

Évaluation préalable pour le Défi concernant le

phtalate de bis(2-méthoxyéthyle)

**Numéro de registre du Chemical Abstracts Service
117-82-8**

**Environnement Canada
Santé Canada**

Novembre 2009

Synopsis

Les ministres de l'Environnement et de la Santé ont effectué une évaluation préalable du phtalate de bis(2-méthoxyéthyle) [DMEP], dont le numéro de registre du Chemical Abstracts Service est 117-82-8. Durant la catégorisation visant la *Liste intérieure*, cette substance a été déclarée d'intérêt très prioritaire pour la prise de mesures dans le cadre du Défi. On a accordé une priorité élevée au DMEP, car on a jugé qu'il présente un risque d'exposition intermédiaire pour la population du Canada et il a été classé par la Commission européenne en fonction de sa toxicité pour la reproduction et le développement. Cette substance ne répond pas aux critères environnementaux de la catégorisation relatifs à la persistance, à la bioaccumulation ou à la toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques. La présente évaluation du DMEP est donc principalement axée sur les risques qu'il présente pour la santé humaine.

Selon les renseignements communiqués en application de l'article 71 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [LCPE (1999)], au Canada, le DMEP n'a été ni fabriqué ni importé en quantité égale ou supérieure au seuil de déclaration de 100 kg, ni utilisé en quantité égale ou supérieure au seuil de déclaration de 1 000 kg en 2006. Traditionnellement, le DMEP était utilisé au Canada comme plastifiant dans les additifs de peintures et de revêtements. Dans le monde, ses applications générales incluaient notamment ses utilisations comme plastifiant et solvant.

À la lumière des renseignements limités sur les concentrations présentes dans l'environnement et des résultats d'une enquête réalisée en application de l'article 71 de la LCPE (1999), on est d'avis que l'exposition du public dans l'environnement est faible. Actuellement, on n'a pas détecté la présence de DMEP dans les produits de grande consommation sur le marché canadien. Les effets sur la santé associés à une exposition au DMEP sont principalement des effets toxiques sur la reproduction et le développement, conclusions basées sur les données limitées d'une étude concernant cette substance et corroborées par la base de données toxicologiques sur ses métabolites. On considère que les marges existant entre les limites supérieures estimées d'adsorption journalière totale de DMEP pour la population générale au Canada et les niveaux d'exposition associés à des effets critiques sur la santé calculés lors d'expériences sur les animaux permettent de s'assurer d'une protection adéquate.

Sur la base de ces marges adéquates entre les estimations prudentes de l'exposition au DMEP dans l'environnement, et en utilisant les concentrations dans la poussière intérieure comme valeurs de remplacement pour l'exposition au sol ou à la poussière et les niveaux d'exposition associés aux effets critiques sur la santé calculés lors d'expériences sur les animaux, on conclut que le DMEP ne pénètre pas dans l'environnement en quantité, à une concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Le DMEP ne répond pas aux critères de la persistance ou de la bioaccumulation prévus dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*. D'après le faible danger écologique et une exposition probablement faible dans l'environnement, basée sur la faible utilisation du DMEP au Canada, on conclut que cette substance ne pénètre pas dans l'environnement en quantité, à une concentration ou dans des conditions de nature à avoir des effets nocifs immédiats ou à long terme sur l'environnement ou la diversité biologique ni à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

D'après les renseignements disponibles, on considère que le phtalate de bis(2-méthoxyéthyle) [ou DMEP] ne pénètre pas, ou probablement pas, dans l'environnement. Pour ces motifs, on conclut qu'il ne remplit aucun des critères de l'article 64 de la LCPE (1999).

Le phtalate de bis(2-méthoxyéthyle) étant inscrit sur la *Liste intérieure*, son importation et sa fabrication au Canada ne sont pas visées par les exigences de déclaration prévues au paragraphe 81(1) de la *Loi*. Compte tenu des propriétés dangereuses de cette substance, on craint que les nouvelles activités qui n'ont pas été recensées ni évaluées pourraient faire en sorte que la substance réponde aux critères prévus à l'article 64 de la *Loi*. En conséquence, on recommande de modifier la *Liste intérieure* en application de l'article 87(3) de la *Loi* afin d'indiquer que le paragraphe 81(3) de cette loi s'applique à la substance en question de sorte que toute nouvelle activité de fabrication, d'importation ou d'utilisation soit déclarée.

Introduction

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) [LCPE (1999)] (Canada, 1999) impose aux ministres de l'Environnement et de la Santé de faire une évaluation préalable des substances qui répondent aux critères de catégorisation énoncés dans la *Loi*, afin de déterminer si ces substances présentent ou sont susceptibles de présenter un risque pour l'environnement ou la santé humaine.

En se fondant sur l'information obtenue dans le cadre de la catégorisation, les ministres ont jugé qu'une attention hautement prioritaire devait être accordée à un certain nombre de substances, à savoir :

- celles qui répondent à tous les critères environnementaux de catégorisation, notamment la persistance (P), le potentiel de bioaccumulation (B) et la toxicité intrinsèque (Ti) et que l'on croit être commercialisées au Canada; ou
- celles qui répondent aux critères de catégorisation pour le plus fort risque d'exposition (PFRE) ou qui présentent un risque d'exposition intermédiaire (REI) et qui ont été jugées particulièrement dangereuses pour la santé humaine, compte tenu du classement effectué par d'autres organismes nationaux ou internationaux concernant leur cancérogénicité, leur génotoxicité ou leur toxicité pour le développement ou la reproduction.

Le 9 décembre 2006, les ministres ont donc publié un avis d'intention dans la Partie I de la *Gazette du Canada* (Canada, 2006), dans lequel ils mettent au défi l'industrie et les autres intervenants intéressés de fournir, selon un calendrier déterminé, des renseignements particuliers sur les substances qui pourraient servir à étayer l'évaluation des risques. Ces renseignements pourraient aussi servir à élaborer et à évaluer comparativement les meilleures pratiques de gestion des risques et de gérance des produits pour ces substances jugées hautement prioritaires.

Le phtalate de bis(2-méthoxyéthyle), autrement appelé DMEP, a été jugé hautement prioritaire pour l'évaluation des risques qu'il comporte pour la santé humaine, car il présente un risque d'exposition intermédiaire (REI) et a été classé par d'autres instances sur la base de sa toxicité pour le développement ou la reproduction.

Le volet du Défi concernant le DMEP a été publié dans la *Gazette du Canada* le 31 mai 2008 (Canada, 2008). Un profil de substance a été publié en même temps. Ce profil présente l'information technique (obtenue avant décembre 2005) sur laquelle repose la catégorisation de chacune du DMEP. Après publication du Défi, des parties intéressées se sont déclarées.

Même si l'évaluation des risques du DMEP pour la santé humaine a été jugée hautement prioritaire, la substance ne remplit pas les critères de persistance, de bioaccumulation ou de toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques. La présente évaluation se

concentre par conséquent sur les renseignements utiles à l'évaluation des risques pour la santé humaine.

Les évaluations préalables mettent l'accent sur les renseignements jugés essentiels pour déterminer si une substance répond aux critères de toxicité des substances chimiques au sens de l'article 64 de la LCPE (1999). Les évaluations préalables effectuées aux termes de la LCPE (1999) examinent les renseignements scientifiques et tirent des conclusions fondées sur la méthode du poids de la preuve et le principe de prudence.

La présente évaluation préalable tient compte des renseignements sur les propriétés chimiques, les dangers, les utilisations et l'exposition, y compris ceux fournis dans le cadre du Défi. Pour la partie consacrée aux effets sur la santé, des données pertinentes en lien avec l'évaluation préalable du DMPE ont été trouvées dans des publications originales, des documents d'examen et d'évaluation, des rapports de recherche de parties intéressées et d'autres sources consultées lors de recherches documentaires menées jusqu'en octobre 2008. Les études importantes ont fait l'objet d'évaluations critiques; les résultats de modélisation ont pu être utilisés dans la formulation de conclusions. L'évaluation des risques pour la santé humaine comprend l'examen de données pertinentes à l'évaluation de l'exposition (non professionnelle) de la population et la collecte d'information sur les dangers pour la santé (surtout fondée sur des évaluations réalisées par d'autres organismes selon la méthode du poids de la preuve et ayant servi à déterminer le caractère prioritaire de la substance). Les décisions reposent sur la nature de l'effet critique retenu ou sur l'écart entre les valeurs prudentes donnant lieu à des effets et les estimations de l'exposition et tiennent compte de la confiance accordée au caractère exhaustif des bases de données sur l'exposition et les effets, cela dans le contexte d'une évaluation préalable. L'évaluation préalable ne constitue pas un examen exhaustif ni critique de toutes les données disponibles. Il s'agit plutôt d'un sommaire de l'information la plus importante afin d'appuyer la conclusion.

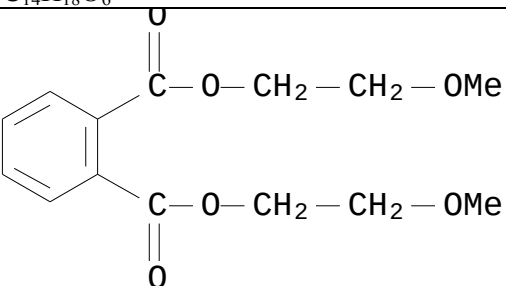
La présente ébauche d'évaluation préalable a été préparée par le personnel du Programme des substances existantes de Santé Canada et d'Environnement Canada et elle intègre des résultats provenant d'autres programmes exécutés par ces ministères. Les portions de cette évaluation préalable liées à l'environnement et à la santé humaine ont fait l'objet d'une relecture par des pairs indépendants. Des commentaires sur les portions techniques concernant la santé humaine ont été émis par le National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS) australien et par des scientifiques sélectionnés et dirigés par Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA), dont Susan Griffin (US Environmental Protection Agency), Donna Vorhees (The Science Collaborative) et Lynne Haber (TERA). De plus, une version provisoire de la présente évaluation préalable a fait l'objet d'une consultation publique de 60 jours. Bien que des commentaires externes aient été pris en considération, Santé Canada et Environnement Canada assument la responsabilité du contenu final de l'évaluation préalable du risque.

Les considérations et renseignements importants à la base de la présente évaluation sont présentés dans ce qui suit.

Identité de la substance

Aux fins du présent document, la substance est appelée DMEP, acronyme tiré de son nom anglais *di(methoxyethyl)phthalate*. Le DMEP est un liquide huileux, clair et faiblement coloré, qui dégage une odeur légèrement aromatique (HSDB, 2002; NICNAS, 2008a). Des renseignements sur l'identité du DMEP sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Identité de la substance – DMEP

Numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS)	117-82-8
Nom dans la LIS	phthalate de bis(2-méthoxyéthyle)
Noms relevés dans les National Chemical Inventories (NCI)¹	1,2-Benzenedicarboxylic acid, bis(2-methoxyethyl) ester (AICS, ASIA-PAC, ENCS, SWISS, TSCA) Bis(2-methoxyethyl) phthalate (EINECS)
Autres noms	Bis(methoxyethyl) phthalate Di(methoxyethyl)phthalate Dimethyl glycol phthalate Kesscoflex MCP 2-Methoxyethyl phthalate Dimethyl glycol phthalate NSC 2147 Phthalic acid, bis(2-methoxyethyl) ester
Groupe chimique (Groupe de la LIS)	produits chimiques organiques définis
Principale classe chimique ou utilisation	esters de l'acide phthalique
Formule chimique	C ₁₄ H ₁₈ O ₆
Structure chimique	
SMILES	<chem>O=C(OCCOC)c1ccccc1C(=O)OCCOC</chem>
Masse moléculaire	282,3 g/mol

¹Acronymes : AICS (inventaire des substances chimiques de l'Australie), ASIA-PAC (listes des substances de l'Asie-Pacifique), LIS (Liste intérieure des substances), EINECS (Inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes), ENCS (inventaire des substances chimiques existantes et nouvelles du Japon), SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry Specification*), SWISS (Liste des toxiques 1 et inventaire des nouvelles substances notifiées de la Suisse) et TSCA (inventaire des substances chimiques visées par la *Toxic Substances Control Act* des États-Unis).

Source : NCI, 2006.

Propriétés physiques et chimiques

Le tableau 2 présente les propriétés physico-chimiques (valeurs expérimentales et modélisées) du DMEP se rapportant à son devenir dans l'environnement. Il subsiste une incertitude à propos de certaines propriétés physiques et chimiques du DMEP. Par exemple, des valeurs estimées du log K_{oe} jusqu'à 2,9 et des valeurs de solubilité dans l'eau d'à peine 900 mg/L ont été signalées.

Tableau 2 : Propriétés physiques et chimiques du DMEP

Propriété	Type	Valeur ¹	Température (°C)	Référence
Point de fusion (°C)	expérimental	-45		PhysProp, 2006
Point d'ébullition (°C)	expérimental	340		PhysProp, 2006
		312,5		ACD, 2008
Densité (kg/m ³)	expérimental	1 170	15	NICNAS, 2007
Pression de vapeur (Pa)	modélisé	0,030 ($2,3 \times 10^{-4}$ mm Hg)	25	MPBPWIN, 2000
		0,07 ($5,28 \times 10^{-4}$ torr)	25	ACD, 2008
Constante de la loi de Henry (Pa·m ³ /mol)	modélisé	$9,96 \times 10^{-4}$	25	EQC, 2003
		$2,8 \times 10^{-8}$	25	HENRYWIN, 2000 (méthode des groupes)
		$5,5 \times 10^{-6}$	25	HENRYWIN, 2000 (méthode des liaisons)
Log K_{oe}	Expérimental (estimé par analyse CLHP)	0,04*		Eastman Kodak, 1988
	modélisé	2,9		US EPA, 1985
Log K_{oe}	expérimental	0,04		EPA, 1985
Log K_{co}	modélisé	1		PCKOCWIN, 2000
		1,6		HSDB, 2002
		1,8	25	ACD, 2008
Solubilité dans l'eau (mg/L)	expérimental	8 500*	15–25	ChemIDplus Lite, 2007

Propriété	Type	Valeur ¹	Température (°C)	Référence
		9132 (eau distillée) 9024 (pH 6,9 tampon) 9293 (préparation de l'eau de dilution)		Eastman Kodak, 1988
	Non déclaré	900		US EPA, 1985 consulté dans NICNAS 2008a

Acronymes : K_{co} (coefficient de partage carbone organique), K_{oe} (coefficient de partage octanol-eau).

