

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 phtalate de di-n-octyle (DnOP)

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Juillet 2017

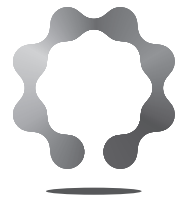
Édition scientifique





**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 phtalate de di-n-octyle (DnOP)

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>
			<b>Niveau de confiance :</b> Recueil de données : fort Etude : moyen (incertitude +) Dose critique : moyen (absence de NOAEL) VTR : moyen
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	
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 MCP (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 phtalate de di-n-octyle (DnOP) (CAS n°117-84-0)**

---

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

**Saisine n°2015-SA-0132  
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, DnOP, phtalates, oral  
Toxicological reference value, reprotoxicity, endocrine disruption, DnOP, 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, 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>9</b>
<b>1.2</b>	<b>Objet de la saisine.....</b>	<b>9</b>
<b>1.3</b>	<b>Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....</b>	<b>10</b>
<b>1.4</b>	<b>Prévention des risques de conflit d'intérêt .....</b>	<b>10</b>
<b>2.1</b>	<b>Identification de la substance .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2</b>	<b>Propriétés physico-chimiques .....</b>	<b>12</b>
<b>2.3</b>	<b>Usages et exposition .....</b>	<b>12</b>
<b>3.1</b>	<b>Toxicocinétique.....</b>	<b>13</b>
<b>3.2</b>	<b>Effets sur la reproduction et le développement.....</b>	<b>15</b>
3.2.1	Données chez l'Homme.....	15
3.2.2	Données chez l'animal.....	15
<b>3.3</b>	<b>Mécanismes d'action .....</b>	<b>17</b>
<b>3.4</b>	<b>Extrapolation de l'animal à l'Homme .....</b>	<b>17</b>
<b>5.1</b>	<b>Choix de l'effet critique.....</b>	<b>19</b>

## Sigles et abréviations

ALAT	Alanine Amino Transférase
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation environnement travail
ASAT	Aspartate Amino Transférase
CES	Comité d'Experts Spécialisés
CPSC	Consumer Product Safety Commission
DIOP	DiisoOctyl Phtalate
DIBP	Diisobutyl phtalate
DnOP	Di-n-octyl phtalate
ECHA	European CHemicals Agency (= Agence européenne des produits chimiques)
GT	Groupe de Travail
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level (= Dose minimale entraînant un effet néfaste observé)
MnOP	Mono-n-octyl phthalate
MCPP	Mono-(3-carboxypropyl) phtalate
MCMP	Mono-carboxymethylphtalate
MCPeP	Mono-(5-carboxy-n-pentyl) phtalate
MCHpP	Mono-(7-carboxy-n-heptyl) phtalate
MOOP	Mono-oxo-n-octyl phtalate
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level (= Dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé)
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Identification de la substance .....	11
Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du DnOP.....	12
Tableau 3 : Liste des études clés évaluant la reprotoxicité du DnOP .....	17

## Liste des figures

Figure 1: Structure générale des phtalates .....	11
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> .....	14

# 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 DnOP. Des rapports séparés sont disponibles pour le DIBP et le DIOP. 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

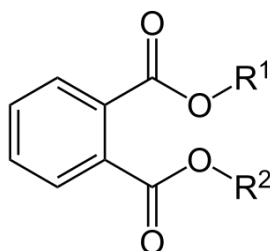
L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

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

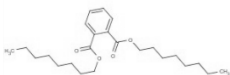
Le phtalate de di-n-octyle (DnOP) fait partie de la famille des phtalates qui sont des diesters de l'acide ortho-phtalique. La figure 1 présente la structure générale des phtalates. Le DnOP possède deux chaînes linéaires latérales comprenant chacune 8 carbones au total.



