

anses

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

## Elaboration d'une VTR par voie orale basée sur des effets reprotoxiques pour le Diisooctyl phtalate (DIOP)

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Juillet 2017

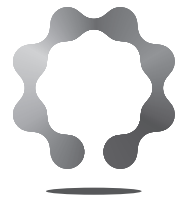
Édition scientifique





**anses**

agence nationale de sécurité sanitaire  
alimentation, environnement, travail



*Connaître, évaluer, protéger*

# Elaboration d'une VTR par voie orale basée sur des effets reprotoxiques pour le Diisooctyl phtalate (DIOP)

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Juillet 2017

Édition scientifique



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 12 juillet 2017

## **AVIS** **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

**relatif à « l'élaboration de VTR reprotoxiques par voie orale pour 3 phtalates : le phtalate de diisobutyle (DIBP), le phtalate de diisooctyle (DIOP) et le phtalate de di-n-octyle (DnOP)»**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont publiés sur son site internet.*

---

L'Anses s'est autosaisie le 9 juin 2015 pour réaliser les expertises suivantes : élaboration d'une valeur toxicologique de référence (VTR) reprotoxique par voie orale pour les substances chimiques suivantes : le phtalate de diisobutyle (DIBP) (CAS 84-69-5), le phtalate de diisooctyle (DIOP) (CAS 27554-26-3) et le phtalate de di-n-octyle (DnOP) (CAS 117-84-0).

### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

Une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse. En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Anses, 2015a).

En pratique, la construction de la VTR à seuil comprend les quatre étapes suivantes :

- choix de l'effet critique ;
- choix d'une étude de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose – réponse ;
- choix ou construction d'une dose critique à partir des doses expérimentales et/ou des données épidémiologiques ;
- application de facteurs d'incertitude à la dose critique pour tenir compte des incertitudes.

L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes.

Le présent avis fait suite aux travaux d'expertise de l'Agence sur les phtalates ayant donné lieu à un rapport publié en 2015 (Anses, 2015a, b et c), en réponse à une saisine de la Direction générale de la santé de juin 2009 (2009-SA-0331) relative aux substances reprotoxiques de catégorie 2 et/ou perturbateurs endocriniens (P.E.). Ce rapport avait mis en évidence la nécessité de proposer une VTR reprotoxique pour le phtalate de diisobutyle (DIBP), le phtalate de diisooctyle (DIOP) et le phtalate de di-n-octyle (DnOP).

## **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » et au groupe de travail « perturbateurs endocriniens » rattaché à ce CES, l'instruction de cette autosaisine. Les travaux ont été présentés au CES entre janvier 2016 et mars 2017. Ils ont été adoptés par le CES réuni le 30 mars 2017.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

## **3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES**

### **■ Phtalate de diisobutyle (DIBP) - CAS n°84-69-5**

- Toxicocinétique

Peu de données sont disponibles sur le DIBP. Une étude chez le rat exposé au DIBP par voie cutanée indique une absorption importante par voie cutanée ou percutanée et une élimination dans les urines et les fèces, sans accumulation significative dans les organes. Les principaux métabolites retrouvés chez l'Homme sont le MIBP (monoisobutyl phtalate) et le OH-MIBP (3OH-mono-méthylpropyl phtalate) (CPSC, 2011 ; Anses, 2015c).

- Toxicité

Seuls les effets sur la reproduction et le développement ont été analysés, l'objectif étant de proposer une VTR reprotoxique pour le DIBP. Parmi les études disponibles, deux études de bonne qualité exposant des rates gestantes au DIBP ont montré une mortalité fœtale, une altération du système reproducteur, un retard pubertaire et une rétention des mamelons chez les descendants mâles (Saillenfait *et al.*, 2006 & 2008). Ces effets sont également régulièrement décrits dans des études animales avec des phtalates de chaîne moyenne et ont d'ailleurs conduit pour certains de ces composés, dont le DIBP, à leur classification harmonisée au niveau européen comme substance reprotoxique de catégorie 1B par le comité d'évaluation des risques de l'Agence



européenne des produits chimiques (ECHA). A ce jour, les données chez l'Homme restent contradictoires.

- Construction de la VTR
  - Choix de l'effet critique

Le jeu d'études actuellement disponible sur le DIBP est relativement limité, notamment en termes de niveaux de doses, de durées d'exposition et d'effets analysés. Ainsi, la substance n'a pas été testée à des doses inférieures à 100 mg/kg/j. On ne peut exclure que certains effets critiques puissent apparaître à des doses plus faibles. Par conséquent, la construction d'une VTR sur la base des données spécifiques au DIBP présenterait beaucoup d'incertitudes.

Au vu des similarités structurales, physicochimiques et toxicologiques entre le DIBP et le DnBP (phtalate de n-dibutyle, CAS 84-74-2), les experts du CES considèrent que le DIBP pourrait induire des effets comparables aux DnBP dans les mêmes conditions. Même s'il semble y avoir des différences de toxicité entre ces deux substances, celles-ci sont considérées comme mineures au vu des résultats de l'étude de Saillenfait *et al.* (2008). Par conséquent, la lecture croisée entre le DIBP et le DnBP a été jugée pertinente par le CES pour dériver une VTR reprotoxique pour le DIBP.

- Analyse des VTR existantes pour le DnBP et proposition de VTR pour le DIBP

**Plusieurs VTR reprotoxiques pour le DnBP ont été retrouvées dans la littérature. La VTR du DnBP construite par l'Afsset (2009) a été jugée pertinente par les experts du CES et a donc été retenue comme VTR pour le DIBP.**

**Tableau 1 : VTR reprotoxique pour le DnBP**

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
Diminution spermatocytaire et dysplasies mamelonnaires observés dans la descendance	LOAEL <sup>1</sup> = 2 mg/kg/j	1000	<b>VTR = 0,002 mg/kg/j</b>
Etude de toxicité prénatale orale chez le rat Sprague-Dawley (GD15-PND21)	Absence de NOAEL <sup>2</sup> BMDL <sup>3</sup> peu pertinente	UF <sub>A</sub> : 10 UF <sub>H</sub> : 10 UF <sub>L</sub> : 10	<b>Niveau de confiance :</b> Recueil de données : fort Etude : moyen (incertitude +) Dose critique : moyen (absence de NOAEL) VTR : moyen
Lee <i>et al.</i> , 2004			

**En conclusion : la VTR du DnBP élaborée par l'Afsset (2009) est 0,002 mg/kg/j et est considérée comme applicable au DIBP.**

<sup>1</sup> Lowest Observed Adverse Effect Level (= Dose minimale entraînant un effet néfaste observé)

<sup>2</sup> No Observed Adverse Effect Level (= Dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)

<sup>3</sup> Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose

Tableau 2 : VTR reprotoxique pour le DIBP

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
Diminution spermatocytaire et les lésions dysplasiques mamelonnaires observées avec le DnBP  Lee <i>et al.</i> , 2004	LOAEL = 2 mg/kg/j	1000	VTR = 0,002 mg/kg/j
		UF <sub>A</sub> : 10 UF <sub>H</sub> : 10 UF <sub>B/L</sub> : 10	Niveau de confiance : moyen

- Niveau de confiance

Le niveau de confiance global a été attribué à la VTR reprotoxique du DIBP par voie orale en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité des données : **moyen** ; considérant que la VTR du DIBP est basée sur une lecture croisée avec le DnBP.
- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : **fort** ; au vu des connaissances sur les phtalates, les effets critiques retenus sont jugés pertinents et semblent être particulièrement sensibles. Les effets sont cohérents avec les mécanismes d'action de reprotoxicité imputables aux phtalates. Enfin, ces effets sont jugés transposables à l'Homme.
- Niveau de confiance dans le choix de l'étude clé : **moyen** ; considérant l'absence de NOAEL et une durée d'exposition restreinte du 15<sup>ème</sup> jour de gestation au 21<sup>ème</sup> jour post-natal.
- Niveau de confiance dans le choix de la dose critique : **moyen** ; considérant l'utilisation d'un LOAEL.

**Le niveau de confiance global pour cette VTR est donc moyen.**

Le CES rappelle que, concernant les effets sur le développement, il est généralement admis qu'une exposition unique peut suffire pour induire la survenue de l'effet si l'exposition survient lors d'une phase critique du développement embryo-fœtal. Ce type de VTR est applicable pour des durées d'exposition courtes (quelques heures à quelques jours).

#### ■ Phtalate de diisooctyle (DIOP) - CAS n°27554-26-3

- Toxicocinétique

Les données expérimentales dans différentes espèces animales montrent que le DIOP est bien absorbé par voie orale. D'après une étude sur volontaires exposés à un mélange de phtalates dont le DIOP, des monoesters du DIOP étaient excrétés en 24 heures dans les urines. Les métabolites retrouvés chez des rats recevant du DIOP par gavage sont le mono-(3-carboxypropyl) phtalate (MCPP), le mono-n-octyl phtalate (MnOP) et le mono-(3-méthyl-5-diméthylhexyl) phtalate (MiNP). Cependant, la présence de MCPP et le MnOP pourraient en fait provenir d'une contamination par du DnOP (CPSC, 2011).