1 Les valeurs entre parenthèses représentent les valeurs originales que les auteurs ont fournies ou que des modèles ont calculées.

* Valeur utilisée comme intrant pour la modélisation.

Sources

La principale source de phtalates est la production anthropique (IPCS, 1992). Le DMEP est synthétisé par réaction d'éther monométhyle de l'éthylène glycol et d'anhydride phtalique (Ashford, 1994). La production se concentre en Chine, au Mexique et en Europe (SRI Consulting, 2008).

Des premières études ont suggéré que les phtalates pourraient se trouver à l'état naturel dans l'environnement (Mathur, 1974), mais d'autres études, plus récentes, ont montré que les phtalates peuvent être synthétisés par certaines algues (Chen, 2004; Namikoshi *et al.*, 2006). Du DMEP a été détecté dans des kiwis (Li *et al.*, 2002) et dans la fumée de combustion du charbon en Chine (Wang *et al.*, 1997). Cependant, on ne peut dire si ce DMEP provenait d'une source naturelle ou de la contamination industrielle.

Selon l'enquête menée en vertu de l'article 71 de la LCPE de 1999, aucune entreprise n'a déclaré fabriquer ou importer du DMEP en quantité supérieure ou égale au seuil de déclaration de 100 kg, ni utiliser du DMEP en quantité supérieure ou égale au seuil de déclaration de 1 000 kg au Canada en 2006 (Environnement Canada, 2008). L'enquête s'est intéressée aux importateurs de DMEP pur, en mélange ou incorporé à un produit ou un article manufacturé. On a importé 110 tonnes de DMEP au Canada en 1986, d'après les renseignements recueillis lors de l'élaboration de la LIS (Environnement Canada, 1988).

Même si Harris *et al.* ont jugé qu'en Europe, l'usage commercial du DMEP est négligeable (Harris *et al.*, 1997), le Danemark a signalé avoir utilisé en tout de 36,7 à 111,8 tonnes entre 2000 et 2007 (SPIN, 2009). Pour la période 1986-2002, l'Inventory Update Rule (*Règlement sur la mise à jour de l'inventaire*) des États-Unis indique une quantité annuelle de DMEP produit ou importé comprise entre plus de 500 000 à 1 000 000 livres (environ 230 à 450 tonnes métriques) en 1986, entre 10 000 et 500 000 livres (environ 4,5 et 230 tonnes) en 1990, 1994 et 1998; et aucune entreprise n'a signalé en 2002 de quantité supérieure au seuil de déclaration de 10 000 livres (environ

4,5 tonnes métriques), et en 2005 de quantité supérieure au seuil de déclaration de 25 000 livres (11,36 tonnes métriques) (US EPA 2002; 2006).

Utilisations

On n'a pas obtenu de données sur les utilisations actuelles du DMEP au Canada. Si l'on se fie au déclin global de la fabrication du DMEP et à l'information recueillie par l'enquête menée en application de l'article 71 de la LCPE (1999), l'utilisation du DMEP au Canada ne devrait pas être significative (Environnement Canada, 2008).

On ne signale aucun usage du DMEP dans les emballages alimentaires, les cosmétiques ou les pesticides, que ce soit à titre d'ingrédient actif ou de produit de formulation (sources non référencées : courriels de la Direction des aliments, Direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada, 1^{er} décembre 2008; Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs de Santé Canada, 31 décembre 2008; Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada, 31 décembre 2008). En 2007, lors d'une initiative réglementaire séparée visant à déterminer l'utilisation de certains phtalates, le Programme de la sécurité des produits de Santé Canada a échantillonné et testé près de 70 produits en vinyle souple destinés aux enfants. Lorsque les résultats furent connus, d'autres phtalates qui n'étaient pas au centre de l'enquête ont également été décelés et reportés. Le DMEP n'a pas été détecté au cours de cette enquête (courriel de la Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada, 9 janvier 2009; source non citée). Le *Règlement sur les produits contrôlés* formulé en vertu de la *Loi sur les produits dangereux* exige que le DMEP soit déclaré à l'aide d'une fiche signalétique (FS) du fournisseur, laquelle doit accompagner les produits chimiques de la liste de divulgation des ingrédients lorsque ces produits sont présents sur les lieux de travail en concentration supérieure ou égale à 0,1 % (Canada, 1988). Au Canada, le DMEP a été utilisé comme plastifiant et comme adjuvant des peintures et revêtements de 1984 à 1986, selon les renseignements recueillis lors de son inscription sur la LIS (Environnement Canada, 1988).

Les applications générales du DMEP incluaient son rôle de solvant (Lewis, 1993; Hathaway et Proctor, 2004) et de plastifiant dans la production de polymères – nitrocellulose, acétate de cellulose, poly(acétate de vinyle), poly(chlorure de vinyle) et poly(chlorure de vinylidène) – destinés à l'emballage des aliments et des boissons, étant donné la bonne résistance de ces polymères à la lumière (Sheftel, 2000). La substance peut accroître la durabilité et solidité de l'acétate de cellulose. Elle peut en outre entrer dans la fabrication de fil laqué, de film et de vernis et adhésifs hautement résistants (Shanghai Yancui Import and Export Co., Ltd., 2008). On l'utilise encore dans les pesticides partout dans le monde (Ash et Ash, 1998).

Le DMEP ne figure pas dans la Household Products Database (base de données des produits ménagers) des États-Unis (HPD, 2008). On rapporte qu'aux États-Unis, il a d'abord été utilisé comme plastifiant des produits à base d'esters cellulosiques et qu'il

pouvait être utilisé par ailleurs comme solvant (EPA, 1985; Lewis, 1993). La Commission européenne l'interdit comme ingrédients des cosmétiques (CE, 2004). Il a été détecté dans des ballons de loisir et d'exercice et des jeux pour enfants importés (balles bondissantes et produits de flottaison gonflables) en Australie (NICNAS, 2008a); dans du film d'emballage alimentaire en polyéthylène après stérilisation à l'ozone en Autriche (Steiner, 1991); dans de l'eau entreposée depuis plus d'un an dans un sac de plastique souple en polyéthylène (Rudelle *et al.*, 1995) et dans des tee-shirts (10 - 30 µg/kg), couches (10 - 20 µg/kg) et tapis de maison (10 - 50 µg/kg) en Allemagne (Pfordt et Bruns-Weller, 1999). Toutefois, les données nationales citées précédemment et le déclin de l'utilisation globale du DMEP ces dernières années donnent à penser que les applications ci-dessus ne sont pas significatives au Canada.

Rejets dans l'environnement

D'après les renseignements présentés en application de l'article 71 de la LCPE (1999), le DMEP n'a pas été fabriqué ou importé au Canada en 2006 en quantités supérieures ou égales au seuil de déclaration de 100 kg ou utilisé en quantités supérieures ou égales au seuil de déclaration de 1 000 kg, donc les rejets industriels de substance dans l'environnement ne devraient pas être importants (Environnement Canada, 2008). La substance n'est pas visée par l'Inventaire national des rejets de polluants du Canada (INRP, 2007), le Toxics Release Inventory des États-Unis (TRI, 2006), le National Pollutant Inventory de l'Australie (NPI, 2007) ou le Japanese Chemical Survey (JCS, 2004).

Les usages passés du DMEP, en tant que plastifiant et solvant, suggèrent qu'il peut être rejeté dans l'environnement par des flux de déchets divers (HSDB, 2002).

Devenir dans l'environnement

Le DMEP a une solubilité dans l'eau élevée (8 500 mg/L). Sa pression de vapeur est modérée (0,03 Pa); son $\log K_{co}$ (0,04) et sa constante de la loi de Henry ($9,96 \times 10^{-4} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$) sont très faibles. Par conséquent, sa répartition entre les différents milieux (sol et milieu aquatique) pourrait être importante, selon le milieu où elle est rejetée et l'influence d'autres processus intervenant dans le devenir, comme l'advection et la dégradation. Sa répartition dans l'air et les sédiments ne devrait pas être significative, en raison des valeurs très basses de sa constante de la loi de Henry et de son $\log K_{co}$.

Basés sur les propriétés physico-chimiques de la substance (tableau 2), les résultats du modèle de fugacité de niveau III (tableau 3) suggèrent que le DMEP se trouverait principalement dans l'eau ou les sols, selon le milieu dans lequel il a été rejeté. Il faut souligner qu'il subsiste une incertitude à propos de la solubilité dans l'eau et du coefficient de partage octanol-eau dans le cas du DMEP. Si le $\log K_{oe}$ atteint 2,9, comme

on l'a signalé ailleurs, sa répartition dans le sol et les sédiments serait beaucoup plus élevée et sa répartition dans l'eau beaucoup plus faible que les valeurs présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résultats du modèle de fugacité de niveau III (EQC, 2003) pour le DMEP

Milieu de rejet :	Fraction de substance répartie dans chaque milieu (%)			
	Air	Eau	Sol	Sédiments
Air (100 %)	0,9	27,3	71,8	0,0
Eau (100 %)	0,0	99,8	0,0	0,2
Sol (100 %)	0,0	21,6	78,4	0,0

Persistance et potentiel de bioaccumulation

Persistance dans l'environnement

On dispose de données empiriques partielles sur la persistance du DMEP. Un essai de biodégradation de 14 jours effectué à l'aide de microorganismes des boues d'épuration acclimatés (inoculat) a révélé un taux de dégradation de 60,8 % du produit à l'essai fondé sur l'évolution du dioxyde de carbone (Eastman Kodak 1984, 1985).

Par ailleurs, des modèles de relation quantitative structure-activité (RQSA) ont permis de prévoir la dégradation du DMEP dans plusieurs milieux. Les résultats sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Données modélisées sur la dégradation du DMEP

Processus du devenir	Modèle et base du modèle	Résultat du modèle	Demi-vie attendue (jours)
Air			
Oxydation atmosphérique	AOPWIN, 2000	$t_{1/2} = 6,6$ h	< 2
Réaction avec l'ozone	AOPWIN, 2000	s. o. ¹	s. o.
Eau			
Hydrolyse	HYDROWIN, 2000	$t_{1/2} = 1,335$ ans (pH 7) $t_{1/2} = 48,77$ jours (pH 8)	s. o.
Biodégradation (aérobie)	BIOWIN, 2000 Sous-modèle 3 : enquête d'expert (biodégradation ultime)	2,8 ² « Se biodégrade rapidement »	< 182 ⁴
Biodégradation (aérobie)	BIOWIN, 2000 Sous-modèle 4 : enquête d'expert (biodégradation ultime)	3,9 ² « Se biodégrade rapidement »	< 182 ⁴
Biodégradation (aérobie)	BIOWIN, 2000 Sous-modèle 5 : probabilité	0,8 ³ « Se biodégrade »	< 182 ⁴

	linéaire MITI	rapidement »	
Biodégradation (aérobie)	BIOWIN, 2000 Sous-modèle 6 : probabilité non linéaire MITI	0,8 ³ « Se biodégrade rapidement »	< 182 ⁴

Acronymes : MITI (Ministry of International Trade and Industry du Japon), s. o. (sans objet), $t_{1/2}$ (demi-vie).

¹ Le modèle ne fournit pas d'estimation pour ce type de structure.

² Le résultat est numérique.

³ Le résultat est une probabilité.

⁴

Dans l'air, la demi-vie par oxydation atmosphérique du DMEP de 6,6 heures (estimation, voir tableau 4) indique qu'il s'oxyderait rapidement. La substance ne devrait pas réagir avec d'autres photooxydants comme l'ozone dans l'atmosphère. Elle est susceptible de se dégrader par photolyse directe. On s'attend donc à ce que les réactions avec des radicaux hydroxyle soient le principal processus influant sur le devenir du DMEP dans l'atmosphère. Avec une demi-vie de 6,6 heures, déterminée par les réactions avec les radicaux hydroxyle, le DMEP n'est pas considéré comme une substance persistante dans l'air.

Les résultats des modèles BIOWIN suggèrent une biodégradation rapide (tableau 4). Le résultat numérique du sous-modèle 3 indique un temps de biodégradation ultime de l'ordre de plusieurs semaines; le sous-modèle 4, un temps de biodégradation primaire de l'ordre de plusieurs jours. Les probabilités calculées à l'aide des sous-modèles 5 et 6 sont supérieures à 0,3 %, seuil suggéré par Aronson *et al.* (2006) pour définir les substances ayant une demi-vie inférieure à 60 jours (selon les modèles de probabilités MITI).

Avec un ratio d'extrapolation de 1:1:4 pour la demi-vie (biodégradation) dans l'eau, le sol et les sédiments (Boethling *et al.*, 1995), la demi-vie du DMEP dans le sol et les sédiments est inférieure à 182 jours et à 365 jours, respectivement. La substance ne devrait donc pas persister dans le sol ou les sédiments.

Selon les données empiriques et de modélisation, le DMEP ne répond pas aux critères de persistance dans l'air (demi-vie ≥ 2 jours), le sol ou l'eau (demi-vie ≥ 182 jours) ou les sédiments (demi-vie ≥ 365 jours) énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

Potentiel de bioaccumulation

La valeur expérimentale du log K_{oe} de 0,04 suggère que le DMEP ne risque pas de se bioaccumuler dans l'environnement (tableau 2).

On n'a trouvé aucune donnée expérimentale sur le facteur de bioaccumulation (FBA) ou le facteur de bioconcentration (FBC) de la substance. Des valeurs de ces facteurs obtenues par modélisation RQSA pour le DMEP sont présentées dans le tableau 5. Conformément au *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000), l'évaluation du potentiel de bioaccumulation se fonde essentiellement sur la valeur

du FAB de la substance. C'est la raison pour laquelle le FBC ne reflète pas adéquatement le potentiel de bioaccumulation d'une substance par assimilation alimentaire, particulièrement pour les substances dont le log K_{oe} dépasse 0,4 (Arnot et Gobas, 2003).