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

**Figure 1 : Structure générale des phtalates**

**Tableau 1 : Identification de la substance**

Nom	Phtalate de di-n-octyle (DnOP)
Numéro CAS	117-84-0
Numéro EINECS	204-214-7
Synonymes	-
Formule	$C_{24}H_{38}O_4$ 

## 2.2 Propriétés physico-chimiques

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques du DnOP

	Résultat	Références
Forme physique	Liquide	NICNAS (2008) cité dans CPSC (2010)
Masse molaire (g.mol <sup>-1</sup> )	390,56	CPSC (2010)
Point d'ébullition (°C)	390	NTP (2003); NICNAS (2008) cités dans CPSC (2010)
Point de fusion (°C)	-25	Staples <i>et al.</i> (1997); NTP (2003); ATSDR (1997); NICNAS (2008); ChemIDplus Lite (2009) cités dans CPSC (2010)
Pression de vapeur (Pa)	1,0.10 <sup>-7</sup> à 25°C	Staples <i>et al.</i> (1997); NTP (2003); ChemIDplus Lite (2009) cités dans CPSC (2010)
Densité (g/cm <sup>3</sup> )	0,978 à 25°C	Staples <i>et al.</i> (1997); Ellington (1999); NTP (2003) cités dans CPSC (2010)
Point d'éclair (°C)	219	NICNAS (2008); ATSDR (1997) cités dans CPSC (2010)
Solubilité dans l'eau (mg.L <sup>-1</sup> )	0,0005 à 25°C	CPSC (2010)
LogKow	8,06	Staples <i>et al.</i> (1997); Ellington (1999) cités dans CPSC (2010)

## 2.3 Usages et exposition

Le DnOP est principalement utilisé comme plastifiant. Il est en général utilisé avec d'autres phtalates en C6-C10 à hauteur de 20% volume/volume dans les mélanges. Les mélanges en C6-C10 entrent aussi bien dans la fabrication de produits de consommation que dans des utilisations industrielles (CPSC, 2010).

Réglementairement, le DnOP est concerné par (Anses, 2015a) :

- L'arrêté du 9/11/1994 : le DnOP est interdit dans les objets en caoutchouc en contact avec les denrées alimentaires ;
- Le règlement REACH (CE) n°1907/2006 : selon l'Annexe XVII de ce règlement, il est interdit d'utiliser du DnOP comme substance ou dans des mélanges, en concentration supérieure à 0,1% en poids de matière plastifiée, dans les jouets et les articles de puériculture qui peuvent être mis en bouche ;
- Le règlement (CE) n°1223/2009 : le DnOP est autorisé dans les produits cosmétiques ;
- Le règlement (UE) n°10/2011 (matériaux en contact avec les denrées alimentaires): interdit.

A ce jour, aucun dossier d'enregistrement n'est disponible sur le site de l'ECHA pour cette substance.