- Toxicité

Seuls les effets sur la reproduction et le développement ont été analysés, l'objectif étant de proposer une VTR reprotoxique pour le DIOP. Parmi les études disponibles, une étude de bonne qualité exposant des rates gestantes au DIOP (Saillenfait *et al.*, 2013) a montré une diminution du poids fœtal, des variations squelettiques, une mortalité fœtale et une altération du système reproducteur chez les descendants mâles. Ces effets sont également fréquemment décrits dans des études animales avec des phtalates de chaîne moyenne et ont d'ailleurs conduit pour certains, dont le DIBP, le DnBP (phtalate de dibutyle), le DEHP (phtalate de di-(2-éthylhexyle)), le DnPP (phtalate de di-n pentyle) ou le DnHP (phtalate de di-n-hexyle), à leur classification harmonisée au niveau européen comme substance reprotoxique de catégorie 1B par le comité d'évaluation des risques de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA). Concernant le DIOP, une proposition de classification en tant que reprotoxique de catégorie 1B a été soumise par la France en 2016 à l'ECHA. Le comité d'évaluation des risques devrait se prononcer sur cette proposition en 2017 ou 2018. A ce jour, les données chez l'Homme restent contradictoires.

- Construction de la VTR
  - Choix de l'effet critique

Le jeu d'études actuellement disponible sur le DIOP est très limité en termes de niveaux de doses, de durées d'exposition et d'effets analysés. Ainsi, la construction d'une VTR sur la base des données spécifiques au DIOP présenterait beaucoup d'incertitudes.

Au vu des similarités toxicologiques entre le DnBP et le DIOP, les experts du CES considèrent que le DIOP pourrait induire des effets comparables au DnBP dans les mêmes conditions mais à des doses deux fois plus élevées. Par conséquent, une lecture croisée entre le DIOP et le DnBP a été jugée pertinente par le CES pour dériver une VTR reprotoxique pour le DIOP après ajustement de leur toxicités respectives.

- Analyse des VTR existantes pour le DnBP et proposition de VTR pour le DIOP

**Plusieurs VTR reprotoxiques pour le DnBP ont été retrouvées dans la littérature. La VTR du DnBP construite par l'Afsset (2009) a été jugée pertinente par les experts du CES et a donc été retenue comme base pour la construction de la VTR pour le DIOP.**

**Tableau 3 : VTR reprotoxique pour le DnBP**

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
Diminution spermatocytaire et dysplasies mamelonnaires observés dans la descendance	LOAEL = 2 mg/kg/j	1000	<b>VTR = 0,002 mg/kg/j</b>
Etude de toxicité prénatale orale chez le rat Sprague-Dawley (GD15-PND21)	Absence de NOAEL BMDL peu pertinente	UF <sub>A</sub> : 10 UF <sub>H</sub> : 10 UF <sub>L</sub> : 10	<b>Niveau de confiance :</b> Recueil de données : fort Etude : moyen (incertitude +) Dose critique : moyen (absence de NOAEL) VTR : moyen
Lee <i>et al.</i> , 2004			

**En conclusion : la VTR du DnBP élaborée par l'Afsset (2009) est 0,002 mg/kg/j. Après ajustement, la VTR du DIOP est 0,004 mg/kg/j.**

Tableau 4 : VTR reprotoxique pour le DIOP

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
Diminution spermatocytaire et les lésions dysplasiques mamelonnaires observées avec le DnBP  Lee <i>et al.</i> , 2004	LOAEL <sub>DnBP</sub> = 2 mg/kg/j	1000	<b>VTR = 0,004 mg/kg/j</b>
	LOAEL <sub>DIOP</sub> = 4 mg/kg/j (après prise en compte de la différence de toxicité entre le DIOP et le DnBP)	UF <sub>A</sub> : 10 UF <sub>H</sub> : 10 UF <sub>B/L</sub> : 10	<b>Niveau de confiance : moyen</b>

- Niveau de confiance

Le niveau de confiance global a été attribué à la VTR reprotoxique du DIOP par voie orale en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité des données : **moyen** ; considérant que la VTR du DIOP est basée sur une lecture croisée avec le DnBP.
- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : **fort** ; au vu des connaissances sur les phtalates, les effets critiques retenus sont jugés pertinents et semblent être particulièrement sensibles. Les effets sont cohérents avec les mécanismes d'action de reprotoxicité imputables aux phtalates. Enfin, ces effets sont jugés transposables à l'Homme.
- Niveau de confiance dans le choix de l'étude clé : **moyen** ; considérant l'absence de NOAEL et une durée d'exposition restreinte du 15<sup>ème</sup> jour de gestation au 21<sup>ème</sup> jour postnatal.
- Niveau de confiance dans le choix de la dose critique : **moyen** ; considérant l'utilisation d'un LOAEL.

**Le niveau de confiance global pour cette VTR est donc moyen.**

Le CES rappelle que, concernant les effets sur le développement, il est généralement admis qu'une exposition unique peut suffire pour induire la survenue de l'effet si l'exposition survient lors d'une phase critique du développement embryo-fœtal. Ce type de VTR est applicable pour des durées d'exposition courtes (quelques heures à quelques jours).

#### ■ Phtalate de di-n-octyle (DnOP)- CAS n°117-84-0

- Toxicocinétique

L'absorption orale du DnOP est très peu décrite dans la littérature. Elle est néanmoins supposée rapide. Le DnOP est métabolisé en MnOP (mono-n-octyl phtalate) et n-octanol après hydrolyse *via* des estérases. Le n-octanol est ensuite oxydé en acide gras. Le MnOP est oxydé en MCPP (mono-(3-carboxypropyl)phtalate) mais aussi en d'autres composés mineurs tels que le MCMP (mono-carboxymethylphtalate), le MCPeP (mono-(5-carboxy-n-pentyl)phtalate), le MCHpP (mono-(7-carboxy-n-heptyl)phtalate), des isomères du MOOP (mono-oxo-n-octyl phtalate) tel que le mono-(7-oxo-n-octyl)phtalate et en acide phtalique. Le MnOP et ses métabolites oxydés sont

ensuite conjugués à l'acide glucuronique. Le DnOP n'est retrouvé ni dans les urines ni dans les faeces. Le principal métabolite retrouvé dans les urines est le MCPP (CPSC, 2010).

- Toxicité

Seuls les effets sur la reproduction et le développement ont été analysés, l'objectif étant de proposer une VTR reprotoxique pour le DnOP. Parmi les études disponibles, une étude de bonne qualité exposant des rates gestantes au DnOP (Saillenfait *et al.*, 2011) a montré des anomalies du squelette ainsi que des effets au niveau du foie (augmentation des enzymes hépatiques et diminution de poids).

- Construction de la VTR

- Choix de l'effet critique

L'étude de Saillenfait *et al.* (2011) ne présente pas de biais méthodologique cependant les observations faites sont essentiellement d'ordre morphologique et l'étude s'arrête à la fin de la vie fœtale sans suivi postnatal. Elle permet d'identifier un LOAEL de 250 mg/kg/j pour le DnOP avec comme effet observé la présence d'une côte lombaire surnuméraire. Sachant que ce type de malformation peut être fréquent chez le rat, lié à différents facteurs déterministes et être réversible, ce type d'anomalie peut être considéré comme normal par rapport au processus développemental et n'avoir le plus souvent aucune incidence sur la santé. Ainsi, cet effet n'a pas été jugé approprié par les experts pour dériver une VTR pour cette substance.

De plus, contrairement à d'autres phtalates (en particulier de chaîne moyenne), le DnOP ne semble pas induire d'effet sur le système endocrinien. Cependant, il faut noter le peu d'études ayant investigué ce type d'effets sur le DnOP dans la littérature.

**En conclusion, aucune VTR reprotoxique n'est proposée pour le DnOP.**

Le CES recommande de réaliser des études toxicologiques sur le DnOP afin de pouvoir construire une VTR pour ce composé.

En raison de la présence massive et diffuse des phtalates, la construction d'une VTR reprotoxique pour d'autres phtalates devrait être élaborée, si besoin par lecture croisée.

#### 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » qui portent sur l'élaboration de valeurs toxicologiques de référence reprotoxique par voie orale pour les phtalates évalués.