Tableau 5 : FBA et FBC prévus pour le DMEP chez les poissons

Organisme d'essai	Paramètre	Log K_{oe} utilise dans le modèle	Valeur en poids humide (L/kg)	Référence
Poissons	FBA	0,04	0,9555	Arnot et Gobas, 2003 (Gobas, niveau trophique intermédiaire du FBA)
Poissons	FBC	0,04	0,9555	
			19,98	OASIS Forecast, 2005
		1,11	34,12	BCFWIN, 2000
		0,81	2,41	ACD, 2008

Le modèle modifié du facteur de bioaccumulation de Gobas pour le niveau trophique intermédiaire chez le poisson estime le facteur de bioaccumulation à 0,9555 L/kg, ce qui indique que le DMEP ne présente aucun potentiel de bioconcentration ou de bioaccumulation dans l'environnement. Cette estimation comprend une estimation du taux de biotransformation (kM) de 125/jour. The results of BCF model calculations provide additional evidence supporting the low bioconcentration potential of this substance. Il subsiste une incertitude au sujet de la valeur du log K_{oe} dans le cas du DMEP, sur laquelle les estimations du facteur de bioaccumulation et du facteur de bioconcentration se fondent, mais toutes les estimations sont beaucoup moins élevées que 5 000. D'après l'examen des données de bioaccumulation empiriques et de celles obtenues par modélisation cinétique du log K_{oe} , le DMEP ne répond pas aux critères de bioaccumulation (FBC et $FBA \geq 5\,000$) énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

On a dissous du DMEP dans des récipients de 20 litres d'eau traitée pour obtenir des concentrations nominales de 11,7 ou 117 mg/L et réaliser des essais de toxicité aiguë sur sept espèces aquatiques (tableau 6a). La dose la plus élevée a entraîné une mortalité de 80 % et de 20 % pour *Daphnia magna* et *Asellus intermedius*, respectivement. Aucun effet néfaste n'a été observé sur les autres espèces.

Tableau 6a : Données empiriques sur la toxicité aquatique

Organisme d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur ¹	Référence
Tête-de-boule (<i>Pimephales promelas</i>)	aigu	CL ₅₀	> 117 mg/L (>100 µL/L)	Eastman Kodak 1984, 1985
Puce d'eau (<i>Daphnia magna</i>)			56 mg/L (48 µL/L)	
Puce de mer (<i>Gammarus fasciatus</i>)			> 117 mg/L (>100 µL/L)	
Plathelminthe (<i>Dugesia tigrina</i>)			> 117 mg/L (>100 µL/L)	
Escargot (<i>Helisoma trivolvis</i>)			> 117 mg/L (>100 µL/L)	
Ver segmenté (<i>Lumbriculus variegatus</i>)			> 117 mg/L (>100 µL/L)	
Cloporte (<i>Asellus intermedius</i>)			> 117 mg/L (>100 µL/L)	

Acronymes : CL₅₀ (concentration d'une substance qu'on estime létale pour 50 % des organismes d'essai).

¹ Les résultats entre parenthèses sont ceux rapportés en référence.

De plus, différents modèles RQSA ont permis d'estimer la toxicité aquatique du DMEP (tableau 6). Il convient de souligner que les estimations du modèle pour la toxicité en milieu aquatique dépendent des valeurs d'intrant pour le log K_{oc} et la solubilité dans l'eau, et qu'il subsiste une incertitude à propos de ces valeurs dans le cas du DMEP. Toutefois, les valeurs estimatives de toxicité aiguë sont supérieures à 1 mg/L, ce qui indique que la substance n'est pas très toxique pour les organismes aquatiques.

Tableau 6b : Données modélisées sur la toxicité aquatique

Organisme d'essai	Type d'essai	Paramètre	Valeur (mg/L)	Référence
Poisson	aigu (96 h)	CL ₅₀	166	TOPKAT, 2004
			123	ECOSAR, 2004
			452	OASIS Forecast, 2005
			33	ASTER, 1999
			4.3	AIES, 2003 – 2005
Poissons	Chronique (32/33 d)	Valeur chronique	14	ECOSAR, 2004
Daphnie	toxicité aiguë (96 h)	CE ₅₀	27	TOPKAT, 2004
	toxicité aiguë (48 h)	CL ₅₀	284	ECOSAR, 2004
Daphnie	Chronique (21 d)	Valeur chronique	225	ECOSAR, 2004
Algues vertes	toxicité aiguë (96 h)	CE ₅₀	133	ECOSAR, 2004
Algues vertes	Chronique	Valeur	25	ECOSAR, 2004

		chronique		
Genre <i>Daphnia</i>	aigu (96 h)	CE ₅₀	26,6	TOPKAT, 2004
			1 447,45	ECOSAR, 2004

Acronymes : CE₅₀ (concentration d'une substance qu'on estime susceptible de causer un effet sublétalement toxique chez 50 % des organismes d'essai), CL₅₀ (concentration d'une substance qu'on estime létale pour 50 % des organismes d'essai).

Les données empiriques du tableau 6 indiquent que le DMEP présente une faible toxicité pour les organismes aquatiques et que sa toxicité aiguë est supérieure à 1 mg/L. Les résultats de modélisation (tableau 6b) confirment les données empiriques ci-dessus.

Des essais avec des solutions de DMEP à 10 et à 100 µL/L (11,7 et 117 mg/L) ont permis de déterminer les effets nocifs potentiels sur la germination et la levée des plantules. Aucun effet nocif n'a été observé pour l'ivraie (*Lolium perenne*) ou la laitue (*Lactuca sativa*) (Eastman Kodak, 1985). Cela indique que la substance ne constitue pas un grave danger pour les plantes terrestres.

La partie « Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine » ci-après fournit des renseignements sur le DMEP dans l'environnement au Canada. On n'a pas détecté de DMEP dans les boues municipales de plusieurs villes canadiennes recueillies entre 1980 et 1985 (limite de détection non signalée) (Webber et Lesage, 1989). Le DMEP n'a pas été détecté (**limite de détection non signalée**) dans les échantillons de sédiments superficiels marins ou chez le ditrème rayé (*Embiotoca lateralis*) de l'arrière-port du port de Vancouver (Lin *et al.*, 2003). D'après l'usage actuellement réduit du DMEP au Canada, comme l'indiquent les résultats d'enquêtes menées en vertu de l'article 71 et les prévisions du mince potentiel de persistance et de bioaccumulation de la substance dans l'environnement, l'exposition écologique à cette substance devrait être très faible.

Analysée à la lumière des critères définis par le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000), l'information disponible révèle que le DMEP ne persiste pas dans l'environnement et ne s'y bioaccumule pas. La substance n'étant pas hautement dangereuse pour les organismes aquatiques et les plantes terrestres et présentant un potentiel d'exposition très faible, elle n'est pas susceptible d'engendrer des effets écotoxiques au Canada.

Incertitudes dans l'évaluation des risques pour l'environnement

Les données expérimentales dont on dispose sur la biodégradation du DMEP sont limitées. Les lacunes des données expérimentales et l'absence de valeurs pour certaines propriétés physico-chimiques essentielles ont été en grande partie comblées à l'aide de modélisations RQSA. Malgré les incertitudes liées à l'utilisation des modèles RQSA pour estimer les caractéristiques chimiques et biologiques, compte tenu de résultats similaires sur la toxicité écologique du DMEP – obtenus à la fois expérimentalement et par modélisation RQSA et l'usage actuellement réduit de la substance au Canada, on peut conclure que le DMEP n'est pas susceptible d'engendrer d'effet écotoxique nocif.

Il subsiste une incertitude à propos de la solubilité dans l'eau et du coefficient de partage octanol-eau ($\log K_{oe}$) dans le cas du DMEP. Dans la présente évaluation, nous avons utilisé une solubilité dans l'eau de 8 500 mg/L et un $\log K_{oe}$ de 0,04 à des fins de modélisation. Ailleurs (NICNAS, 2008a), une solubilité dans l'eau de 900 mg/L et un $\log K_{oe}$ allant jusqu'à 2,9 ont été signalés. Même s'il subsiste une incertitude à propos de la solubilité dans l'eau et du coefficient de partage octanol-eau du DMEP, cela n'a aucune incidence sur la conclusion selon laquelle la substance n'est pas bioaccumulative aux termes du *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000) et n'est pas très toxique pour les organismes aquatiques.

Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine

Évaluation de l'exposition

Les données sur les concentrations de DMEP dans l'environnement ou dans les aliments au Canada ou dans d'autres pays sont limitées. On a trouvé du DMEP dans l'eau de source (l'emplacement et la nature de la source n'ont pas été précisés) à des concentrations inférieures au seuil de détection (seuil non précisé) et allant jusqu'à 0,7 µg/L (Kang et Lee, 1988). De plus, le DMEP n'a été détecté ni dans le chenal maritime de l'arrière-port sur le lac Pontchartrain à la Nouvelle-Orléans, en Louisiane (seuil de détection non précisé) (McFall *et al.*, 1985), ni dans les eaux de surface ou les échantillons d'eau de pluie de la Rhénanie du Nord-Westphalie en Allemagne en 1991 et 1992 (seuil non précisé) (Furtmann, 1995).

On a trouvé du DMEP dans la poussière domestique (les échantillons prélevés dans des sacs d'aspirateur ont été tamisés et seules les particules de diamètre inférieur à 63 µm ont été analysées) lors d'une enquête menée entre 1998 et 2000 dans 65 appartements hambourgeois en Allemagne par l'autorité responsable de la protection de l'environnement à Hambourg. 49 échantillons contenaient du DMEP à une concentration maximale de 17 mg/kg (50^e centile = 2 mg/kg, 95^e centile = 8 mg/kg). Les auteurs ont supposé que les phtalates présents dans la poussière provenaient de l'utilisation de produits de consommation (Kersten et Reich, 2003). Bien que le DMEP n'ait pas été détecté dans la poussière domestique ou les garnitures de meubles en Basse-Saxe (Allemagne) en 1999, il était présent dans les tapis de maison à des concentrations pouvant atteindre 50 µg/kg (Pfordt et Bruns-Weller, 1999).

Au Canada, on n'a pas trouvé la substance dans les boues d'épuration (incluant les boues stabilisées, brutes et activées) de Vancouver, Edmonton, Calgary, Winnipeg, Toronto, Burlington, Halifax, Hamilton ou Kitchener entre 1980 et 1985 (seuil de détection non précisé) (Webber et Lesage, 1989). Au Royaume-Uni, la substance a été détectée dans les eaux d'égout brutes à des concentrations de $2,82 \pm 4,28$ µg/L en 2001 et 2002. Après épuration primaire, la plupart du DMEP était encore détectable à des concentrations de $21,9 \pm 7,54$ µg/g de poids sec. La concentration de DMEP dans les effluents primaires était comprise de $1,61 \pm 1,94$ µg/L. Elle est passée en dessous du seuil de détection après traitement des eaux usées (seuil de détection non précisé; pour d'autres phtalates de l'étude, ce seuil allait de 28,4 à 48 ng/L) (Oliver *et al.*, 2005).

On n'a pas trouvé la substance (seuil de détection non précisé) dans les seize échantillons de sédiments marins de surface prélevés à quatre endroits différents à False Creek, zone résidentielle et industrielle de l'arrière-port de Vancouver (Lin *et al.*, 2003). On ne l'a trouvé ni dans les sédiments du Rhin, de la Weser et des rivières Diemel et Aller des ports industriels de la Rhénanie du Nord-Westphalie en Allemagne ni dans les canaux de l'Allemagne de l'Ouest (Furtmann, 1995). Il a cependant été détecté dans les sédiments d'un estuaire et de lacs à proximité de grandes villes en Chine à une concentration maximale de 155 ng/g de poids sec (Zeng *et al.*, 2005; Liu *et al.*, 2007).

On ne l'a pas trouvé (seuil non précisé) dans les neuf échantillons de ditrème rayé (*Embiotoca lateralis*) recueillis à trois endroits différents à False Creek dans l'arrière-port de Vancouver (Lin *et al.*, 2003). En Chine, il était présent dans la chair de kiwis à une concentration non précisée (Li *et al.*, 2002); en Allemagne, on l'a décelé dans des noix de muscade emballées dans une pellicule de plastique – à une concentration de 10 µg/kg – (Pfordt et Bruns-Weller, 1999), mais pas dans des amandes ou des noisettes emballées de la même manière, ni dans le lait cru ou traité pour la consommation, la crème, le lait maternel ou les aliments pour bébé en contenant de verre (seuil de détection : 10 µg/kg) (Pfordt et Bruns-Weller, 1999). Par ailleurs, on ne l'a pas trouvé dans les abats d'animaux d'élevage en Chine (foies de porc, de canard, de bœuf et de poulet et cœurs de porc et de canard; origine des bêtes non précisée; seuil de détection : 3,30 µg/kg) (Lin *et al.*, 2008).

À cause du manque de renseignements complets sur les concentrations de DMEP dans l'environnement canadien, les concentrations dans l'environnement d'autres pays ont été examinées sous l'angle de la qualité et de la pertinence. On considère que les concentrations de DMEP mesurées dans la poussière domestique en Allemagne sont pertinentes et peuvent servir de valeurs de substitution (sols et poussières) afin de calculer les limites supérieures estimées de l'absorption du DMEP à partir des concentrations relevées dans l'environnement pour la population canadienne. Cela se justifie par le caractère récent des données et le fait qu'elles proviennent d'un pays où le marché et l'historique d'utilisation des produits de consommation sont susceptibles d'être similaires à ceux du Canada. Les autres études dans lesquelles le DMEP a été détecté n'ont pas fourni suffisamment de renseignements pour constituer des sources fiables, ou bien elles ont été menées dans endroits où les habitudes de fabrication et d'utilisation du DMEP diffèrent trop de celles du Canada. Bien que les calculs d'absorption de la substance provenant du sol et de la poussière tiennent compte de l'exposition attribuable aux sols extérieurs, le recours – par substitution – aux concentrations de DMEP de la poussière domestique est considéré prudent en raison de l'activité commerciale limitée, voire inexistante, liée au DMEP au Canada ces dernières années, ce qui signifie que les rejets de substance dans les différents milieux sont vraisemblablement peu abondants. Le DMEP, de surcroît, ne persiste pas dans l'environnement : les rejets résultant d'une éventuelle utilisation passée seraient déjà dégradés.

