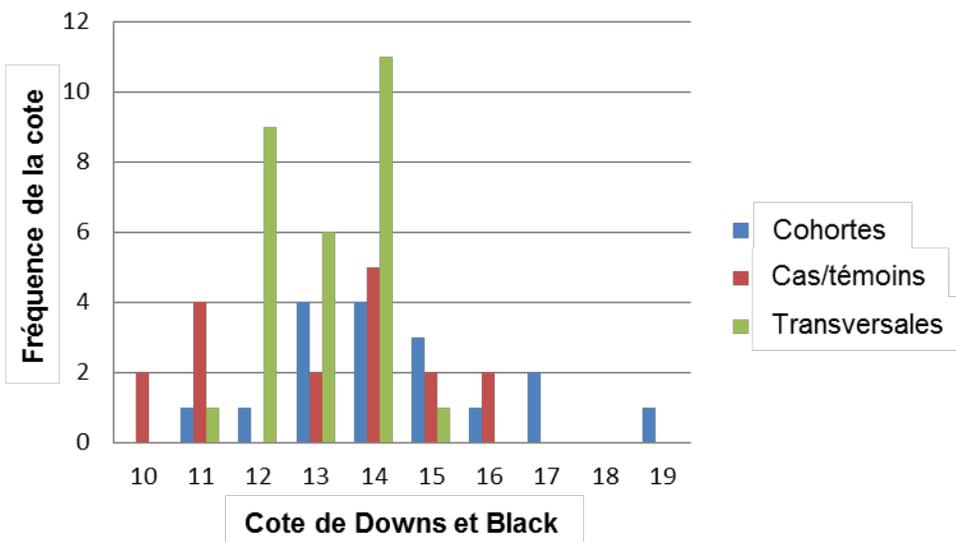


Figure E-1 – Distribution des notes de Downs et Black par conception d'étude

### Directives sur le niveau de preuves d'une association

Le potentiel d'une association entre l'exposition aux phtalates et chaque effet sur la santé a été évalué en fonction de la force et de la cohérence ainsi que de la qualité des études épidémiologiques. Ce potentiel a été déterminé par le pointage du système de Downs et Black. Voici les descriptions des niveaux de preuves d'association :

1. **Preuves suffisantes d'association** : Les preuves sont suffisantes pour conclure à une association. C'est-à-dire qu'une association entre l'exposition à un phtalate ou à son métabolite et un effet sur la santé a été observée, dans laquelle la coïncidence, le biais et des facteurs de confusion connus peuvent être exclus avec un degré de confiance raisonnable. La détermination d'une association causale exige de prendre en compte complètement la biologie et la toxicologie sous-jacentes et elle va au-delà de la portée du présent document.
2. **Preuves limitées d'association** : Des preuves suggèrent une association entre l'exposition à un phtalate ou à son métabolite et un effet sur la santé; cependant, la coïncidence, le biais ou des facteurs n'ont pu être exclus avec un degré de confiance raisonnable.
3. **Preuves d'association inadéquates** : Les études disponibles sont d'une qualité, d'une cohérence et d'un pouvoir statistique insuffisants pour permettre d'établir une conclusion sur la présence ou l'absence d'une association causale.
4. **Preuves ne suggérant aucune association** : Les études disponibles sont mutuellement uniformes et ne montrent pas d'association entre le phtalate d'intérêt et le résultat de santé mesuré.