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
<b>DIBP</b>			
Diminution spermatocytaire et les lésions dysplasiques mamelonnaires observées avec le DnBP (Lee <i>et al.</i> , 2004)	LOAEL = 2 mg/kg/j	1000	<b>VTR = 0,002 mg/kg/j</b>
		UF <sub>A</sub> : 10 UF <sub>H</sub> : 10 UF <sub>B/L</sub> : 10	<b>Niveau de confiance : moyen</b>
<b>DIOP</b>			
Diminution spermatocytaire et les lésions dysplasiques mamelonnaires observées avec le DnBP (Lee <i>et al.</i> , 2004)	LOAEL <sub>DnBP</sub> = 2 mg/kg/j	1000	<b>VTR = 0,004 mg/kg/j</b>
	LOAEL <sub>DIOP</sub> = 4 mg/kg/j (après prise en compte de la différence de toxicité entre le DIOP et le DnBP)	UF <sub>A</sub> : 10 UF <sub>H</sub> : 10 UF <sub>B/L</sub> : 10	<b>Niveau de confiance : moyen</b>
<b>DnOP</b>			
Aucune VTR reprotoxique n'est proposée			

Dr Roger Genet

#### MOTS-CLÉS

Valeur toxicologique de référence, VTR, reprotoxicité, perturbation endocrinienne, DIBP, DIOP, DnOP, phtalates, oral

Toxicological reference value, reprotoxicity, endocrine disruption, DIBP, DIOP, DnOP, phthalates, oral route

---

## Valeurs toxicologiques de référence (VTR)

**Elaboration d'une VTR par voie orale basée sur des effets reprotoxiques pour le Diisooctyl phtalate (DIOP) (CAS n°27554-26-3)**

---

**Mission permanente « Valeurs toxicologiques de référence »**

**Saisine n°2015-SA-0131  
Saisine liée « n°2009-SA-0331 »**

**RAPPORT**

**d'expertise collective**

**Comité d'experts spécialisé**

**« Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence »**

**Groupe de travail « perturbateurs endocriniens »**

**Mars 2017**

## Mots clés

---

Valeur toxicologique de référence, VTR, reprotoxicité, perturbation endocrinienne, DIOP, phtalates, oral  
Toxicological reference value, reprotoxicity, endocrine disruption, DIOP, phthalates, oral route



## Présentation des intervenants

**PRÉAMBULE :** Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

### GROUPE DE TRAVAIL

---

#### Président

M. Claude EMOND – Université de Montréal, Canada

#### Vice-président

M. Jean-Pierre CRAVEDI - Directeur de Recherche - INRA

#### Membres

M. Jean-Philippe ANTIGNAC - Ingénieur analyste - ONIRIS, LABERCA

Mme Martine APPLANAT-Directeur de Recherche – INSERM.

M. Brice APPENZELLER - Responsable de laboratoire de biomonitoring - Centre de Recherche Public en Santé, Luxembourg

M. Rémy BEAUDOUIN-Chargé de Recherche - INERIS.

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche – Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

Mme Marie-Chantal CANIVENC-LAVIER-Chargé de Recherche -INRA.

M. Nicolas CHEVALIER-Médecin endocrinologue-Praticien hospitalier- CHU de Nice.

Mme Cécile CHEVRIER –Chargé de Recherche -INSERM.

Mme Martine CLAUW - Toxicologue-vétérinaire - INPT/ENVT, Université de Toulouse

Mme Elisabeth ELEFANT - Médecin spécialisé en tératologie humaine - Centre de référence sur les Agents tératogènes - AP-HP hôpital Armand Trousseau, Paris

Mme Florence EUSTACHE - Médecin - CECOS, AP-HP, Hôpital Jean Verdier, Paris

M. René HABERT - Professeur des universités - Université Paris Diderot

Mme Brigitte LE MAGUERESSE-BATTISTONI - Directeur de Recherche – INSERM

Mme Sakina MHAOUTY- KODJA - Directeur de Recherche – CNRS.

M. Christophe MINIER - Ecotoxicologue - Université du Havre

M. Luc MULTIGNER - Médecin épidémiologiste – INSERM

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340.

M. Patrick THONNEAU - Médecin - INSERM

Mme Catherine VIGUIE – Vétérinaire – Directrice de Recherche INRA

---

#### COMITE D'EXPERTS SPÉCIALISE

---

CES « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » - 14 janvier 2016, 10 mars 2016, 12 mai 2016, 07 juillet 2016, 20 octobre 2016, 8 décembre 2016, 12 janvier 2017, 23 février 2017 et 30 mars 2017

#### Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

#### Vice-président

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue chez Nexter Group – Médecine du travail, toxicologie, reprotoxicité

#### Membres

M. Marc BARIL - Professeur associé à l'Université de Montréal – Chimiste toxicologue, VLEP

M. Sylvain BILLET – Enseignant chercheur / maître de conférence en toxicologie à l'Université du Littoral Côte d'Opale – Toxicologie respiratoire, nanomatériaux

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Pharmacien toxicologue, toxicologie générale - VTR

Mme Anne CHEVALIER – Epidémiologiste retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire

M. François CLINARD – Epidémiologiste à l'Institut de Veille Sanitaire – Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

Mme Fatiha EL-GHISSASSi – Scientifique, Section des Monographies de IARC (IMO) Centre International de Recherche sur le Cancer - Docteur es science en biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à l'Institut de Veille sanitaire – Docteur es science en biochimie, toxicologie, VLEP

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Guillaume GARCON – Professeur de toxicologie à l'Université de Lille 2 – Toxicologie générale, cancérologie, modèles expérimentaux, toxicologie respiratoire, pollution atmosphérique

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants - Anses – Laboratoire de Fougères- Toxicologie, génotoxicité, nanomatériaux

Mme Véronique MALARD – Ingénieur chercheur en toxicologie au CEA, Centre de Cadarache. Docteur es science – Toxicologie « in vitro », biologie cellulaire, nanotoxicologie, protéomique.

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail 19

M. Jean-Paul PAYAN – Chef du laboratoire Pénétration Cutanée, Cinétique et Métabolisme à l'INRS, Nancy – Pharmacien toxicologue, toxicocinétique

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à l'URAFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Lorraine - Pharmacien biologiste - Neurotoxicité, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Alain SIMONNARD – Pharmacien toxicologue, ERT, retraité de l'INRS

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève – Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

Mme Lydie SPARFEL – Professeur à l'Université de Rennes 1 / IRSET 'Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail' UMR INSERM 1085– Pharmacien Toxicologue, immunotoxicologie, toxicogénomique, cancérologie, biologie cellulaire et moléculaire

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS – Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

#### **RAPPORTEURS**

---

M. René HABERT - Professeur des universités - Université Paris Diderot

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue chez Nexter Group – Médecine du travail, toxicologie, reprotoxicité

#### **PARTICIPATION ANSES**

---

##### **Coordination scientifique**

Mme Aurélie MATHIEU-HUART – Chef de projet scientifique - Anses

M. François POUZAUD – Chef de projet scientifique - Anses

##### **Contribution scientifique**

Mme Sandrine CHARLES – Chef de projet scientifique - Anses

M. François POUZAUD – Chef de projet scientifique - Anses

##### **Secrétariat administratif**

Mme Séverine BOIX-PETRE – Anses



## SOMMAIRE

<b>1.1</b>	<b>Contexte</b> .....	<b>11</b>
<b>1.2</b>	<b>Objet de la saisine</b> .....	<b>11</b>
<b>1.3</b>	<b>Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation</b> .....	<b>12</b>
<b>1.4</b>	<b>Prévention des risques de conflit d'intérêt</b> .....	<b>12</b>
<b>2.1</b>	<b>Identification de la substance</b> .....	<b>13</b>
<b>2.2</b>	<b>Propriétés physico-chimiques</b> .....	<b>14</b>
<b>2.3</b>	<b>Usages et exposition</b> .....	<b>14</b>
<b>3.1</b>	<b>Toxicocinétique</b> .....	<b>15</b>
<b>3.2</b>	<b>Effets sur la reproduction et le développement</b> .....	<b>17</b>
3.2.1	Données chez l'Homme.....	17
3.2.2	Données chez l'animal.....	17
<b>3.3</b>	<b>Mécanismes d'action</b> .....	<b>19</b>
<b>3.4</b>	<b>Extrapolation de l'animal à l'Homme</b> .....	<b>20</b>
<b>5.1</b>	<b>Choix de l'effet critique</b> .....	<b>23</b>
<b>5.2</b>	<b>Analyse des VTR existantes et proposition de VTR</b> .....	<b>26</b>
<b>5.3</b>	<b>Niveau de confiance</b> .....	<b>28</b>

## Sigles et abréviations

Afsset	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation environnement travail
ATSDR	Agency for Toxic substances and disease Registry
BMD	Benchmark Dose
BMDL	Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose
CES	Comité d'Experts Spécialisés
CLH	Classification and Labelling Harmonized
CPSC	Consumer Product Safety Commission
DAG	Distance anogénitale
DnBP	Di-n-Butyl phtalate
DEHP	Diethylhexyl phtalate
DIOP	DiisoOctyl Phtalate
DIBP	Diisobutyl phtalate
DnOP	Di-n-octyl phtalate
ECHA	European CHemicals Agency (= Agence européenne des produits chimiques)
JPC	Jour Post Conception
GT	Groupe de Travail
InsI3	Insuline like 3
JPN	Jour Post Natal
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level (= Dose minimale entraînant un effet néfaste observé)
MCPP	Mono-(3-carboxypropyl) phtalate
MiNP	Mono-(3-methyl-5- dimethylhexyl) phthalate
MnOP	Mono-n- octyl phtalate
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level (= Dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
NTP	National Toxicology Program
UF	Facteur d'incertitude (= Uncertainty Factor)
UF <sub>A</sub>	Facteur d'incertitude inter-espèces
UF <sub>D</sub>	Facteur d'incertitude au manque de données