À partir des concentrations de DMEP mesurées dans la poussière domestique en Allemagne, que l'on a utilisées comme substituts pour l'exposition par le sol et la

poussière, la dose journalière totale par ingestion de sol ou de poussière estimée pour différents groupes d'âge de la population canadienne va de 0,01 µg/kg de poids corporel (p.c.) et par jour (j) pour les plus de douze ans à 0,11 µg/kg p.c./j pour les enfants de six mois à quatre ans (voir annexe 1). Notons que l'exposition cutanée au DMEP présent dans la poussière domestique a été estimée avec l'hypothèse d'un taux d'absorption de 100 %, en raison du manque de données chimiques propres à la substance (voir annexe 2); elle va de 0,14 à 0,19 µg/kg p.c./j. Les estimations sont par conséquent très prudentes. Bien que la poussière intérieure puisse être également inhalée, l'information disponible sur le sujet n'a pas permis de faire une estimation quantitative de l'exposition à ce type de poussière par inhalation.

L'utilisation de produits de consommation contenant du DMEP constitue une autre source probable d'exposition. Cependant, aucune présentation de renseignements déposée conformément à l'article 71 de la LCPE (1999) n'indique que la substance serait présente dans les produits de consommation canadiens (Environnement Canada, 2008).

Les produits importés pourraient contenir du DMEP, mais les renseignements fournis ne permettent pas de quantifier l'exposition éventuelle. De plus, les données actuelles suggèrent que l'exposition de la population canadienne au DMEP des produits de consommation est négligeable.

La fiabilité de la base de données sur l'exposition est considérée restreinte, voire faible, car on dispose de peu de renseignements sur les concentrations de DMEP dans l'environnement au Canada ou sur les habitudes d'utilisation de la substance sur le marché national. Néanmoins, en 2006, aucune entreprise n'a déclaré avoir fabriqué, importé ou utilisé du DMEP en quantités supérieures au seuil de déclaration (Environnement Canada, 2008); par conséquent, l'exposition de la population à la substance dans l'environnement et les produits de consommation qui en contiendraient n'est vraisemblablement pas significative. Enfin, signalons qu'il subsiste une incertitude quant à la quantité de poussière intérieure pouvant être inhalée et que la dose journalière totale réelle de DMEP pourrait dépasser l'estimation ci-dessus.

Évaluation des effets sur la santé

L'annexe 3 présente un résumé des données relatives aux effets du DMEP sur la santé.

La Commission européenne a classé le DMEP parmi les substances de catégorie 2 avec la mention R61 « Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant » et parmi les substances de catégorie 3 avec la mention R62 « Risque possible d'altération de la fertilité » (ESIS, 2008). La classification se fonde essentiellement sur un ensemble limité de données propres au DMEP complété par le fait que, dans l'organisme, le DMEP est rapidement transformé en 2-méthoxyéthanol (2-ME), substance toxique pour la reproductive et le développement connue (ECB, 1994, 1995). Une évaluation des risques pour la santé associés au 2-ME, substance d'intérêt prioritaire en vertu de la LCPE de 1999, a été effectuée par le gouvernement canadien antérieurement (Canada, 2002) et

le 2-ME a été ajouté à la liste des substances toxiques à des fins de gestion des risques (Environnement Canada, 2006).

On a observé des effets testiculaires provoqués par le DMEP sur des rats après administration d'une dose aiguë ou gavage sur deux semaines (Cassidy *et al.*, 1983; Eastman Kodak, 1985). Des réductions notables du poids relatif et absolu des testicules avec atrophie des tubes séminifères et dégénérescence des spermatozoïdes, ainsi que l'apparition de macrospermatides, ont été observées à 1 000 mg/kg p.c./j pendant les deux semaines de l'étude. On a déterminé une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 100 mg/kg p.c./j pour les effets testiculaires (Eastman Kodak, 1985). Une réduction significative du poids des testicules et des taux accrus de spermatozoïdes anormaux ont également été observés lors d'une étude où une dose plus élevée a été administrée par gavage (1 500 mg/kg-p.c.) après une dose unique (Cassidy *et al.*, 1983). Par ailleurs, les effets sur la reproduction provoqués par le DMEP ont été étudiés pour d'autres voies d'exposition. Une réduction notable du poids relatif des testicules a été observée chez des souris auxquelles on a injecté par voie intrapéritonéale une dose de 250 mg/kg p.c./j de DMEP pendant six semaines, seule dose essayée et dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) (Callet *et al.*, 1966). Une baisse significative du taux de gestation et d'implantation a été observée au cours d'un essai de létalité dominante chez la souris avec une dose de 2 380 mL/kg p.c. (2 785 mg/kg p.c., plus forte dose d'essai) dans lequel les mâles ont reçu une unique injection péritonéale de DMEP avant de s'accoupler avec les femelles (Dillingham et Autian, 1973; Singh *et al.*, 1974). Cependant, un essai préliminaire effectué sur des levures recombinantes n'a révélé aucune activité œstrogénique *in vitro* attribuable au DMEP (Harris *et al.*, 1997).

Des effets sur le développement du DMEP ont été observés chez des rates à la suite d'une administration orale (gavage) du 6^e au 16^e jour de gestation (Krasavage, 1991). Un gain passablement réduit du poids corporel des nouveau-nés et un taux de survie légèrement réduit des nouveau-nés des jours 1 à 5 après la naissance ont été observés à la dose la plus faible mise à l'essai (60 mg/kg-p.c. par jour, dose minimale avec effet observé). À une dose plus élevée (180 mg/kg-p.c. par jour), un taux de survie passablement réduit des nouveau-nés et un gain du poids corporel des nouveau-nés, ainsi que des malformations, notamment une région lombo-sacrée abrégée, des acauda et des queues filamenteuses, ont été observés. À la dose la plus élevée (600 mg/kg-p.c. par jour), une résorption complète des portées a été observée en présence de toxicité pour la mère (gain passablement réduit du poids corporel et poids corporel moyen, ainsi qu'une diminution de la consommation d'aliments). Une dose sans effet observé pour toxicité pour la mère a été relevée comme étant 180 mg/kg-p.c. par jour. En outre, des injections uniques ou multiples de DMEP pendant l'organogenèse fœtale ont aussi induit des effets sur le développement chez le rat. À 1,03 mmol/kg-p.c. (soit 291 mg/kg-p.c., soit la dose la plus faible mise à l'essai) et au-delà, on observe une hausse importante de la résorption et de la mort fœtales, une diminution du poids corporel et une augmentation du nombre de malformations générales et squelettiques et une arriération, ainsi que des anomalies fœtales du cerveau et du cœur, et une atrophie des reins et testiculaire; les effets sur les mères n'ont pas été évalués par ces études (Singh *et al.*, 1972, 1974; Parkhie *et al.*, 1982; Campbell *et al.* 1984; Ritter

et al. 1985). Le niveau sans effet pour la toxicité pour le développement du DMEP n'a pu être établi.

Une culture d'embryons de poussin a permis d'observer une toxicité neuronale du DMEP au cours du développement (Bower *et al.*, 1970).

L'essai de létalité dominante mentionné précédemment a mis en évidence le potentiel mutagène du DMEP chez les souris. On a accouplé des souris ICR mâles ayant reçu une injection péritonéale unique de DMEP avec des femelles non traitées. Le nombre moyen de fœtus vivants et d'implants par portée a diminué significativement et les morts fœtales précoces ont augmenté chez les femelles gestantes du groupe de mâles ayant reçu la plus forte dose (2,38 mL/kg p.c., équivaut à 2 785 mg/kg p.c.) (Dillingham et Autian, 1973; Singh *et al.*, 1974). De plus, des études *in vitro* limitées ont révélé que le DMEP induisait des mutations chez *Salmonella typhimurium* (souche TA98) en l'absence d'activation métabolique. Des résultats négatifs ont cependant été obtenus pour *S. typhimurium* (souche TA100) avec ou sans activation métabolique et pour la souche TA98 avec activation métabolique (NTP, 1993).

Par ailleurs, on a observé des effets hématologiques et thymiques lors d'une étude à court terme sur des rats mâles qui ingéraient 100 mg/kg p.c. et davantage de substance chaque jour. La relation dose-effet n'est cependant pas rigoureusement établie, car la pureté du matériel était de 78 %, ce qui pourrait introduire un facteur confusionnel (Eastman Kodak, 1985).

Une étude d'ingestion sur cinq générations – avec très peu de données rapportées – n'a pas révélé d'effets chroniques induits par le DMEP chez des rats ayant ingéré jusqu'à 900 mg/kg de ration et par jour (soit 45 mg/kg p.c./j¹) et aucun indice de toxicité pour la reproduction ou de cancérogénicité n'a été observé (Lefaux, 1968). La cancérogénicité du 2-ME ou d'autres éthers glycoliques n'a pas été établie pour l'homme (ECETOC, 2005). Bien que certains phtalates aient provoqué des tumeurs chez des animaux de laboratoire (NICNAS, 2008b), l'applicabilité de ces données à la cancérogénicité du DMEP et à la santé humaine est incertaine.

On a relevé peu d'études dans lesquelles le DMEP était administré aux animaux de laboratoire par des voies applicables à l'exposition humaine (c.-à-d. orale, cutanée ou par inhalation). Cependant, l'un des produits de réaction du DMEP, le 2-ME, a été abondamment étudié et évalué par le gouvernement du Canada (Canada, 2002). On a remarqué que le DMEP était rapidement hydrolysé en phthalate de mono(2-méthoxyéthyl) (MMEP) et 2-ME chez le rat (Parkhie *et al.*, 1982; Campbell *et al.*, 1984; Ritter *et al.*, 1985). Le 2-ME s'oxyde ensuite pour former de l'acide méthoxyacétique (MAA), substance tératogène (Canada, 2002). Le DMEP et ses métabolites peuvent aisément traverser le placenta (Parkhie *et al.*, 1982) et leur élimination de ce compartiment est

¹ Le rapport de l'étude n'indique pas clairement le dosage utilisé. La dose a été estimée à partir de l'hypothèse que le DMEP était administré dans les rations.

également rapide. Les foetus de rat semblent cependant avoir une capacité d'hydrolyse du DMEP en monoester faible ou nulle selon les essais menés *in vivo* et *in vitro* (Campbell *et al.*, 1984; Yonemoto *et al.*, 1984). Des chercheurs ont observé que le DMEP, le 2-ME et le MAA présentent tous une forte tératogénicité à des doses de 2,07 et 4,17 mmol/kg p.c. (Ritter *et al.*, 1985) et que le DMEP et le 2-ME ont une tératogénicité similaire à une dose de 2,49 mmol/kg p.c. (Campbell *et al.*, 1984). Cependant, le MMEP en injection péritonéale à 2,49 mmol/kg p.c. n'a pas provoqué d'effets tératogènes significatifs chez les rats Wistar et les auteurs ont postulé que la pharmacocinétique du MMEP injecté pourrait être différente de celle du MMEP produit par hydrolyse du DMEP *in vivo* (Campbell *et al.*, 1984).

L'évaluation du gouvernement du Canada a conclu que les effets critiques du 2-ME sur la santé sont liés à sa toxicité pour la reproduction et le développement. Elle souligne également ses effets sur le sang et les systèmes immunitaire et nerveux (Canada, 2002). Les paragraphes suivants fournissent un aperçu des données sur le 2-ME. Le 2-ME a invariablement exercé des effets toxiques sur le système reproducteur mâle chez diverses espèces d'animaux de laboratoire exposés par voie orale ou cutanée ou par inhalation (Canada, 2002). L'exposition à la substance a également eu des effets sur le système reproducteur des femelles, comme des modifications du cycle œstral et des concentrations hormonales, ainsi que l'atrophie des organes reproducteurs (Canada, 2002). Les DMENO les plus faibles par voies orale et cutanée pour le 2-ME étaient de 25 mg/kg p.c./j chez le lapin, avec une DSENO de 12,5 mg/kg p.c./j (Foote *et al.*, 1995; Berndtson et Foote, 1997) et de 625 mg/kg p.c./j chez le rat (Feuston *et al.*, 1989). Par inhalation, la concentration minimale avec effet nocif observé (CMENO) était de 30 parties par million ou ppm (93 mg/m³) chez le lapin (Miller *et al.*, 1983).

En outre, dans les études sur la toxicité par ingestion, par voie cutanée et par inhalation menées sur plusieurs espèces d'animaux de laboratoire, le 2-ME a constamment perturbé le développement fœtal (malformations touchant surtout l'appareil cardiovasculaire, le rein et le squelette) (Canada, 2002). La plus faible dose de 2-ME ayant entraîné un effet toxique sur le développement (mis en évidence par l'augmentation de la résorption et des morts fœtales), soit 12 mg/kg p.c./j (plus faible dose testée), a été enregistrée dans une étude par gavage chez le singe (Scott *et al.*, 1989). La plus faible CMENO par inhalation était de 10 ppm (31 mg/m³) chez le lapin, avec une concentration sans effet nocif observé ou CSENO de 3 ppm (9 mg/m³) (Hanley *et al.*, 1984a, b). Des effets sur le développement ont été constatés après l'application d'environ 48 mg/kg p.c./j de 2-ME ou davantage sur la peau de rats (Hellwig, 1993).

Des effets neurologiques provoqués par l'inhalation de 2-ME ont été observés chez des rats et des souris exposés à des doses aiguës ou à court terme à des concentrations égales ou supérieures à 25 ppm (78 mg/m³) (Goldberg *et al.*, 1962; Nelson *et al.*, 1984). Une immunosuppression induite par le 2-ME a été notée chez des rats exposés par voie orale à une dose de 50 mg/kg p.c./j ou davantage (Smialowicz *et al.*, 1992, 1993) et chez des rats exposés par voie cutanée à des doses égales et supérieures à 300 mg/kg p.c./j (Williams *et al.*, 1995). Des décroissances de la masse du thymus ont été fréquemment observées au cours des études ci-dessus, et ce, à des doses inférieures à celles mentionnées. Les souris

se révèlent moins sensibles que les rats (Canada, 2002). Des modifications significatives des paramètres hématologiques provoquées par le 2-ME ont été invariablement constatées chez des animaux de laboratoire exposés de façon aiguë ou répétée par voie orale à des doses égales ou supérieures à 70 mg/kg p.c./j (NTP, 1993), par voie cutanée à 1 000 mg/kg p.c./j (Hobson *et al.*, 1986) ou par inhalation à 3 ppm (9,33 mg/m³) (Hanley *et al.*, 1984a, b).