---

UF <sub>H</sub>	Facteur d'incertitude interindividuel
UF <sub>H-TK</sub>	Composante toxicocinétique du facteur d'incertitude interindividuel
UF <sub>H-TD</sub>	Composante toxicodynamique du facteur d'incertitude interindividuel
UF <sub>L</sub>	Facteur d'incertitude lié à l'utilisation d'un LOAEL ou d'une BMD
UF <sub>S</sub>	Facteur d'incertitude lié à la transposition subchronique à chronique
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Identification de la substance .....	13
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du DIOP .....	14
Tableau 3 : Liste des études clés évaluant la reprotoxicité du DIOP .....	19
Tableau 4 : Comparaison des données physicochimiques du DnBP et du DIOP en vue d'une lecture croisée pour la dérivation d'une VTR reprotoxique .....	24
Tableau 5 : Comparaison des données de toxicité sur le développement du DnBP et du DIOP en vue d'une lecture croisée pour la dérivation d'une VTR reprotoxique.....	25
Tableau 6 : Comparaison des données de toxicité sur le développement du DnBP et du DIOP après exposition du 12 <sup>ème</sup> au 21 <sup>ème</sup> jour de gestation.....	26
Tableau 7 : VTR reprotoxiques existantes pour le DnBP.....	27

## Liste des figures

<b>Figure 1 : Structure générale des phtalates</b> .....	13
Figure 2 : Principales voies métaboliques de phase I des phtalates chez les rongeurs et chez l'Homme (INSERM, 2011). <i>Les systèmes enzymatiques impliqués figurent en italiques.</i> .....	16
Figure 3 : Représentation des cibles cellulaires des phtalates incluant les modifications géniques et hormonales ainsi que les réponses au niveau des organes (Santé Canada, 2015).....	20

# 1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

## 1.1 Contexte

Une valeur toxicologique de référence, ou VTR, est un indice toxicologique qui permet de qualifier ou de quantifier un risque pour la santé humaine. Elle établit le lien entre une exposition à une substance toxique et l'occurrence d'un effet sanitaire indésirable. Les VTR sont spécifiques d'une durée d'exposition (aiguë, subchronique ou chronique) et d'une voie d'exposition (orale ou respiratoire). La construction des VTR diffère en fonction des connaissances ou des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action des substances. Actuellement, l'hypothèse par défaut est de considérer une relation monotone entre l'exposition, ou la dose, et l'effet, ou la réponse. En l'état actuel des connaissances et par défaut, on considère généralement que, pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprime qu'au-delà d'un seuil de dose (Afsset, 2010).

En pratique, la construction de la VTR à seuil comprend les quatre étapes suivantes :

- choix de l'effet critique ;
- choix d'une étude de bonne qualité scientifique permettant généralement d'établir une relation dose – réponse ;
- choix ou construction d'une dose critique à partir des doses expérimentales et/ou des données épidémiologiques ;
- application de facteurs d'incertitude à la dose critique pour tenir compte des incertitudes.

L'élaboration des VTR suit une approche très structurée et exigeante qui implique des évaluations collectives par des groupes de spécialistes.

## 1.2 Objet de la saisine

Suite aux rapports synthétisant les données sur les phtalates (Anses, 2015a, b et c), l'Anses s'est auto-saisie pour proposer des VTR reprotoxiques par voie orale pour trois phtalates, le DIBP (diisobutyl phthalate), le DIOP (diisooctyl Phtalate) et le DnOP (di-n-octyl phtalate), pour lesquels des preuves d'exposition et des données de toxicité ont été recensées.

L'objectif de cette expertise est ainsi d'élaborer une VTR basée sur des effets reprotoxiques pour ces trois phtalates. Le présent rapport décrit uniquement l'élaboration de la VTR pour le DIOP. Des rapports séparés sont disponibles pour le DIBP et le DnOP. A noter également que l'Anses, en 2016, a soumis à l'ECHA (European CHemicals Agency) un dossier de classification sur les propriétés reprotoxiques du DIOP.

### 1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé « Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence » (construction de la VTR) et au groupe de travail « perturbateurs endocriniens » rattaché à ce CES (réalisation du profil toxicologique et choix de l'effet critique), l'instruction de cette saisine.

Les travaux d'expertise du groupe de travail et des rapporteurs ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport produit par le groupe de travail et les rapporteurs tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) »

### 1.4 Prévention des risques de conflit d'intérêt

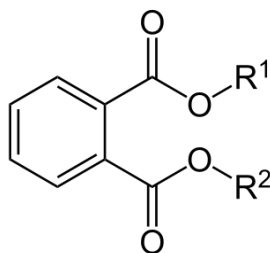
L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

## 2 Informations générales

### 2.1 Identification de la substance

Le phtalate de diisooctyle (DIOP) fait partie de la famille des phtalates qui sont des diesters de l'acide ortho-phtalique. La figure 1 présente la structure générale des phtalates.



*R1 et R2 sont les mêmes groupes aryles ou alkyles*

**Figure 1 : Structure générale des phtalates**

Le DIOP possède deux chaînes branchées latérales comprenant chacune 8 carbones au total. Le DIOP technique existe habituellement sous la forme de mélanges contenant en général 70-75% d'isomères en C4-C6 (dont le DEHP, diethylhexyl phtalate) et moins de 25% d'isomères avec des chaînes carbonées  $\geq 7$  carbones (dont le DnOP, di-n-octyl phtalate) (Saillenfait *et al.*, 2013).

**Tableau 1 : Identification de la substance**

Nom	Phtalate de diisooctyle (DIOP)
Numéro CAS	27554-26-3
Numéro EINECS	248-523-5
Synonymes	-
Formule	$C_{24}H_{38}O_4$ 

## 2.2 Propriétés physico-chimiques

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du DIOP

	Résultats	Références
Forme physique	Liquide	CPSC (2011)
Masse molaire (g.mol <sup>-1</sup> )	390,62	CPSC (2011)
Point d'ébullition (°C)	270	Lide <i>et al.</i> (2003)
Point de fusion (°C)	-46	Staples <i>et al.</i> (1997)
Pression de vapeur (Pa)	7,4.10 <sup>-4</sup> à 25°C	Howard <i>et al.</i> (1985)
Densité (g/cm <sup>3</sup> )	Densité relative : 0,983	CPSC (2011)
Point d'éclair (°C)	390 Coupelle fermée : 227	MSDS Alfa Aesar CPSC (2011)
Solubilité dans l'eau (mg.L <sup>-1</sup> )	0,09	Howard <i>et al.</i> (1985)
LogKow	8,0 ; 8,39	Staples <i>et al.</i> (1997)
	7,73	Cousins <i>et al.</i> (2000)

## 2.3 Usages et exposition

Le DIOP est principalement utilisé comme plastifiant pour les caoutchoucs synthétiques et les résines vinyliques, cellulosiques et acryliques dans de nombreux produits de consommation. Le DIOP peut également être utilisé dans les domaines de la construction et de l'automobile. Il a aussi été identifié dans certains jouets pour enfants et dans des produits laitiers (HSDB, 2009 ; NICNAS, 2008, CPSC, 2011, Stringer *et al.*, 2000 ; Li *et al.*, 2011 cités dans Saillenfait *et al.*, 2013).

En 2008, la production de DIOP a été estimée à environ 10 000 tonnes aux Etats-Unis et sa consommation était de 15 000 tonnes en Europe de l'Ouest. Le DIOP contribuait à 1,7 % du marché total en phtalates (CPSC 2011).

A ce jour, aucun dossier d'enregistrement n'est disponible sur le site de l'ECHA pour cette substance mais il est important de noter que le DIOP pourrait être utilisé en tant qu'alternative au DEHP (diethylhexyl phtalate).



## 3 Synthèse des données toxicologiques

Seuls les effets sur la reproduction et le développement sont décrits dans ce profil toxicologique, l'objectif étant de proposer une VTR reprotoxique pour le DIOP.

### 3.1 Toxicocinétique

Un schéma métabolique commun aux phtalates est décrit en figure 2 (INSERM, 2011).

Les voies métaboliques sont généralement communes à l'ensemble des diesters de l'acide phtalique ayant des chaînes alkyles saturées. La première étape est l'hydrolyse du dialkyl phtalate en monoester sous l'action des estérases présentes notamment dans le tube digestif (lipase pancréatique pour la première chaîne, estérase hépatique pour la deuxième).

Les monoesters subissent ensuite une oxydation sur la chaîne alkyle qui peut avoir lieu sur le carbone terminal (oxydation en  $\omega$ ) ou subterminal ( $\omega-1$ ), mais aussi en position  $\omega-2$ . Ces oxydations sont produites par l'action des monooxygénases cytochrome P450 dépendantes.

D'autres étapes d'oxydation peuvent avoir lieu et conduire à la formation d'un dérivé oxo ou d'un aldéhyde. Ce dernier, pris en charge par l'aldéhyde deshydrogénase, donne lieu à une fonction carboxylique. Le métabolite carboxylé peut ensuite subir une série de  $\beta$ -oxydations ou de décarboxylations ce qui a pour effet de réduire la longueur de la chaîne carboxylée.

Pour les phtalates ayant une chaîne alkyle ramifiée, le processus d'oxydation peut avoir lieu sur l'une ou l'autre des branches de la chaîne, ainsi que sur différents atomes de carbone, ce qui se traduit par un nombre important de métabolites différents.

Les phtalates mono esters ainsi que les métabolites hydroxylés ou oxydés peuvent être éliminés sous cette forme ou après conjugaison à l'acide glucuronique.

En fonction de la longueur de la chaîne carbonée, les métabolites sont préférentiellement éliminés dans l'urine (chaîne courte) ou les fèces (chaîne longue). Le lait constitue également une voie d'élimination des phtalates, principalement sous la forme monoester.



Des données spécifiques au DIOP ont été trouvées dans la littérature (CPSC, 2011). Une étude sur volontaires sains exposés à un mélange de phtalates dont le DIOP, des monoesters du DIOP étaient excrétés dans les urines sous 24 heures (Anderson *et al.*, 2001 cité dans CPSC, 2011). Après administration par gavage de DIOP radiomarké chez le rat, le chien et le cochon miniature, la radioactivité persistait dans le tractus gastro-intestinal pendant plusieurs jours et était excrétée principalement dans les urines chez les cochons et dans les fèces chez les chiens. Un métabolisme important a été noté en particulier chez le rat, avec quasiment 100 % de la radioactivité retrouvée sous forme de métabolites. Aucune accumulation significative n'a été retrouvée dans les tissus dans les études expérimentales (Ikuda *et al.*, 1978 cité dans CPSC, 2011). Les métabolites identifiés pour le DIOP chez des rats recevant du DIOP par gavage étaient le mono-(3-carboxypropyl) phtalate (MCP), le mono-n-octyl phtalate (MnOP) et le mono-(3-méthyl-5-diméthylhexyl) phtalate (MiNP). Cependant, parmi ces métabolites, il est suggéré que le MCP et le MnOP pourraient provenir d'une contamination avec du DnOP (Calafat *et al.*, 2006 cité dans CPSC, 2011).

## 3.2 Effets sur la reproduction et le développement

### 3.2.1 Données chez l'Homme

Aucune donnée disponible n'a été identifiée chez l'Homme pour le DIOP.

Cependant, des données sur d'autres phtalates sont disponibles et montrent que, chez l'Homme, certains phtalates ou leurs métabolites sont retrouvés dans les urines, le plasma sanguin et le liquide séminal. Certaines études épidémiologiques ont montré une relation possible entre certains métabolites de phtalates et des malformations congénitales. Cependant, d'une manière générale, les preuves sont limitées pour conclure à l'existence d'un rôle des phtalates sur la survenue des anomalies de l'appareil génital (hypospadias, cryptorchidie), ainsi que sur le risque de puberté précoce (en particulier chez la femme).

Plusieurs études chez l'Homme retrouvent une association entre les concentrations de phtalates et une altération des paramètres spermatiques (concentration et la morphologie des spermatozoïdes) ainsi qu'une augmentation de la fragmentation de l'ADN du gamète mâle. Cependant, d'autres études ne retrouvent pas d'effets des phtalates sur les paramètres spermatiques.

**En conclusion, les effets des phtalates sur le système reproducteur masculin ne peuvent être considérés comme avérés sur la base des données épidémiologiques analysées (Anses, 2015c).**

### 3.2.2 Données chez l'animal

Les effets du DIOP sur le développement ont été évalués par Saillenfait *et al.* (2013) à l'aide de trois protocoles différents :

1/ Des rates gestantes (Sprague Dawley) ont été exposées à 0, 100, 500, 1000 mg/kg/j de DIOP administré par gavage (véhicule : huile d'olive) du 6<sup>ème</sup> au 20<sup>ème</sup> jour de gestation avec un examen du contenu utérin et des anomalies internes et externes des fœtus vivants au 21<sup>ème</sup> jour de gestation. Chez les mères, aucun

effet clinique ni diminution significative du poids corporel net n'a été observé. Les pertes post implantatoires et points de résorption ont été augmentés à la dose maximale. Une diminution du poids des fœtus a été notée à 500 et 1000 mg/kg/j, cet effet était statistiquement significatif uniquement à la plus forte dose testée lorsque la taille de la portée a été utilisée comme covariable. La présence de testicules non descendus a été observée à 1000 mg/kg/j ainsi que des variations squelettiques et un retard d'ossification dès la dose de 500 mg/kg/j.

2/ Des rates gestantes (Sprague Dawley) ont été exposées à 0, 10, 100, 500, 1000 mg/kg/j de DIOP administré par gavage (véhicule : huile d'olive) du 12<sup>ème</sup> au 19<sup>ème</sup> jour de gestation avec une mesure de la production *ex vivo* de testostérone fœtale au 19<sup>ème</sup> jour de gestation. Une diminution statistiquement significative de la production de la testostérone a pu être observée dès 100 mg/kg/j. Sur la base de cette expérience, un NOAEL de 10 mg/kg/j a été dérivé par les auteurs.

3/ Des rates gestantes (Sprague Dawley) ont été exposées à 0, 100, 500, 1000 mg/kg/j de DIOP administré par gavage (véhicule : huile d'olive) du 12<sup>ème</sup> au 21<sup>ème</sup> jour de gestation. Le seul effet retrouvé chez les mères consistait en une diminution significative du poids corporel à la fin du traitement à la plus forte dose testée. Un examen du nombre et du poids des petits a été réalisé aux jours post-natal (JPN): 1, 7, 14 et 21 ainsi qu'un examen des anomalies internes en période postpubertaire (JPN 68-71) et à l'âge adulte (JPN 82-84). La viabilité des petits pendant la lactation était significativement diminuée à 1000 mg/kg/j, mais était comparable au groupe contrôle après le sevrage. Lors des examens en période post-pubertaire et à l'âge adulte, des anomalies du système reproductif mâle, comme des hypospadias, des testicules non descendus, une diminution des poids bruts et relatifs des testicules et des épидидymes ainsi que des anomalies histologiques avec une hypospermatogénèse ont pu être observées pour le groupe traité avec 1000 mg/kg/j de DIOP. De plus, 69 % des mâles présentaient une persistance des aréoles mammaires à cette dose. Certains de ces effets (vésicules séminales et prostate sous-développées, diminution des poids bruts et relatifs des testicules et hypospermatogénèse) apparaissaient à une faible incidence dès la dose de 500 g/kg/j. Sur la base de cette expérience, un NOAEL de 100 mg/kg/j a été dérivé par les auteurs.

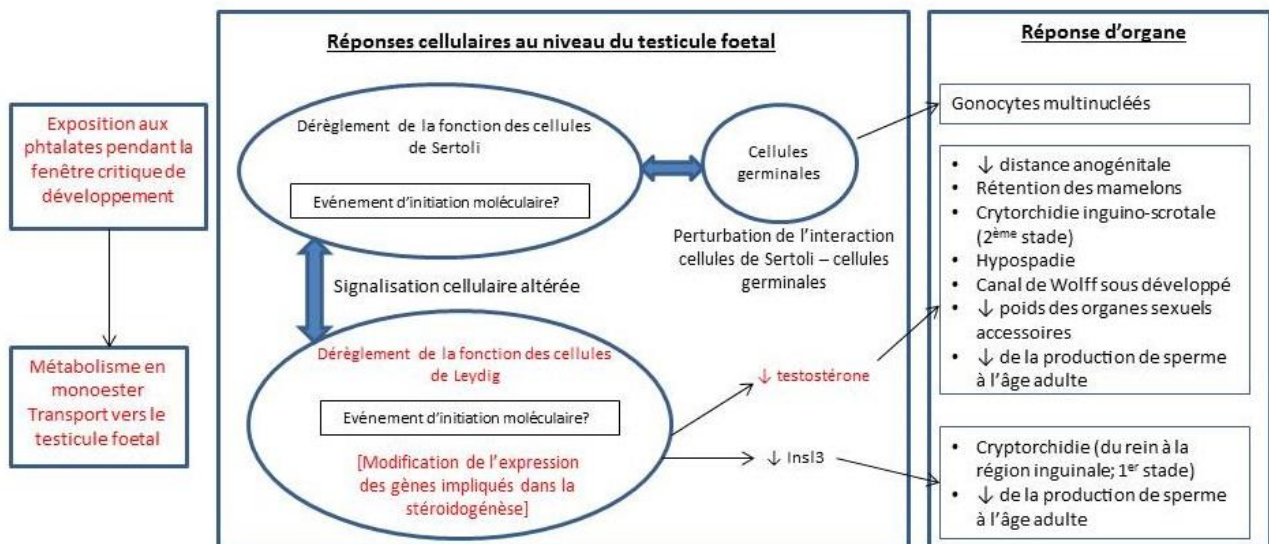
D'autres informations sont résumées dans le rapport du CPSC (2011). Ainsi, une étude sur plusieurs générations n'a pas rapporté d'effet sur les fonctions de reproduction mais il n'est pas clair si une évaluation de la fertilité et du développement avait réellement été réalisée dans cette étude (Lefaux *et al.*, 1972 cité dans le rapport du CPSC, 2011). Une forte incidence d'anomalies des tissus mous, sans données quantitatives, a été rapportée dans une étude dans laquelle le DIOP était administré par voie intrapéritonéale chez des rates gestantes à des doses allant jusqu'à 9860 mg/kg (Grasso *et al.*, 1981 cité dans CPSC, 2011).