De plus, des effets sur les systèmes nerveux, hématologique et immunitaire et sur l'appareil reproducteur mâle et une augmentation du risque d'avortement spontané ont été observés chez des travailleurs et travailleuses exposés au 2-ME, ainsi qu'à d'autres produits chimiques tels des éthers glycoliques. Cependant, les données n'ont pas été jugées concluantes étant donné la présence de variables confusionnelles relatives à l'exposition (Canada, 2002).

La fiabilité de l'ensemble de données concernant le DMEP est moyenne. En effet, on dispose de données expérimentales sur la toxicité développementale et reproductive, la toxicité à court terme et aiguë et la génotoxicité de la substance, mais ces données n'ont pas toutes été recueillies pour des voies d'exposition pertinentes (voies orale et cutanée et inhalation). Il existe de surcroît un degré d'incertitude quant aux effets chroniques ou cancérogènes du DMEP, car peu de données ont été trouvées sur le sujet et la génotoxicité potentielle de la substance est seulement suggérée par les données disponibles. Cependant, le DMEP a un mode d'action comparable à celui du 2-ME, produit de métabolisation du DMEP dans les organismes, car le 2-ME engendre un métabolite commun aux deux substances, l'acide méthylarsonique. On considère donc que le DMEP présente un profil de toxicité similaire à celui du 2-ME, avec des différences quantitatives possibles quant à la puissance des substances.

Caractérisation des risques pour la santé humaine

La classification des substances fondée sur le poids de la preuve de la Commission européenne, selon laquelle le DMEP est une substance de catégorie 2 en ce qui concerne sa toxicité développementale et de catégorie 3 en ce qui concerne sa toxicité reproductive (ESIS, 2008), et les données scientifiques pertinentes montrent que la toxicité développementale et reproductive constitue l'effet critique déterminant pour caractériser le risque sanitaire associé au DMEP. Les marges d'exposition sont donc calculées à partir de valeurs comprises entre les plus faibles concentrations d'exposition associées au déclenchement des effets et des estimations prudentes de l'exposition de la population au DMEP.

La principale source d'exposition de la population au DMEP est vraisemblablement la poussière intérieure. Une comparaison de la dose minimale avec un effet sur la toxicité pour le développement (60 mg/kg-p.c./j par gavage (Krasavage, 1991) et de la dose maximale (0,11 µg/kg-p.c./j) estimée à partir de la concentration de poussière intérieure (Kersten et Reich, 2003) donne des marges d'exposition étendues (de cinq ordres de grandeur environ).

Bien que des effets hématologiques et thymiques aient été observés à 100 mg/kg p.c./j de DMEP ingéré par des rats mâles lors d'une étude à court terme (Eastman Kodak, 1985), l'absence de relation dose-effet claire et la faible pureté du matériel d'essai (78 %) de l'étude ne permettent pas de tirer des conclusions totalement fiables sur la toxicité du DMEP. Néanmoins, si l'on utilise les résultats de l'étude pour estimer de manière prudente les marges d'exposition, on obtient un ordre de grandeur autour de six.

Comme pour l'exposition cutanée à la poussière intérieure, l'écart est grand entre les estimations d'exposition cutanée très prudentes (de 0,14 à 0,19 µg/kg p.c./j), auxquelles on additionne les estimations de dose journalière totale (de 0,01 à 0,11 µg/kg p.c./j), et les concentrations d'exposition avec effets critiques sur la santé (p. ex. effets sur le développement ou la reproduction) ou effets hématologiques et thymiques légers.

En raison du caractère limité des données sur le DMEP, on a comparé les concentrations d'exposition avec effets critiques sur la santé des métabolites du DMEP, c.-à-d. le 2-ME et l'acide méthylarsonique, dont la toxicité a été amplement étudiée (Canada, 2002; résumé sur le 2-ME ci-dessus), aux estimations d'exposition du DMEP; les marges trouvées sont encore grandes (p. ex. cinq ordres de grandeur avec la plus faible DMENO de 2-ME ingérée par des animaux de laboratoire, soit 12 mg/kg p.c./j). On considère que ces marges tiennent compte adéquatement du degré d'incertitude et de l'incomplétude de l'ensemble des données sur la substance, étant donné la prudence des estimations de doses journalières et des doses avec effet critique observé retenues dans les études expérimentales examinées.

Les renseignements disponibles indiquent qu'il ne se trouve aucun produit de consommation contenant du DMEP sur le marché canadien actuellement. Par conséquent, l'exposition au DMEP de ces produits ne devrait pas être significative.

Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine

Les concentrations réelles de DMEP dans l'environnement canadien sont mal connues à cause de la rareté de données nationales. Cependant, à la lumière de l'information disponible, on estime que l'exposition au DMEP est très faible. Les estimations de dose journalière totale pour la population canadienne comportent un degré d'incertitude, compte tenu des concentrations de DMEP dans la poussière domestique mesurées en Allemagne, car l'inhalation de petites particules augmenterait l'exposition quotidienne globale au DMEP. Toutefois, les marges d'exposition étant importantes, la résolution de ces incertitudes ne devrait pas avoir d'impact sur les conclusions. De plus, la présence éventuelle de DMEP dans certains biens importés est également incertaine, même si l'enquête de 2007 du Programme de la sécurité des produits de Santé Canada sur d'autres phthalates n'a pas révélé la présence de DMEP dans les produits analysés.

Un degré d'incertitude est associé aux niveaux d'exposition avec effets critiques sur la santé, car l'ensemble des données toxicologiques est incomplet : certaines études de toxicité pour la reproduction et le développement ont été menées sur des voies d'exposition inhabituelles et bien souvent, une dose unique a été administrée. Cependant,

étant donné le grand écart entre les niveaux d'exposition aux métabolites du DMEP (le 2-ME et l'acide méthylarsonique, dont la toxicité a été intensivement étudiée) provoquant des effets critiques sur la santé et les estimations d'exposition pour le DMEP, on estime que les marges d'exposition actuelles pour le DMEP assurent une protection adéquate à la population canadienne. Des incertitudes existent aussi du fait de la différence de sensibilité au DMEP entre les animaux de laboratoire et les êtres humains, car les données épidémiologiques sont rares et les données sur les différences (ou les similitudes) entre les organismes animaux et humains quant à la toxicocinétique, à la toxicodynamique et au mode d'action de la substance sont insuffisantes. La cancérogénicité potentielle du DMEP est également incertaine en l'absence d'études à long terme pertinentes (signalons qu'une étude restreinte s'est avérée négative). Enfin, les essais de génotoxicité effectués suggèrent que le DMEP pourrait interagir directement avec le matériel génétique.

Conclusion

D'après les renseignements contenus dans la présente évaluation préalable, il est conclu que le DMEP ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions qui ont ou peuvent avoir un effet nuisible immédiat ou à long terme sur l'environnement ou sa diversité biologique, ou qui constituent ou peuvent constituer un danger pour l'environnement essentiel pour la vie.

Compte tenu des marges d'exposition entre les estimations prudentes de l'exposition au DMEP dans l'environnement et les concentrations d'exposition pour lesquelles des effets critiques apparaissent (p. ex. une toxicité pour la reproduction et le développement d'animaux de laboratoire), on peut conclure que le DMEP n'est pas jugé « toxique » au sens de l'alinéa 64c) de la LCPE (1999), car il ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou à une concentration, ou dans des conditions de nature à constituer un danger pour la vie ou la santé humaine au Canada.

Il est conclu que le DMEP ne répond ni aux critères énoncés à l'article 64 de la LCPE (1999) ni aux critères de persistance ou de potentiel de bioaccumulation énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

Références

- [ACD] Advanced Chemistry Development. 2008. Valeurs calculées à l'aide du logiciel Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software, version 9.04, pour Solaris © 1994-2008, présenté dans la base de données SciFinder. [consulté le 16 octobre 2008].
- [AIES] Artificial Intelligence Expert System. 2003-2005. Version 1.25. Ottawa (Ont.) : Environnement Canada. Modèle mis au point par Stephen Niculescu. Disponible auprès de : Environnement Canada, Division des substances existantes, Division des substances nouvelles.
- [AOPWIN] Atmospheric Oxidation Program for Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 1.91. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>
- Arnot, J.A., Gobas, F.A.P.C. 2003. A generic QSAR for assessing the bioaccumulation potential of organic chemicals in aquatic food webs. *QSAR Comb. Sci.* [Internet]; 22(3):337-345. Accès : <http://www3.interscience.wiley.com/journal/104557877/home> [accès restreint]
- Aronson, D., Boethling, B., Howard, P., Stiteler, W. 2006. Estimating biodegradation half-lives for use in chemical screening. *Chemosphere* 63:1953-1960.
- Ash, M., Ash, I. 1998. Handbook of industrial chemical additives, vol. II. 2^e éd. Endicott (NY) : Synapse Information Resources Inc. p. 1498.
- Ashford, R.D. 1994. Ashford's dictionary of industrial chemicals. Londres (Grande-Bretagne) : Wavelength Publications Ltd. p. 321. [cité dans HSDB, 2002].
- [ASTER] Assessment Tools for the Evaluation of Risk [Internet]. 1999. Duluth (MN) : US Environmental Protection Agency, Mid-Continent Ecology Division. Accès : http://www.epa.gov/med/Prods_Pubs/aster.htm [accès restreint]
- [BCFWIN] BioConcentration Factor Program for Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 2.15. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>
- Berndtson, W.E., Foote, R.H. 1997. Disruption of spermatogenesis in rabbits consuming ethylene glycol monomethyl ether. *Reprod. Toxicol.* 11(1):29-36.
- [BIOWIN] Biodegradation Probability Program for Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 4.02. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>
- Boethling, R.S., Howard, P.H., Beauman, J.A., Larosche, M.E. 1995. Factors for intermedia extrapolations in biodegradability assessment. *Chemosphere* 30(4):741-752.
- Bower, R.K., Haberman, S., Minton, P.D. 1970. Teratogenic effects in the chick embryo caused by esters of phthalic acid. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 171:314-324.
- Calley, D., Autian, J., Guess, W.L. 1966. Toxicology of a series of phthalate esters. *J. Pharm. Sci.* 55:158-162.

Campbell, J., Holt, D., Webb, M. 1984. Dimethoxyethylphthalate metabolism: Teratogenicity of the diester and its metabolites in the pregnant rat. *J. Appl. Toxicol.* 4:35-41.

Canada. 1988. Liste de divulgation des ingrédients [Internet]. DORS/88-64. [consulté en janvier 2009]. Accès : <http://www.canlii.org/fr/ca/legis/regl/dors-88-64/derniere/dors-88-64.html>

Canada. 1999. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*. S.C., 1999, chap. 33. Accès : <http://canadagazette.gc.ca/archives/p3/1999/g3-02203.pdf>

Canada. 2000. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*, C.P. 2000-348, 23 mars 2000, DORS/2000-107. Accès : <http://canadagazette.gc.ca/archives/p2/2000/2000-03-29/pdf/g2-13407.pdf>

Canada. 2002. 2-Méthoxyéthanol [Internet]. Ottawa (Ont.) : Environnement Canada; Santé Canada. (Liste des substances d'intérêt prioritaire – Rapport d'évaluation). [consulté en janvier 2009]. Accès : http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl2-lsp2/2_methoxyethanol/index-fra.php

Canada. Ministère de l'Environnement, ministère de la Santé. 2006. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis d'intention d'élaborer et de mettre en œuvre des mesures d'évaluation et de gestion des risques que certaines substances présentent pour la santé des Canadiens et leur environnement*, *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 140, n° 49, p. 4109-4117. Accès : <http://canadagazette.gc.ca/archives/p1/2006/2006-12-09/pdf/g1-14049.pdf>

Canada. Ministère de l'Environnement (le ministère de la Santé n'est pas un auteur de cet avis). 2008. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis concernant les substances du groupe 6 du Défi*, *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 142, n° 22, p. 1644-1662 (l'avis débute à la page 1644 et se termine à la p. 1662 et non 1740). Accès : <http://canadagazette.gc.ca/rp-pr/p1/2008/2008-05-31/pdf/g1-14222.pdf>

Cassidy, S.L., Dix, K.M., Jenkins, T. 1983. Evaluation of a testicular sperm head counting technique using rats exposed to dimethoxyethyl phthalate (DMEP), glycerol α -monochlorohydrin (GMCH), epichlorohydrin (ECH), formaldehyde (FA), or methyl methanesulphonate (MMS). *Arch. Toxicol.* 53:71-78.

[CE] Commission européenne. 2004. Directive du Conseil du 27 juillet 1976 (76/769/CEE), revised on 18 October 2004 (d'après mes recherches, il n'y a pas eu de modification pour cette date). Accès : <http://www.reach-compliance.eu/french/legislation/docs/launchers/launch-76-769-EEC.html> et <http://ec.europa.eu/enterprise/cosmetics/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details&id=29074> (cette dernière adresse ne semble pas avoir un équivalent en français)

ChemIDplus Lite [base de données en ligne]. 2007. Bethesda (MD) : US National Library of Medicine. [consultée en avril 2007]. Accès : <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp>

Chen, C.Y. 2004. Biosynthesis of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-*n*-butyl phthalate (DBP) from red alga—*Bangia atropurpurea*. *Water Res.* 38:1014-1018.

Dillingham, E.O., Autian, J. 1973. Teratogenicity, mutagenicity, and cellular toxicity of phthalate esters. *Environ. Health Perspect.* 3:81-89.

Eastman Kodak. 1984. Basic environmental profile for: bis-(2-methoxyethyl)phthalate. Environmental Sciences Section, Health and Environment Laboratories. 31 octobre 1984. 4 pp.

Eastman Kodak. 1985. Basic toxicity of bis(2-methoxyethyl)phthalate. Provided by Eastman Kodak Co. to Office of Toxic Substances, US Environmental Protection Agency, Washington, DC.

[ECB] Bureau européen des substances chimiques. 1994. Summary record. Commission Working Group on the Classification and Labelling of Dangerous Substances. Meeting at ECB Ispra, 22-24 November 1994. Commission européenne, Direction générale Centre commun de recherche, Institut pour la santé et la protection du consommateur, Bureau européen des substances chimiques. ECBI/18/94-Rev. 2. Accès : http://ecb.jrc.it/classlab/SummaryRecord/1894r2_sr_CM1194.doc

[ECB] Bureau européen des substances chimiques. 1995. Summary record. Commission Working Group on the Classification and Labelling of Dangerous Substances. Meeting at ECB Ispra, 14-16 February 1995. Commission européenne, Direction générale Centre commun de recherche, Institut pour la santé et la protection du consommateur, Bureau européen des substances chimiques. ECBI/23/95-Rev.2. Accès : http://ecb.jrc.it/classlab/SummaryRecord/2395r2_sr_CM0295.doc

[ECETOC] European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. 2005. The toxicology of glycol ethers and its relevance to man. Technical Report No. 95. Bruxelles (Belgique) : ECETOC.

[ECOSAR] Ecological Structure Activity Relationships [Internet]. 2004. Version 0.99h. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

[Environ] ENVIRON International Corporation. 2003a. Voluntary Children's Chemical Evaluation Program Pilot (VCCEPP)—Tier 1 assessment of the potential health risks to children associated with exposure to the commercial pentabromodiphenyl ether product and appendices [Internet]. Emerville (CA) : ENVIRON International Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/vccep/pubs/chem22a.html>

[Environ] ENVIRON International Corporation. 2003b. Voluntary Children's Chemical Evaluation Program Pilot (VCCEPP)—Tier 1 assessment of the potential health risks to children associated with exposure to the commercial octabromodiphenyl ether product and appendices [Internet]. Emerville (CA) : ENVIRON International Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/vccep/pubs/chem23a.html>

Environnement Canada. 1988. Données sur la Liste intérieure des substances (LIS) 1984-1986, recueillies en vertu de la LCPE (1988), paragr. 25(1). D'après le guide Inscription des substances devant figurer sur la Liste intérieure des substances, 1988. Données compilées par Environnement Canada.

Environnement Canada. 2006. Registre environnemental de la LCPE – Liste des substances toxiques : 2-méthoxyéthanol. Gatineau (Qc) : Environnement Canada. [consulté en février 2009]. Accès : http://www.ec.gc.ca/registrelcpe/subs_list/Toxicupdate.cfm

Environnement Canada. 2008. Données sur les substances du lot 6 recueillies en vertu de l'article 71 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis concernant les substances du groupe 6 du Défi*. Données compilées par Environnement Canada, Programme des substances existantes.

Environnement Canada. 2009. Suggested approach to determining the persistence of a chemical from biodegradation data. Document de travail préliminaire. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des substances existantes.

[EQC] Equilibrium Criterion Model. 2003. Version 2.02. Peterborough (Ont.) : Université Trent, Canadian Centre for Environmental Modelling and Chemistry. Accès : <http://www.trentu.ca/academic/aminss/envmodel/models/EQC2.html>

[ESIS] European Chemical Substances Information System [base de données en ligne]. 2008. Version 4.50. Bis(2-methoxyethyl) phthalate, CAS 117-82-8. Bureau européen des substances chimiques (ECB). Accès : <http://ecb.jrc.it/esis/>

Fassett, D.W. 1963. Esters. In : *Patty's industrial hygiene and toxicology*. 2^e éd. Vol. II: Toxicology. Fassett, D.W., Irish, D.D., éd. New York (NY) : Interscience Publishers.

- Feuston, M.H., Bodnar, K.R., Kerstetter, S.L., Grink, C.P., Belcak, M.H., Singer, J. 1989. Reproductive toxicity of 2-methoxyethanol applied dermally to occluded and nonoccluded sites in male rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 100:145-161.
- Foote, R.H., Farrel, P.B., Schlafer, D.H., McArdle, M.M., Trouern-Trend, V., Simkin, M.E., Brockett, C.C., Giles, J.R., Li, J. 1995. Ethylene glycol monomethyl ether effects on health and reproduction in male rabbits. *Reprod. Toxicol.* 9(6):527-539.
- Furtmann, K. 1995. Phthalate analysis as a tool for environmental assessment. *Anal. Meth. Instr.* 2:254-265.
- Goldberg, M.E., Haun, C., Smyth Jr., H.F. 1962. Toxicologic implication of altered behaviour induced by an industrial vapour. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 4:148-164. [cité dans Canada, 2002].
- Hanley, T.R., Young Jr., J.T., John, J.A., Rao, K.S. 1984a. Ethylene glycol monomethyl ether (EGME) and propylene glycol monomethyl ether (PGME): Inhalation fertility and teratogenicity studies in rats, mice and rabbits. *Environ. Health Perspect.* 57:7-12. [cité dans Canada, 2002].
- Hanley, T.R., Yano Jr., B.L., Nitschke, K.D., John, J.A. 1984b. Comparison of the teratogenic potential of inhaled ethylene glycol monomethyl ether in rats, mice, and rabbits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 75:409-422. [cité dans Canada, 2002].
- Harris, C.A., Henttu, P., Parker, M.G., Sumpter, J.P. 1997. The estrogenic activity of phthalate esters *in vitro*. *Environ. Health Perspect.* 105:802-811.
- Hathaway, G.J., Proctor, N.H. 2004. Proctor and Hughes' chemical hazards of the workplace. 5^e éd. Hoboken (NJ) : John Wiley & Sons Inc. p. 258.
- Hellwig, J. 1993. Study of the prenatal toxicity of 2-methoxyethanol in rats after dermal application. Rapport inédit (No. OR53/89002). Ludwigshafen (Allemagne) : BASF AG, Abteilung Toxikologie. [cité dans Canada, 2002].
- [HENRYWIN] Henry's Law Constant Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 3.10. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>
- Hobson, D.W., D'Addario, A.P., Bruner, R.H., Uddin, D.E. 1986. A subchronic dermal exposure study of diethylene glycol monomethyl ether and ethylene glycol monomethyl ether in the male guinea pig. *Fundam. Appl. Toxicol.* 6:339-348. [cité dans Canada, 2002].
- [HPD] Household Products Database [base de données en ligne]. 2008. Bethesda (MD) : National Library of Medicine (US). [mise à jour en septembre 2008; consultée en décembre 2008]. Accès : <http://householdproducts.nlm.nih.gov/>
- [HSDB] Hazardous Substances Data Bank [base de données en ligne]. 2002. Bis(2-methoxyethyl)phthalate. Bethesda (MD) : National Library of Medicine (US) [mise à jour en janvier 2002; consultée en janvier 2009]. Accès : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
- [HYDROWIN] Hydrolysis Rates Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 1.67. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

- [IPCS] International Programme on Chemical Safety. 1992. Diethylhexyl phthalate. Genève (Suisse) : Organisation mondiale de la Santé. (Environmental Health Criteria 131). Parrainé conjointement par le Programme des Nations unies, l'Organisation mondiale du travail et l'Organisation mondiale de la Santé. [consulté en janvier 2009]. Accès : <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc131.htm>
- [JCS] Japanese Chemical Survey. 2004. Surveyed chemical substances and their detected levels in the environment (a cumulative list for fiscal year 1974–2003). Accès : <http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/en/http2004e/03-cie/summary2004.pdf>
- Kang, J., Lee, H.B. 1988. [Method for determination of twelve phthalic esters in natural water.] *Huan Jing Ke Xue* 9:49-54. [en chinois].
- Kersten, W., Reich, T. 2003. [Non-volatile organic substances in Hamburg indoor dust.] *Reinhalt Luft* 63:85-91. [article in German with English abstract].
- Krasavage WJ. 1991. Final report on Dimethoxyethyl phthalate developmental toxicity screening study in rats. Laboratory project ID: HAEL No: 90-014. 270024U, TX-91-35.
- Lefaux, R. 1964. Chimie et toxicologie des matières plastiques. Paris, France : Compagnie française d'éditions.
- Lewis Sr., R.J. 1993. Hawley's condensed chemical dictionary. 12^e éd. New York (NY) : Van Nostrand Reinhold Co. p. 410. [cité dans HSDB, 2002].
- Li, H., Tu, Z., Wang, H., Liu, F., Li, K. 2002. [Analysis of aroma components of kiwi fruit (*Actinidia chinensis* Planch.) by gas chromatography–mass spectrometry.] *Fenxi Ceshi Xuebao* 21:58-60. [en chinois].
- Lin, Z., Ikononou, M.G., Mackintosh, C.E., Hongwu, J., 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.
- Lin, Z., Sun, R., Zhang, L., Zou, X., Chen, M., Tu, F., Ma, Y., Jiang, W. 2008. [Simultaneous determination of 14 phthalate ester residues in animal innards by gas chromatography–mass spectrometry with electron impact ionization.] *Se Pu [Chin. J. Chromatogr.]* 26: 280-284. [en chinois].
- Liu, M., Lin, Y., Zeng, F., Cui, K., Luo, X., Zeng, Z. 2007. [The distribution and composition of phthalate esters in the sediment of urban lakes in Guangzhou.] *Huanjing Kexue Xuebao* 27:1377-1383. [en chinois].
- Mathur, S.P. 1974. Phthalate esters in the environment: Pollutants or natural products. *J. Environ. Qual.* 3:189-197.
- McFall, J.A., Antoine, S.R., DeLeon, I.R. 1985. Organics in the water column of Lake Pontchartrain. *Chemosphere* 14:1253-1265.
- Miller, R.R., Ayres, J.A., Young, J.T., McKenna, M.J. 1983. Ethylene glycol monomethyl ether. I. Subchronic vapor inhalation study with rats and rabbits. *Fundam. Appl. Toxicol.* 3:49-54.
- [MPBPWIN] Melting Point Boiling Point Program for Microsoft Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 1.41. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>
- Namikoshi, M., Fujiwara, T., Nishikawa, T., Ukai, K. 2006. Natural abundance ¹⁴C content of dibutyl phthalate (DBP) from three marine algae. *Mar Drugs* 4:290-297.

[NCI] National Chemical Inventories [base de données sur cédérom]. 2006. Columbus (OH) : American Chemical Society, Chemical Abstracts Service. [consultée en janvier 2009]. Accès : <http://www.cas.org/products/cd/nci/require.html>

Nelson, B.K., Brightwell, W.S., Burg, J.R., Massari, V.J. 1984. Behavioral and neurochemical alterations in the offspring of rats after maternal or paternal inhalation exposure to the industrial solvent 2-methoxyethanol. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 20:269-279.

[NICNAS] National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. 2007. Human health hazard assessment: Bis(2-methoxyethyl) phthalate (DMEP) (CAS No. 117-82-8). 30 avril 2007. Sydney (Australie) : Australian Government, Department of Health and Ageing. [consulté en janvier 2009]. Accès : http://www.nicnas.gov.au/Industry/Existing_Chemicals/Phthalate_Hazard_Assessments/DMEP%20hazard%20assessment%2030-4-07.pdf

[NICNAS] National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. 2008a. Existing chemical hazard assessment report: Bis(2-methoxyethyl) phthalate. Sydney (Australie) : Australian Government, Department of Health and Ageing. [consulté en janvier 2009]. Accès : <http://www.nicnas.gov.au/Publications/CAR/Other/DMEP%20hazard%20assessment.pdf>

[NICNAS] National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. 2008b. Existing chemical hazard assessment report: A summary of physicochemical and human health hazard data for 24 *ortho*-phthalate chemicals. Sydney (Australie) : Australian Government, Department of Health and Ageing. [consulté en mars 2009].

[NPI] National Pollutant Inventory. 2007. Parkes (Australie) : Australian Government, Department of the Environment, Water, Heritage and the Arts. [consulté en janvier 2009]. Accès : <http://www.npi.gov.au/cgi-bin/npidbsearch.pl?proc=substance>

[INRP] Inventaire national des rejets de polluants [base de données en ligne]. 2007. Gatineau (Qc) : Environnement Canada. [mise à jour le 13 octobre 2008; consultée en janvier 2009]. Accès : http://www.ec.gc.ca/pdb/queriesite/query_f.cfm

[NTP] National Toxicology Program (US). 1993. NTP technical report on toxicity studies of ethylene glycol ethers 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxyethanol (CAS Nos. 109-86-4, 110-80-5, 111-76-2) administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F1 mice. Research Triangle Park (NC) : US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program. NTP Toxicity Report Series No. 26; NIH Publication No. 93-3349. [cité dans Canada, 2002].

[OASIS Forecast] Optimized Approach based on Structural Indices Set [Internet]. 2005. Version 1.20. Bourgas (Bulgarie) : Bourgas Prof. Assen Zlatarov University, Laboratory of Mathematical Chemistry. Accès : <http://oasis-lmc.org/?section=software>

Oliver, R., May, E., Williams, J. 2005. Microcosm investigations of phthalate behavior in sewage treatment biofilms. *Sci. Total Environ.* 372:605-614.

Parkie, M.R., Webb, M., Norcross, M.A. 1982. Dimethoxyethyl phthalate: Embryopathy, teratogenicity, fetal metabolism and the role of zinc in the rat. *Environ. Health Perspect.* 45:89-97.