Tableau 3 : Liste des études clés évaluant la reprotoxicité du DIOP

Protocole	Effets	LOAEL / NOAEL (mg/kg/j)	Référence
Rates Sprague-Dawley gestantes 0, 100, 500, 1000 mg/kg/j par gavage du 6 <sup>ème</sup> au 20 <sup>ème</sup> jour de la gestation	<u>Effets maternels</u> : Aucun effet clinique ni diminution significative du poids corporel net  <u>Effets développementaux</u> : Dès 500 mg/kg/j : ↓ du poids fœtal, variations squelettiques et retard d'ossification A 1000 mg/kg/j : ↑ des pertes post implantatoires et points de résorption, testicules non descendus	500 / 100	Saillenfait <i>et al.</i> (2013)
Rates Sprague-Dawley gestantes 0, 10, 100, 500, 1000 mg/kg/j par gavage du 12 <sup>ème</sup> au 19 <sup>ème</sup> jour de gestation	Dès 100 mg/kg/j : ↓ statistiquement significative de la production de la testostérone foetale	100 / 10	Saillenfait <i>et al.</i> (2013)
Rates Sprague-Dawley gestantes 0, 100, 500, 1000 mg/kg/j par gavage du 12 <sup>ème</sup> au 21 <sup>ème</sup> jour de gestation	<u>Effets maternels</u> : A 1000 mg/kg/j : ↓ significative du poids corporel à la fin du traitement  <u>Effets développementaux</u> : A 500 mg/kg/j : vésicules séminales et prostate sous-développées, diminution des poids bruts et relatifs des testicules et hypospermatogénèse (faible incidence)  A 1000 mg/kg/j : - ↓ de la viabilité des petits pendant la lactation mais comparable au groupe contrôle après le sevrage. - Hypospadias, testicules non descendus, diminution des poids bruts et relatifs des testicules et des épидидymes, anomalies histologiques avec une hypospermatogénèse, persistance des aréoles mammaires en période post-pubertaire et à l'âge adulte	500 / 100	Saillenfait <i>et al.</i> (2013)

### 3.3 Mécanismes d'action

Le mécanisme d'action proposé pour les effets reprotoxiques induits par le DIOP implique une perturbation du système endocrinien, survenant pendant une période spécifique du développement. Ainsi, les effets reprotoxiques sont liés à des dérèglements au niveau des cellules de Sertoli avec effets directs sur les cellules germinales ou à des dérèglements au niveau des cellules de Leydig avec diminution de la production de testostérone et d'Insl3 (insuline like 3).



**Figure 3 : Représentation des cibles cellulaires des phtalates incluant les modifications géniques et hormonales ainsi que les réponses au niveau des organes (Santé Canada, 2015)**

La plupart des effets listés dans la figure 3 sont retrouvés avec le DIOP. En effet, d'après les expérimentations réalisées par Saillenfait *et al.* (2013), le DIOP induit une altération du système reproducteur (avec en particulier des hypospadias et une hypospermatogénèse) et une rétention des mamelons chez les descendants mâles. Le principal mécanisme d'action pouvant expliquer ces effets consiste en une diminution de la production de testostérone. Cet effet est confirmé dans la deuxième expérimentation réalisée par Saillenfait *et al.* (2013) montrant une diminution de la production *ex vivo* de testostérone foétale après administration de DIOP *in utero*.

La présence de testicules non descendus avec le DIOP rapportée dans l'étude de Saillenfait *et al.* (2013) pourrait être, quant à elle, en partie dépendante de la production par les cellules de Leydig foétales d'Insl3. Cependant, des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer l'implication de l'Insl3 dans la toxicité du DIOP.

### 3.4 Extrapolation de l'animal à l'Homme

Le DIOP possède un effet anti-androgénique chez le rat, caractérisé par une altération de la production de la testostérone par le testicule foetal et des effets sur les organes reproducteurs chez les descendants mâles. Cependant, un nombre croissant de données récentes suggèrent que l'activité androgénique du testicule foetal n'est pas affectée par les phtalates chez l'Homme. Les études épidémiologiques étudiant une corrélation entre l'exposition de la femme enceinte ou du nouveaux-nés aux phtalates et une réduction de l'activité androgénique du testicule foetal ou néonatal ne sont pas de qualité suffisante pour conclure à une association entre l'exposition et l'effet. De plus, des études *in vitro* et des modèles de xenogreffe n'ont pas mis en évidence d'effet anti-androgénique de certains phtalates chez l'Homme alors que cet effet était

retrouvé chez le rat. Enfin, les phtalates sont probablement sans effet sur l'activité stéroïdogénique du testicule fœtal chez la souris pendant le début du développement testiculaire ainsi que chez le ouistiti (Gaido et al., 2007 ; Lehraiki et al., 2009 ; Mc Kinnell et al., 2009 cités dans Anses, 2015c). **Cependant, même si l'Homme semble être moins sensible que le rat aux effets anti-androgéniques des phtalates, des études supplémentaires sont nécessaires pour conclure à une absence totale de sensibilité.**

La **toxicité des phtalates sur le système reproducteur mâle** n'est pas uniquement dépendante d'une diminution de la production de la testostérone. Un effet direct sur les cellules germinales et une diminution de la production d'InsI3 sont également rapportés (figure 3). **A ce jour, ces mécanismes d'action sont considérés extrapolables à l'Homme.**

## **4 Recueil des valeurs toxicologiques de référence**

Aucune VTR reprotoxique n'a été trouvée dans la littérature pour le DIOP.



## 5 Proposition de VTR pour les effets reprotoxiques

### 5.1 Choix de l'effet critique

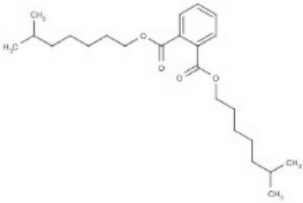
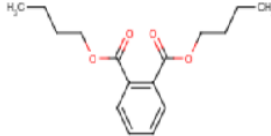
Deux options ont été analysées pour dériver une VTR pour les effets reprotoxiques pour le DIOP :

- Choisir l'effet critique à partir des données spécifiques au DIOP ;
- Faire une lecture croisée avec d'autres phtalates ayant des effets similaires.

Les données montrent que le DIOP induit des effets sur le développement, incluant principalement une mortalité fœtale et des effets sur le système reproducteur des descendants mâles. L'étude la plus pertinente pour la dérivation d'une VTR reprotoxique est celle réalisée par *Saillendait et al.* (20013). Dans cette étude, la plus faible dose critique est le NOAEL de 10 mg/kg/j (issue de la deuxième expérimentation), basée sur une diminution de la production de testostérone fœtale à la dose de 100 mg/kg/j. Cependant, du fait de la large variabilité biologique de ce paramètre chez l'Homme, il n'a pas été possible de définir un seuil de diminution pouvant être considéré comme néfaste. De plus, des doutes persistent quant à la pertinence de l'extrapolation de cet effet chez l'Homme (cf. § 3.4). Par conséquent, considérant les incertitudes sur l'adversité de cet effet et sur l'extrapolation à l'Homme, cet effet n'a pas été jugé adéquat pour dériver une VTR pour cette substance. Un NOAEL de 100 mg/kg/j a été identifié sur la base des effets développementaux incluant une diminution du poids corporel, des variations squelettiques et des altérations du système reproducteur des descendants mâles à partir de la première et de la troisième expérimentation. Cependant, la dérivation d'une VTR sur la base des données spécifiques au DIOP serait associée à beaucoup d'incertitudes du fait du jeu d'études très limité en termes de doses testées, de durée d'exposition et d'effets analysés. En particulier, certains effets caractéristiques d'une perturbation endocrinienne pouvant apparaître à des doses plus faibles n'ont pas pu être évalués.

Les effets rapportés étant cohérents avec ceux retrouvés avec d'autres phtalates de chaîne moyenne, une lecture croisée entre le DIOP et ces phtalates a été considérée. Parmi les phtalates de chaîne moyenne, le DnBP (dibutyl-n-phtalate) présente actuellement la VTR la plus basse. Ainsi une comparaison des données physicochimiques et de toxicité sur le développement a été réalisée entre le DIOP et le DnBP et est résumée dans les tableaux ci-dessous. Concernant les données de toxicité sur le développement, les principaux effets critiques associés avec leurs LOAEL /NOAEL les plus faibles ont été reportés.