[PCKOCWIN] Organic Carbon Partition Coefficient Program for Windows [modèle d'estimation]. 2000. Version 1.66. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm>

- Pfordt, J., Bruns-Weller, E. 1999. [The phthalate esters as a group of chemicals with endocrine potential.] Hanover (Allemagne) : Niedersächsisches Ministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten. [en allemand].
- [PhysProp] Interactive PhysProp Database [base de données en ligne]. 2006. Syracuse (NY) : Syracuse Research Corporation. [consultée en mars 2006]. Accès : <http://www.syrres.com/esc/physdemo.htm>
- Ritter, E.J., Scott Jr., W.J., Randall, J.L., Ritter, J.M. 1985. Teratogenicity of dimethoxyethyl phthalate and its metabolites methoxyethanol and methoxyacetic acid in the rat. *Teratology* 32:25-31.
- Rudelle, D., Cassard, S., Hartemann, P., Muller, J.F., Francais, T., Morlot, M. 1995. Interactions eau – matières plastiques souples : identification des composés organiques par couplage chromatographie en phase gazeuse – spectrométrie de masse. *J. Eur. Hydrol.* 26:211-225.
- Santé Canada. 1995. Enquête sur l'exposition des êtres humains aux contaminants dans le milieu : un guide pour les calculs de l'exposition. Ottawa (Ont.) : Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social.
- Santé Canada. 1998. Exposure factors for assessing total daily intake of priority substances by the general population of Canada. Rapport inédit. Ottawa (Ont.) : Santé Canada, Direction de l'hygiène du milieu.
- Scott, W.J., Fradkin, R., Wittfoht, W., Nau, H. 1989. Teratologic potential of 2-methoxyethanol and transplacental distribution of its metabolite, 2-methoxyacetic acid, in non-human primates. *Teratology* 39:363-373. [cité dans Canada, 2002].
- Shanghai Yancui Import and Export Co., Ltd. 2008. Dimethoxyethyl phthalate. [consulté le 16 décembre 2008]. Accès : http://www.alibaba.com/product-gs/209059994/Dimethoxyethyl_phthalate.html
- Sheftel, V.O. 2000. Indirect food additives and polymers: Migration and toxicity. Boca Raton (FL) : CRC Press.
- Singh, A.R., Lawrence, W.H., Autian, J. 1972. Teratogenicity of phthalate esters in rats. *J. Pharm. Sci.* 52:51-55.
- Singh, A.R., Lawrence, W.H., Autian, J. 1974. Mutagenic and antifertilities of mice to di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and dimethoxyethyl phthalate (DMEP). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 29:35-46.
- Smialowicz, R.J., Williams, W.C., Riddle, M.M., Andrews, D.L., Luebke, R.W., Copeland, C.B. 1992. Comparative immunosuppression of various glycol ethers orally administered to Fischer 344 rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 18:621-627.
- Smialowicz, R.J., Riddle, M.M., Williams, W.C. 1993. Methoxyacetaldehyde, an intermediate metabolite of 2-methoxyethanol, is immunosuppressive in the rat. *Fundam. Appl. Toxicol.* 21:1-7. [cité dans Canada, 2002].
- [SPIN] Substances in Preparations in Nordic Countries. 2009. Base de données en ligne. [consulté en septembre 2009] Accès : <http://195.215.251.229/DotNetNuke/default.aspx>
- SRI Consulting. 2008. Directory of chemical producers [base de données en ligne]. Menlo Park (CA) : SRI Consulting. [consultée en novembre 2008]. Accès : <http://www.sriconsulting.com> [accès restreint].
- Steiner, I. 1991. [Changes in a polyethylene food packaging film following ozone sterilization.] *Dtsch Lebensmitt Rundsch* 87:107-112. [en allemand].
- [TOPKAT] Toxicity Prediction by Komputer Assisted Technology [Internet]. 2004. Version 6.2. San Diego (CA) : Accelrys Software Inc. Accès : <http://www.accelrys.com/products/topkat/index.html>

[TRI] Toxics Release Inventory [base de données en ligne]. 2006. TRI Explorer 4.7. Washington (DC) : US Environmental Protection Agency. [consultée en janvier 2009]. Accès : <http://www.epa.gov/triexplorer/>

[US EPA] US Environmental Protection Agency. 1985. Chemical Hazard Information Profile (CHIP) draft report on dimethoxyethyl phthalate. Préparé par J.G. Smith, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN, under contract to US Environmental Protection Agency, Washington, DC.

[US EPA] US Environmental Protection Agency. 2002. Non-confidential IUR [Inventory Update Reporting] production volume information. [consulté en janvier 2009]. Accès : <http://www.epa.gov/oppt/iur/tools/data/2002-vol.htm>

[US EPA] US Environmental Protection Agency. 2006. Non-confidential IUR [Inventory Update Reporting] production volume information. [consulté en septembre 2009]. Accès : <http://cfpub.epa.gov/iursearch/index.cfm?s=chem>, recherché par n° CAS.

Wang, X.H., Xiao, T.C., Yang, B., Wang, S.R., Ou, Q.Y. 1997. [Analysis and elimination of trace organic compounds in smoke from burning coal.] *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao* 18:24-28. [en chinois].

Webber, M.D., Lesage, S. 1989. Organic contaminants in Canadian municipal sludges. *Waste Manage. Res.* 7:63-82.

Williams, W.C., Riddle, M.M., Copeland, C.B., Andrews, D.L., Smialowicz, R.J. 1995. Immunological effects of 2-methoxyethanol administered dermally or orally to Fischer 344 rats. *Toxicology* 98:215-223. [cité dans Canada, 2002].

Yonemoto, J., Brown, N.A., Webb, M. 1984. Effects of dimethoxyethyl phthalate, monomethoxyethyl phthalate, 2-methoxyethanol and methoxyacetic acid on post implantation rat embryos in culture. *Toxicol. Lett.* 21:97-102.

Zeng, F., Chen, L., Cui, K., Zhang, G. 2005. [Determination of phthalate esters in sediment samples by silica gel–alumina column separation and gas chromatography.] *Fenxi Huaxue* 33:1063-1067. [en chinois]

Annexe 1 : Valeurs estimées de la limite supérieure d'absorption quotidienne de DMEP par la population canadienne

Voie d'exposition	Estimation de l'absorption (µg/kg p.c./jour) de DMEP par groupe d'âge							
	0 à 6 mois ^{1,2,3}			6 mois à 4 ans ⁴	5 à 11 ans ⁵	12 à 19 ans ⁶	20 à 59 ans ⁷	60 ans et plus
	Nourris au sein	Nourris au lait maternisé	Autre					
Sol et poussière ⁹	0,07	0,07	0,07	0,11	0,04	0,01	0,01	0,01
Absorption totale	0,07	0,07	0,07	0,11	0,04	0,01	0,01	0,01

¹ On n'a pas trouvé des données sur les concentrations de DMEP dans le lait maternel.

² Hypothèses : poids de 7,5 kg et ingestion de 30 mg de particules de sol ou de poussière par jour (Santé Canada, 1998).

³ Pour les nourrissons alimentés exclusivement au lait maternisé, l'absorption du DMEP de l'eau est synonyme de l'absorption du DMEP contenu dans les aliments. On n'a pas trouvé de données pertinentes sur les concentrations de DMEP dans l'eau potable ou le lait maternisé ni au Canada ni ailleurs.

⁴ Hypothèses : poids de 15,5 kg et ingestion de 100 mg de particules de sol ou de poussière par jour (Santé Canada, 1998).

⁵ Hypothèses : poids de 31,0 kg et ingestion de 65 mg de particules de sol ou de poussière par jour (Santé Canada, 1998).

⁶ Hypothèses : poids de 59,4 kg et ingestion de 30 mg de particules de sol ou de poussière par jour (Santé Canada, 1998).

⁷ Hypothèses : poids de 70,9 kg et ingestion de 30 mg de particules de sol ou de poussière par jour (Santé Canada, 1998).

⁸ Hypothèses : poids de 72,0 kg et ingestion de 30 mg de particules de sol ou de poussière par jour (Santé Canada, 1998).

⁹ Le DMEP a été détecté dans la poussière domestique de 65 appartements hambourgeois en Allemagne entre 1998 et 2000, et ce, à des concentrations pouvant atteindre 17 mg/kg (Kersten et Reich, 2003). Ces concentrations ont été utilisées comme substituts pour estimer l'exposition au DMEP par le sol ou la poussière.

Annexe 2 : Valeurs estimées de la limite supérieure d'exposition cutanée au DMEP pour la population canadienne

Voie d'exposition	Estimation de l'absorption (µg/kg p.c./jour) de DMEP par groupe d'âge					
	0 à 6 mois ¹	6 mois à 4 ans ²	5 à 11 ans ³	12 à 19 ans ⁴	20 à 59 ans ⁵	plus de 60 ans ⁶
Exposition cutanée par le sol et la poussière ⁷	0,19	0,15	0,15	0,14	0,18	0,17

¹ Hypothèses : poids de 7,5 kg (Santé Canada, 1998), surface de peau exposée sur les mains, les bras, les jambes et les pieds de 1 695 cm² (Santé Canada, 1995), taux d'adhérence de la poussière sur la peau de 0,05 mg/cm² par jour et fréquence d'exposition de 24 h/j (ENVIRON, 2003a,b), facteur d'absorption de 1 présumé pour le DMEP en l'absence de données propres à la substance.

² Hypothèses : poids de 15,5 kg (Santé Canada, 1998), surface de peau exposée sur les mains, les bras, les jambes et les pieds de 2 890 cm² (Santé Canada, 1995), taux d'adhérence de la poussière sur la peau de 0,05 mg/cm² par jour et fréquence d'exposition de 22 h/j (moyenne pour les enfants de un à deux ans et de trois à cinq ans) (ENVIRON, 2003a,b), facteur d'absorption de 1 présumé pour le DMEP en l'absence de données propres à la substance.

³ Hypothèses : poids de 31,0 kg (Santé Canada, 1998), surface de peau exposée sur les mains, les bras, les jambes et les pieds de 5 120 cm² (Santé Canada, 1995), taux d'adhérence de la poussière sur la peau de 0,07 mg/cm² par jour (moyenne pour les enfants de trois à cinq ans, de six à huit ans et de neuf à onze ans) et fréquence d'exposition de 18 h/j (moyenne pour les enfants de trois à cinq ans, de six à huit ans et de neuf à onze ans) (ENVIRON, 2003a,b), facteur d'absorption de 1 présumé pour le DMEP en l'absence de données propres à la substance.

⁴ Hypothèses : poids de 59,4 kg (Santé Canada, 1998), surface de peau exposée sur les mains, les bras, les jambes et les pieds de 9 390 cm² (Santé Canada, 1995), taux d'adhérence de la poussière sur la peau de 0,07 mg/cm² par jour et fréquence d'exposition de 17 h/j (ENVIRON, 2003a,b), facteur d'absorption de 1 présumé pour le DMEP en l'absence de données propres à la substance.

⁵ Hypothèses : poids de 70,9 kg (Santé Canada, 1998), surface de peau exposée sur les mains, les bras, les jambes et les pieds de 10 555 cm² (Santé Canada, 1995), taux d'adhérence de la poussière sur la peau de 0,07 mg/cm² par jour et fréquence d'exposition de 24 h/j (ENVIRON, 2003a, b), facteur d'absorption de 1 présumé pour le DMEP en l'absence de données propres à la substance.

⁶ Hypothèses : poids de 72,0 kg (Santé Canada, 1998), surface de peau exposée sur les mains, les bras, les jambes et les pieds de 10 555 cm² (Santé Canada, 1995), taux d'adhérence de la poussière sur la peau de 0,07 mg/cm² par jour et fréquence d'exposition de 24 h/j (ENVIRON, 2003a, b), facteur d'absorption de 1 présumé pour le DMEP en l'absence de données propres à la substance.

⁷ Le DMEP a été détecté dans la poussière domestique de 65 appartements hambourgeois en Allemagne entre 1998 et 2000, et ce, à des concentrations pouvant atteindre 17 mg/kg (Kersten et Reich, 2003).

Exemple de calcul

Scénario	Hypothèses	Estimation d'exposition
Exposition à la poussière intérieure	Cutanée – nourrissons et enfants de 6 mois à 4 ans Suggéré par ENVIRON (2003a,b) pour un enfant de moins de un an : Concentration de DMEP dans la poussière domestique (C_p) : 17 mg/kg (Kersten et Reich, 2003), facteur de conversion (FC_1) : 1×10^{-6}, taux d'adhérence de la poussière sur la peau (TA_p) : 0,05 mg/cm²/j, surface de peau exposée sur les mains, les bras, les jambes et les pieds (S_{pe}) : 2 890 cm² (Santé Canada, 1995), fréquence d'exposition à la maison (FE_m) : 22 h/j, facteur de conversion (FC_2) : 0,0417 j/h, poids corporel (PC) : 15,5 kg (ENVIRON, 2003a,b) et facteur d'absorption par voie cutanée (FA_c) : 1 (par hypothèse). Taux de dose = $C_p \times FC_1 \times TA_p \times S_{pe} \times FA_c \times FE_m \times CF_2 / PC$ $= 17 \text{ mg/kg} \times 1 \times 10^{-6} \text{ kg/mg} \times 0,05 \text{ mg/cm}^2/\text{j} \times 2\,890 \text{ cm}^2 \times 1 \times 22 \text{ h/j} \times 0,0417 \text{ j/h} / 15,5 \text{ kg}$ $= 0,00015 \text{ mg/kg pc/j}$	0,15 µg/kg p.c./j

Annexe 3 : Résumé des données relatives aux effets du DMEP sur la santé

Paramètre	Doses minimales avec effet ¹ et résultats
Animaux de laboratoire et <i>in vitro</i>	
Toxicité aiguë	Plus faible DL₅₀ par voie orale (cobaye) = 1 600 mg/kg p.c. (Fassett, 1963). [études complémentaires avec des cobayes, souris et rats et des DL₅₀ allant de 2 750 à plus de 4 400 mg/kg p.c. : Fassett, 1963; Lefaux, 1968; Eastman Kodak, 1985] Plus faible DL₅₀ par voie cutanée (cobaye) = > 10 mL/kg p.c. (> 11 710 mg/kg p.c.) (Fassett, 1963). [étude complémentaire : DL₅₀ = > 20 mL/kg p.c. (> 23 420 mg/kg p.c.), pureté du matériel de test de 78 %, Eastman Kodak, 1985] Plus faible CL₅₀ par inhalation (rat, 6 h) entre 700 et 1 595 ppm (Fassett, 1963)². [aucune étude complémentaire recensée] Plus faible DMENO (rats mâles) = 1 500 mg/kg p.c., basée sur la réduction significative des poids testiculaires moyens et l'accroissement du nombre de spermatozoïdes anormaux. Ces effets n'ont pas été observés à 1 000 mg/kg p.c. (Cassidy <i>et al.</i>, 1983). [études complémentaires avec d'autres voies d'exposition (Calley <i>et al.</i>, 1966) : - dépression aiguë du système nerveux central (SNC) – mesurée par narcose à l'hexobarbital – observée chez des souris auxquelles on a injecté par voie intrapéritonéale 500 mg de DMEP par kg p.c. - tracé d'électroencéphalogramme indiquant une dépression du SNC chez des lapins auxquels on a injecté des doses répétées de DMEP (50 mg/kg p.c.) directement dans le cœur en introduisant une canule dans la veine jugulaire externe. - fréquence respiratoire accrue chez des lapins auxquels on a injecté la substance par intraveineuse]
Toxicité à court terme de doses répétées	DMEO par voie orale = 100 mg/kg p.c./j (plus faible dose d'essai, cinq rats mâles par groupe, gavage, 12 traitements en 16 jours, pureté du matériel : 78 %), basée sur des taux d'hémoglobine et d'hématocrite légèrement mais significativement réduits et des hémorragies mineures dans la zone médullaire du thymus. Les auteurs soulignent que la méthode de sacrifice pourrait être à l'origine de l'hémorragie thymique. À une dose supérieure (1 000 mg/kg p.c./j), les poids relatif et absolu du thymus et des testicules ont grandement diminué; le poids absolu, mais pas le poids relatif des foies a légèrement diminué; le poids absolu des reins a diminué, mais le poids relatif des organes a augmenté; le gain de masse corporelle et l'absorption de nourriture ont nettement diminué. On a également observé une réduction significative du nombre de globules blancs et de plaquettes à cette dose, ainsi qu'une réduction subtile du nombre de globules rouges, une baisse de la concentration d'hémoglobine et de l'hématocrite et une baisse légère du nombre de granulocytes. À la plus forte dose, on note une atrophie du thymus, des testicules et des tubes séminifères, une dégénérescence des spermatozoïdes dans les tubes séminifères et l'épididyme, la présence de mégaspermatozoïdes et l'atrophie des structures sexuelles secondaires chez les