**Tableau 4 : Comparaison des données physicochimiques du DnBP et du DIOP en vue d'une lecture croisée pour la dérivation d'une VTR reprotoxique**

	DIOP	DnBP
Structure chimique		
Nombre de carbone sur la chaîne alkyle	7 C (8 au total)	4 C
Etat physique	Liquide	Liquide <i>EU RAR (2004) cité dans ECHA (2016)</i>
Poids moléculaire (g.mol <sup>-1</sup> )	390,56	278,35 <i>EU RAR (2004) cité dans ECHA (2016)</i>
Point de fusion (°C)	-46	-69 <i>EU RAR (2004) cité dans ECHA (2016)</i>
Point d'ébullition (°C)	270	340 <i>EU RAR (2004) cité dans ECHA (2016)</i>
Densité (g/cm <sup>3</sup> )	0,983	1,045 à 20°C <i>EU RAR (2004) cité dans ECHA (2016)</i>
Pression de vapeur (Pa)	7,4.10 <sup>-4</sup> à 25°C	0,0097 à 25°C <i>EU RAR (2004) cité dans ECHA (2016)</i>
Solubilité dans l'eau (mg/L)	0,09	10 à 20°C <i>EU RAR (2004) cité dans ECHA (2016)</i>
Coefficient de partage	7,73 – 8,39	4,57 <i>EU RAR (2004) cité dans ECHA (2016)</i>

**Tableau 5 : Comparaison des données de toxicité sur le développement du DnBP et du DIOP en vue d'une lecture croisée pour la dérivation d'une VTR reprotoxique**

	DIOP	DnBP
<b>Effets sur le tractus reproducteur mâle</b> (LOAEL / NOAEL en mg/kg/j)	Vésicules séminales et prostate sous-développées, ↓ des poids bruts et relatifs des testicules et hypospermatogénèse (500 / 100)  <i>Etude de Saillenfait et al. (2013) : Rats exposés par gavage de JPC (jour post-conception) 12-21</i>	↓ du nombre de spermatoocytes chez la descendance adulte (2 / -)  <i>Etude de Lee et al. (2004) : Rats exposés dans la nourriture de JPC15 à JPN21 (citée dans le dossier CLH du DiHP (2016) et ECHA (2016))</i>
<b>Effets sur la glande mammaire</b> (LOAEL / NOAEL en mg/kg/j)	Rétention des mammelons chez les mâles (1000 / 500)  <i>Etude de Saillenfait et al. (2013) : Rats exposés par gavage de JPC12-21</i>	Rétention des mammelons chez les mâles (100 / 50)  <i>Etude de Mylchreest et al. (1999) : Rats exposés par gavage de JPC12-21 (citée dans CLH DiHP (2016) et ECHA (2016))</i>
	Aucune étude n'a investigué les effets du DIOP sur le développement de la glande mammaire chez les femelles.	Hypoplasies mamelonaires chez les femelles (2 / -)  <i>Etude de Lee et al. (2004) : Rats exposés dans la nourriture de JPC15 à JPN21 (citée dans le dossier CLH du DiHP (2016) et ECHA (2016))</i>
<b>Mortalité fœtale</b> (LOAEL / NOAEL en mg/kg/j)	Résorption et pertes post-implantatoires (1000 / 500)  <i>Etude de Saillenfait et al. (2013) : Rats exposés par gavage de JPC6-20</i>	↓ du nombre de petits vivants (52-80 / -)  <i>Etude du NTP (1995) : Rats exposés dans la nourriture dans un protocole d'élevage en continu (citée dans le dossier CLH du DiHP (2016) et ECHA (2016))</i>
<b>Diminution de la distance anogénitale (DAG)</b> (LOAEL / NOAEL en mg/kg/j)	Non évalué	250 / 100  <i>Etude de Mylchreest et al. (1999) : Rats exposés par gavage de JPC12-21 (citée dans le dossier CLH du DiHP (2016) et ECHA (2016))</i>
<b>Diminution de la production de la testostérone (ex vivo)</b> (LOAEL / NOAEL en mg/kg/j ou ED <sub>50</sub> * en mg/kg/j)	100 / - <i>Etude de Saillenfait et al. (2013)</i>	300 / 100 <i>Howdeshell et al. (2008) cité dans ECHA, 2016</i>
	ED <sub>50</sub> : 145 (rats Sprague-Dawley)  <i>Etude de Saillenfait et al. (2013)</i>	ED <sub>50</sub> : 158 (rats Harlan SD) ED <sub>50</sub> : 337 (rats CR SD) <i>Furr et al. (2014) cité dans ECHA, 2016</i>

\* ED<sub>50</sub> : dose résultant en une diminution de 50% de la production de testostérone

Sur la base de ces résultats, il est observé une toxicité similaire sur le développement entre le DIOP et le DnBP, même si le DIOP semble produire ces effets à des doses plus élevées que le DnBP. Afin de conclure sur leur toxicité respective, une comparaison des études ayant un protocole similaire a été réalisée et est résumée dans le tableau suivant.

**Tableau 6 : Comparaison des données de toxicité sur le développement du DnBP et du DIOP après exposition du 12<sup>ème</sup> au 21<sup>ème</sup> jour de gestation**

	DIOP		DnBP	
Protocole				
Protocole	Rates gestantes exposées par gavage de JPC12-21			
Doses (mg/kg/j)	500	1000	500	500
Référence de l'étude	Saillenfait <i>et al.</i> 2013		Saillenfait <i>et al.</i> 2008	Mylchreest <i>et al.</i> 2000
Résultats				
Rétention des mamelons	0%	69%	74%	90%
Hypospadias	0%	36%	33%	9%
Prépuce fendu	0%	26%	8%	3%
Testicules non descendus	0%	74%	64%	Pas d'information
Histologie des testicules	Hypospermatogénèse : 6%	Hypospermatogénèse : 88%	Non évalué	Dégénérescence de l'épithélium séminifère : 43%

Sur la base de ces résultats, il est conclu que le DIOP induit des effets similaires au DnBP à des doses deux fois plus élevées.

En conclusion, le jeu d'études actuellement disponible avec le DIOP est très limité. Au vu des connaissances sur la toxicité des phtalates et de la comparaison des effets sur le développement rapportés avec le DnBP et le DIOP, les experts considèrent que le DIOP pourrait induire des effets comparables aux DnBP dans les mêmes conditions mais à des doses deux fois plus élevées. Par conséquent, il a été décidé d'utiliser l'effet critique (diminution spermatocytaire dans la descendance mâle et des hypoplasies mamelonaires) observé avec le DnBP pour la VTR du DIOP en ajustant la dose critique d'un facteur 2 pour prendre en compte leur toxicité respective. Cette approche a été validée par le CES pour le DIOP dans le cadre de cette saisine mais la pertinence de cette approche devra également être analysée pour l'élaboration de VTR reprotoxique d'autres phtalates.

## 5.2 Analyse des VTR existantes et proposition de VTR

Aucune VTR reprotoxique n'a été trouvée dans la littérature pour le DIOP. Considérant le manque de données toxicologiques sur cette substance, il n'a pas été jugé pertinent de construire une VTR pour cette substance sur la base de la seule étude de Saillenfait *et al.* (2013). Au vu des connaissances sur la toxicité des phtalates et de la comparaison des effets sur le développement rapportés avec le DnBP et le DIOP, les experts du CES proposent d'utiliser une VTR du DnBP pour le DIOP en l'ajustant pour prendre en compte leur toxicité respective.

Les VTR disponibles pour le DnBP dans la littérature sont listées dans le tableau 7.

Tableau 7 : VTR reprotoxiques existantes pour le DnBP

Organisme (année)	Effet critique Etude source	Dose critique	UF	VTR
EFSA (2005)	Diminution spermatocytaire dans la descendance mâle et hypoplasies mamelonnaires dans la descendance femelle  Lee <i>et al.</i> , 2004	LOAEL = 2 mg/kg/j	200 UF <sub>A</sub> = 10 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>L</sub> = 2	0,01 mg/kg/j
Afsset (2009)			1000 UF <sub>A</sub> = 10 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>L</sub> = 10	0,002 mg/kg/j
ECHA (2016)			300 UF <sub>A</sub> = 10 UF <sub>H</sub> = 10 UF <sub>L</sub> = 3	0,0067 mg/kg/j
ATSDR (2001)	Effets développementaux  Mylchreest <i>et al.</i> , 2000	NOAEL = 50 mg/kg/j	100	0,5 mg/kg/j
CPSC (2010)	Diminution de la fertilité mâle après exposition <i>in utero</i>  Mahood <i>et al.</i> , 2007	NOAEL = 20 mg/kg/j	100	0,2 mg/kg/j

**Etant la plus protectrice, la VTR du DnBP construite par l'Afsset (2009) est retenue comme base pour dériver la VTR pour le DIOP.**

L'étude clé retenue est celle de Lee *et al.* (2004). Dans cette étude, des rates Sprague-Dawley (8 animaux par dose) ont été exposées *via* la nourriture du quinzième jour de gestation jusqu'au 21<sup>ème</sup> jour après la parturition, soit la fin de la lactation. L'alimentation était complétée en DnBP à des concentrations égales à 0 – 20 – 200 – 2000 et 10000 ppm, correspondant à des doses de 0 – 2 – 24 – 234 et 1137 mg/kg/j. Une réduction des spermatozoïdes testiculaires était constatée au 21<sup>ème</sup> jour après la naissance dès la concentration de 20 ppm (2 mg/kg/j) chez 50 % des mâles, de même que des changements au niveau des glandes mammaires chez les nouveau-nés de sexe féminin (hypoplasie des bourgeons alvéolaires). Ces effets ont été choisis comme effets critiques pour la dérivation de la VTR du DnBP. Cette étude avait été retenue considérant sa qualité, l'observation d'effets signant une perturbation endocrinienne en l'absence d'une toxicité maternelle, l'utilisation d'une période de sensibilité critique, le suivi post-traitement comprenant une comparaison de l'évolution des signes de toxicité et l'identification du LOAEL le plus faible.