Paramètre	Doses minimales avec effet ¹ et résultats
	animaux sacrifiés le 11^e jour, ainsi qu'une légère baisse de l'activité enzymatique, notamment de l'alanine aminotransférase, l'aspartate aminotransférase et la sorbitol déshydrogénase, et des taux de créatinine (Eastman Kodak, 1985). [aucune étude complémentaire recensée] CSEO par inhalation = 145 ppm (rats, 6 h/j pendant 62 jours). Aucune mortalité animale ni aucun symptôme n'ont été rapportés (Fassett, 1963)². [aucune étude complémentaire recensée] On n'a relevé aucune étude à court terme sur l'exposition par voie cutanée. [étude complémentaire à court terme menée sur des souris (injection intrapéritonéale) : réduction du poids des testicules observée à 250 mg/kg p.c./j (unique dose d'essai), péritonite et hépatite périportale aiguës et hématopoïèse hépatique et splénique extramédullaire. Consulter la partie sur la toxicité pour la reproduction ci-dessous pour des détails (Calley <i>et al.</i>, 1966)]
Toxicité subchronique	Aucune étude recensée.
Toxicité chronique et cancérogénicité	DSEO par voie orale = 900 mg/kg de ration³ par jour (45 mg/kg-p.c./j, la dose la plus élevée mise à l'essai), basée sur une étude avec des rats auxquels la substance a été administrée par voie orale et comportant peu de détails expérimentaux. Des régimes contenant respectivement 300, 500 et 900 mg de DMEP/kg ont été administrés à des rats pendant plusieurs générations (jusqu'à cinq). Les courbes de croissance ont été vérifiées pour les mâles et les femelles dans trois cas. Trois groupes de mâles ont suivi ces trois régimes pendant 21 mois, pour que des effets cancérogènes puissent éventuellement être détectés. Cinq autres générations de rats ont suivi le régime de 300 mg/kg de DMEP; trois générations, les régimes de 500 et de 900 mg/kg de DMEP. Les courbes de croissance individuelles des mâles et femelles sur cinq générations pouvaient se superposer aux courbes des groupes témoins. À 900 mg/kg, les différences observées étaient statistiquement négligeables. Le poids des animaux traités était similaire à celui des animaux témoins. On n'a observé aucun symptôme ni lésion ou anomalie et le poids des organes (foie, reins, poumons, cœur et cerveau) n'a pas varié significativement. La reproduction était normale. On n'a constaté aucune anomalie de parturition ou d'allaitement chez les femelles des différentes générations. En résumé, l'auteur a conclu que la substance est faiblement toxique et qu'elle n'est pas cancérogène (Lefaux, 1968).
Toxicité pour la reproduction	Plus faible DMENO par voie orale = 1 000 mg/kg p.c./j (5 rats mâles par dose, gavage, 12 traitements pendant 16 jours). On a constaté des réductions significatives des poids relatif et absolu des testicules accompagnées d'une atrophie des tubes séminifères, d'une dégénérescence des spermatozoïdes et de l'apparition de mégaspermatozoïdes. DSENO = 100 mg/kg p.c./j (Eastman Kodak, 1985). [étude complémentaire, voie orale : administration unique par gavage de rats mâles, 5 par groupe, examen des animaux le 12^e jour. On a observé une réduction significative du poids des testicules et une hausse significative du nombre de spermatozoïdes anormaux à des doses $\geq 1\,500$ mg/kg p.c., mais aucun effet à la dose de 1 000 mg/kg p.c. (Cassidy <i>et al.</i>, 1983).] Aucune étude de toxicité reproductive par voie cutanée ou inhalation n'a été recensée.

Paramètre	Doses minimales avec effet ¹ et résultats
	[études complémentaires, autres voies d'administration : - essai de létalité dominante consistant à administrer du DMEP par injection intrapéritonéale unique à des rats mâles (groupes de dix) avant l'accouplement. Chaque mâle a été maintenu en cage avec deux femelles non traitées pendant 12 semaines. De nouvelles femelles remplaçaient les anciennes chaque semaine. Une baisse significative des taux de gestation et d'implantation a été observée à 2 380 mL/kg p.c. (2 785 mg/kg p.c. étant la plus haute dose testée). Les effets sur les adultes n'ont pas été examinés (Dillingham et Autian, 1973; Singh <i>et al.</i>, 1974). - L'administration par voie intrapéritonéale de DMEP à 250 mg/kg p.c./j (seule dose d'essai) à des souris pendant six semaines a entraîné une réduction significative du poids relatif des testicules, qui a été attribuée à l'atrophie de la gonade. On a constaté en outre des péritonites et des hépatites périportales aiguës et des hématoïèses hépatiques et spléniques extramédullaires (Calley <i>et al.</i>, 1966).]
Toxicité pour le développement	Lowest oral LOEL = 60 mg/kg-bw per day (lowest dose tested in CD pregnant rats, 10/group, gavage, on gestation days 6 –16), based on significantly reduced pup body weight gain and lightly reduced pup survival from day 1 to 5 postpartum. At mid-dose level (180 mg/kg-kw per day), significantly reduced pup survival and pup body weight gain were observed and four pups from three of the nine litters developed abnormalities including a shortened lumbosacral region, acauda and filamentous tails. At the highest dose tested (600 mg/kg-bw per day, complete resorption of the litters was observed. Maternal body weight gain and mean body weights as well as food consumption were significantly reduced at 600 mg/kg-bw per day. A NOEL for maternal toxicity = 180 mg/kg-bw per day (Krasavage 1991). [no additional oral study was identified] Aucune étude de toxicité pour le développement par voie cutanée ou par inhalation n'a été recensée. [études complémentaires, autres voies d'administration : - du DMEP a été injecté par voie intrapéritonéale à des rates en gestation (groupes de cinq) à des doses de 0,374, 0,747 et 1,245 mL/kg p.c. (438, 874 et 1 457 mg/kg p.c.) au 5^e, 10^e et 15^e jour de gestation. Les rates ont été examinées au 20^e jour de gestation peu avant la parturition. Une augmentation du nombre de résorptions fœtales a été observée pour toutes les doses (taux de résorption respectifs de 27,6 %, 89,7 % et 96,5 %, des doses les plus faibles vers les plus fortes). Des malformations générales (fréquences respectives de 2,4 %, 83,3 % et 100 %) et squelettiques (fréquences respectives de 92,9 %, 100 % et 100 %), ainsi que des morts fœtales et une réduction du poids des fœtus sont apparues pour toutes les doses testées. Les effets sur les mères n'ont pas été évalués (Singh <i>et al.</i>, 1972; Dillingham et Autian, 1973). - Dans l'étude sur les souris avec injection péritonéale unique citée précédemment, des morts fœtales précoces survenaient à 2 785 mg/kg p.c. (plus forte dose testée) (Singh <i>et al.</i>, 1974). - injection intrapéritonéale unique de DMEP (0,6 mL/kg p.c., ce qui équivaut à 702 mg/kg p.c.) administrée à des rates gestantes (groupes de 10 à 19) le 10^e, 11^e, 12^e, 13^e ou 14^e jour de gestation. Les rates ont été examinées le 20^e jour. On a constaté un accroissement des morts et résorptions fœtales, des malformations congénitales du cerveau, des malformations squelettiques et appendiculaires

Paramètre	Doses minimales avec effet ¹ et résultats
	multiples et une réduction du poids des fœtus. Le DMEP a également entraîné un appauvrissement en zinc des fœtus. Les morts et résorptions fœtales les plus fréquentes ont été observées lorsque les rats ont été exposés au DMEP à un stade précoce de l'organogenèse (10^e ou 11^e jour), comparé aux stades ultérieurs (12^e, 13^e ou 14^e jour de gestation). Les effets sur les mères n'ont pas été évalués (Parkhie <i>et al.</i>, 1982). - Une étude similaire dans laquelle on a injecté par voie intrapéritonéale 2,49 mmol/kg-p.c. (703 mg/kg-p.c.) de substance à des rates gestantes Wistar-Porton (7-8 par groupe de test) au 8^e, 10^e, 12^e ou 14^e jour de gestation. Une baisse marquée du nombre de fœtus viables et une augmentation du nombre de fœtus morts ou résorbés ont été observées chez les mères auxquelles on a injecté la substance le 8^e et le 10^e jour, et des poids corporels moindres des fœtus ainsi qu'une proportion nettement accrue de fœtus présentant des malformations ont été observées (l'analyse statistique n'a pas été communiquée) à tous les groupes de test. La fréquence des atrophies hydrocéphales, testiculaires et rénales, des hernies ombilicales, des retards osseux et des malformations squelettiques a également été observée. L'étude s'est en outre penchée sur la tératogénicité du 2-ME et du MMEP. Le 2-ME s'est avéré aussi tératogène que le DMEP, mais a provoqué une fréquence accrue de malformations des reins et de la vessie que le DMEP; le MMEP n'a pas provoqué d'effets tératogènes significatifs (Campbell <i>et al.</i>, 1984). - Le DMEP a été administré par injection intrapéritonéale à des rates gestantes (7 ou 8 par groupe de test; 13 par groupe témoin) à des doses de 1,03, 2,07 et 4,14 mmol/kg-p.c. (291, 584 et 1 169 mg/kg-p.c. respectivement) au 12^e jour de la gestation, et les rates ont été examinées le 20^e jour de gestation. Les rates ont été examinées le 20^e jour. On a constaté une augmentation en fonction de la dose de l'embryotoxicité totale, définie comme la somme des fœtus morts, résorbés et malformés pour l'ensemble des lieux d'implantation. Les malformations observées étaient principalement des hydronéphroses, des malformations cardiaques et des membres et queues raccourcis. La tératogénicité du 2-ME et de l'acide méthylarsonique a été également étudiée à des doses de 2,07 et 4,14 mmol/kg p.c. administrées oralement pour les deux substances et par injection intrapéritonéale pour le 2-ME seul. Les auteurs ont indiqué qu'à un dosage équimolaire (à 2,07 et 4,14 mmol/kg p.c.), le DMEP, le 2-ME et l'acide méthylarsonique sont de puissance égale (Ritter <i>et al.</i>, 1985).]
Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vivo</i>	Essai de létalité dominante Positif avec les souris ICR. Dans l'étude mentionnée précédemment, les souris mâles (groupes de dix) ont reçu une injection intrapéritonéale unique à des doses de 1,19, 1,79 et 2,38 mL/kg p.c. avant l'accouplement. Les femelles non traitées ont été remplacées chaque semaine pendant les 12 semaines de la période d'accouplement. Les rates gestantes ont été sacrifiées entre leur 13^e et 17^e jour de gestation. On a compté 20 % de mortalité parmi les mâles du groupe ayant reçu la plus forte dose (2,38 mL/kg p.c., ce qui équivaut à 27 846 mg/kg p.c.). Une seminfertilité (c.-à-d. fréquence des gestations et nombre moyen de fœtus et d'implantations par gestation) significativement réduite et un accroissement des morts fœtales précoces ont été observés chez les femelles accouplées avec les mâles ayant reçu la plus forte dose, mettant en évidence les effets nocifs sur la reproduction et/ou les effets génotoxiques du DMEP (Dillingham et Autian, 1973; Singh <i>et al.</i>, 1974).
Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vitro</i>	Mutagénicité : test Ames Positif avec la souche TA98 de <i>Salmonella typhimurium</i> sans activation métabolique.

Paramètre	Doses minimales avec effet ¹ et résultats
	Négatif avec TA100, avec ou sans activation, et avec TA98 avec activation (NTP, 1993).
Sensibilisation	L'exposition au DMEP n'a pas provoqué de sensibilisation de la peau chez les cobayes (Eastman Kodak, 1985).
Irritation	Irritation de la peau Le DMEP s'est avéré légèrement irritant lorsqu'il a été testé sur des cobayes (Eastman Kodak, 1985).
	Irritation des yeux Le DMEP s'est avéré légèrement irritant lorsqu'il a été testé sur des lapins (Eastman Kodak, 1985).
Humains	Aucune donnée n'a été recensée.

¹ CL₅₀ (concentration létale médiane), DL₅₀ (dose létale médiane), DMENO (dose minimale entraînant un effet nocif observé), CSENO (concentration sans effet nocif observé), DSENO (dose sans effet nocif observé).

² On a chauffé la substance jusqu'à 100 – 200°C pour former de la vapeur. Par conséquent, les animaux peuvent avoir inhalé la substance en aérosol et les concentrations réelles des doses de l'étude ne sont pas garanties.

³ Le rapport d'étude original n'a pas indiqué clairement le dosage appliqué. La dose a été estimée en prenant pour hypothèse que le DMEP a été administré à des rats suivant un régime.