**Sur la base de la comparaison des données de toxicité sur le développement entre le DnBP et le DIOP, il est conclu que le DIOP induit des effets similaires au DnBP à des doses deux fois plus élevées. Par conséquent, le LOAEL de 2 mg/kg/j du DnBP a été ajusté d'un facteur 2 pour prendre en compte la différence de toxicité entre le DnBP et le DIOP. Ainsi, un LOAEL de 4 mg/kg/j a été choisi pour la dérivation de la VTR du DIOP.**

Les facteurs d'incertitude suivants avaient été retenus par l'Afsset pour la dérivation de la VTR du DnBP (2009):

- Variabilité inter-espèces (UF<sub>A</sub>) : 10
- Variabilité interindividuelle (UF<sub>H</sub>) : 10
- Utilisation d'une BMDL, d'un LOAEL/C ou d'un NOAEL/C (UF<sub>B/L</sub>) : 10

Le choix de la valeur de ce dernier facteur avait été justifié par la grande variabilité au sein de l'étude comme en témoignait la différence observée entre les valeurs de BMD et de BMDL calculées dans le rapport de l'Afsset (2009) et l'absence de NOAEL. En outre, la première dose testée entraînait déjà un effet chez 50% des animaux pour la diminution spermatocytaire et chez 100% des animaux pour la dysplasie mamelonnaire.

**En conclusion, la VTR du DnBP élaborée par l'Afsset (2009) est de 0,002 mg/kg/j. Elle est considérée applicable au DIOP avec l'ajout d'un facteur de 2 pour la prise en compte des différences de toxicité entre ces deux substances.**

### 5.3 Niveau de confiance

Le niveau de confiance global a été attribué à la VTR reprotoxique du DIOP en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité des données : **moyen**

Le jeu d'études actuellement disponible avec le DIOP est très limité en termes de doses testées, de durée d'exposition et d'effets analysés. Ainsi, une lecture croisée avec le DnBP a été considérée adéquate pour dériver une VTR reprotoxique pour le DIOP. De nombreuses études réalisées avec des protocoles différents sont disponibles avec le DnBP. Ces études vont d'études de toxicité répétée, à des études sur plusieurs générations en passant par des études étudiant la toxicité pré et péri-natale. Cependant, la VTR pour le DIOP étant basée sur une lecture croisée avec le DnBP, un niveau de confiance moyen pour la nature et la qualité des données a été considéré adéquat.

- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : **fort**

Au vu des connaissances sur les phtalates, les effets critiques retenus sont jugés pertinents et semblent être particulièrement sensibles. Les effets sont cohérents avec les mécanismes d'action de reprotoxicité imputables aux phtalates. Enfin, ces effets sont jugés transposables à l'Homme.

- Niveau de confiance dans choix de l'étude clé : **moyen**

Un niveau de confiance moyen est attribué à l'étude de Lee *et al.* (2004) considérant l'absence de NOAEL et une durée d'exposition restreinte du 15<sup>ème</sup> jour de gestation à JPN 21.

- Niveau de confiance dans le choix de la dose critique : **moyen**

Un niveau de confiance moyen est attribué au choix de la dose critique considérant l'utilisation d'un LOAEL.

**Le niveau de confiance global pour cette VTR est donc moyen.**

## 6 Conclusions du CES

Une VTR reprotoxique est proposée pour le DIOP sur la base d'une lecture croisée avec le DnBP (Tableau 8). Un niveau de confiance moyen a été attribué à cette VTR.

Le CES rappelle que, concernant les effets sur le développement, il est généralement admis qu'une exposition unique peut suffire pour induire la survenue de l'effet si l'exposition survient lors d'une phase critique du développement embryo-fœtal. Ce type de VTR est applicable pour des durées d'exposition courtes (quelques heures à quelques jours). Par conséquent, la dose d'exposition est directement celle à retenir sans ajustement concernant la durée de l'exposition

**Tableau 8 : VTR reprotoxique pour le DIOP**

Effet critique (étude clé)	Concentration critique	UF	VTR
Diminution spermatocytaire et les lésions dysplasiques mamelonaires observées avec le DnBP (Lee <i>et al.</i> , 2004)	LOAEL <sub>DnBP</sub> = 2 mg/kg/j	1000	<b>VTR = 0,004 mg/kg/j</b>
	LOAEL <sub>DIOP</sub> = 4 mg/kg/j (après prise en compte de la différence de toxicité entre le DIOP et le DnBP)	UF <sub>A</sub> : 10 UF <sub>H</sub> : 10 UF <sub>B/L</sub> : 10	<b>Niveau de confiance : moyen</b>

En raison de la présence massive et dispersée des phtalates, une construction de VTR, si besoin par lecture croisée, devrait être élargie à d'autres phtalates.

**Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : le 30/03/2017.**

**Signature :**

Maisons-Alfort, le \_\_\_\_\_,

Au nom des experts du CES

« Caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence »,

**M Guerbet**

**Président du CES**



## 7 Bibliographie

Date de fin de la bibliographie : 18/01/2017

- Afsset. Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Elaboration de VTR fondées sur les effets reprotoxiques. Saisine Afsset n°2003/AS03. Avril 2010.
- Anses. Connaissances relatives à la réglementation, à l'identification, aux propriétés chimiques, à la production et aux usages eds composés de la famille des phtalates (Tome 1). Mars 2015a.
- Anses. Connaissances relatives aux données de contamination et aux expositions par des composés de la famille des phtalates (Tome 2). Mars 2015b.
- Anses. Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des phtalates (Tome 3). Mars 2015c.
- ATSDR (Agency for Toxic substances and disease Registry). Toxicological profile for Di-n-butyl phthalate. September 2001.
- CLH report for Diisohexyl phthalate (DiHP) – 71880-09-4. July 5, 2016.
- Cousins I, Mackay D. Correlating the physical-chemical properties of phthalate esters using the “three solubility approach. Chemosphere. 2000; 41: 1389-1399
- CPSC. Final Toxicity Review for Diisooctyl phthalate (DIOP). 2 May 2011.
- CPSC. Toxicity review for Di-n-butyl phthalate (Dibutyl phthalate or DBP). 7 April 2010.
- ECHA. Annex XV restriction report. Proposal for a restriction. Substance names: four phthalates (DEHP, BBp, DBP, DIBP). 1 April 2016.
- EFSA. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to di-butylphthalate (DBP) for use in food contact materials. 2005.
- Furr JR, Lambright CS, Wilson VS, Foster PM,.. A short-term in vivo screen using fetal testosterone production, a key event in the phthalate adverse outcome pathway, to predict disruption of sexual differentiation. Toxicol Sci. 2014 Aug 1;140(2):403-24.
- Howard P, Banerjee S, Robillard KH. Measurement of water solubilities, octanol/water partition coefficients and vapor pressures of commercial phtallates ester. Environ. Toxicol. Chem. 1985; 4: 653-661
- INSERM. Reproduction et environnement. 2011
- Lee K-Y, Shibutani M, Takagi H, Kato N, Takigami S, Uneyama C, Hirose M. Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring after maternal exposure during the period from late gestation through lactation. Toxicology. 2004 ; 203 : 221–238
- Lide DR. Handbook of chemistry and physics. 84th edition. CRC press. 2003-2004.
- MSDS Alfa Aesar. Révision 31/12/2012. <https://www.alfa.com/fr/content/msds/french/H60185.pdf>
- Saillenfait AM, Sabaté JP, Robert A, Cossec B, Roudot AC, Denis F, Burgart M. Adverse effects of diisooctyl phthalate on the male rat reproductive development following prenatal exposure. Reprod Toxicol. 2013 Dec;42:192-202.
- Staples CA, Peterson DR, Parkerton TF, Adams WJ. The environmental fate of phthalate ester: A literature review. Chemosphere. 1997 ; 35(4) : 667-749.

**Notes**

---





Agence nationale de sécurité sanitaire  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
14 rue Pierre et Marie Curie  
94701 Maisons-Alfort Cedex  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr) / [@Anses\\_fr](https://twitter.com/Anses_fr)