## 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 DnOP.

### 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.

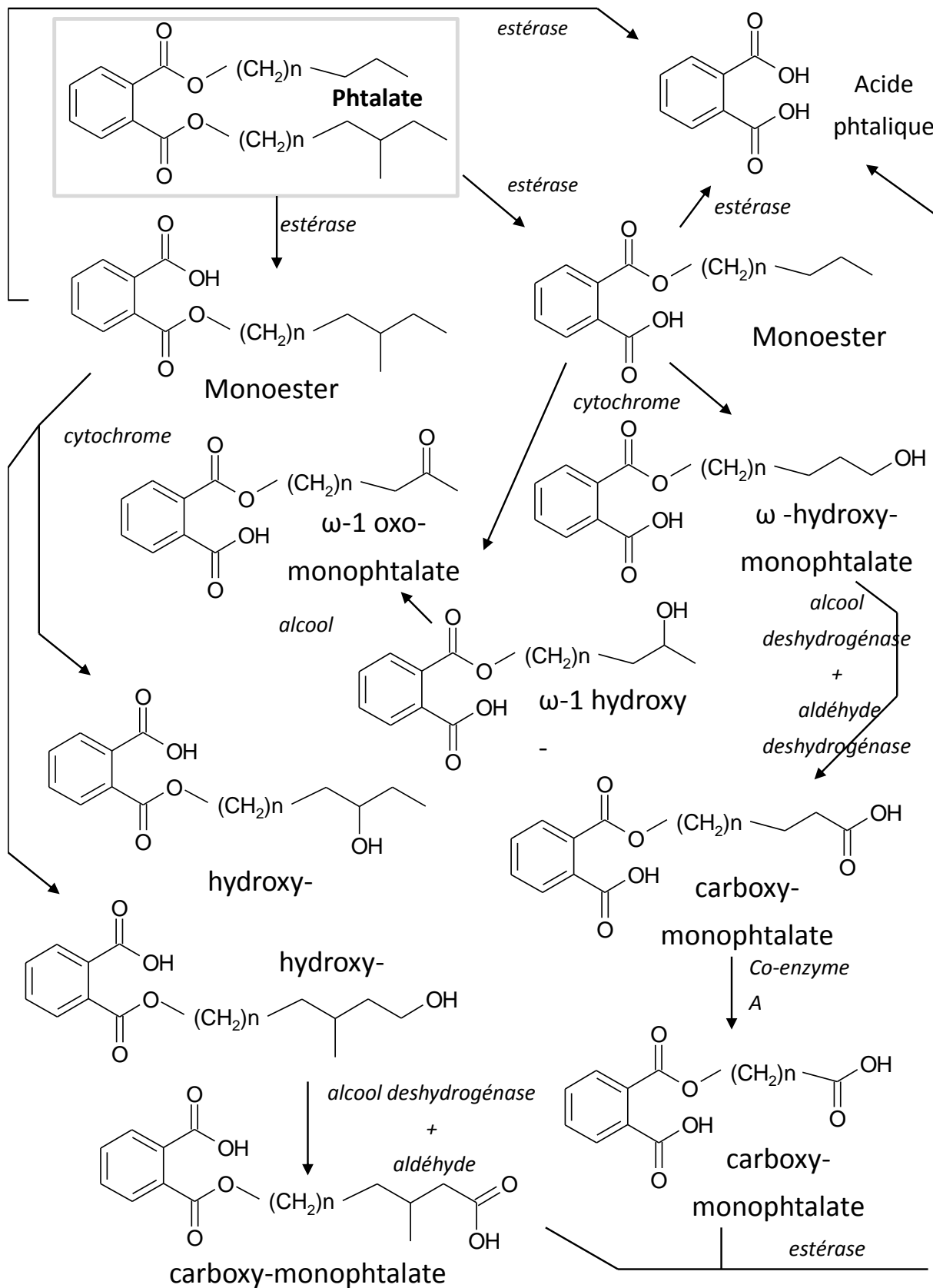


Figure 2 : Principales voies métaboliques de phase I des phtalates chez les rongeurs et chez l'Homme (INSERM, 2011). Les systèmes enzymatiques impliqués figurent en italiques.

Des données spécifiques au DnOP ont été trouvées dans la littérature (CPSC, 2010). L'absorption orale du DnOP est très peu décrite. Elle est néanmoins supposée rapide (NICNAS, 2008 cité dans CPSC, 2010). A ce jour, on ne sait pas si la métabolisation du DnOP en monoester est nécessaire pour permettre l'absorption ou s'il existe un seuil d'absorption différent entre les espèces. 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 (ATSDR, 1997; OME, 2005 ; NTP, 2003 cités dans CPSC, 2010). 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 (Silva *et al.*, 2005 cité dans CPSC, 2010). Le MnOP et ses métabolites oxydés sont ensuite catalysés avec l'acide glucuronique pour former des conjugués. Le DnOP n'est retrouvé ni dans les urines ni dans les faeces (NICNAS, 2008 ; Albro and Moore, 1974 ; OME, 2005 ; NTP, 2003 ; ATSDR, 1997 cités dans CPSC, 2010). Le principal métabolite retrouvé dans les urines est le MCPP (Silva *et al.*, 2005 ; Calafat *et al.*, 2006 ; NICNAS, 2008 cités dans CPSC, 2010).

## 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 DnOP.

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 DnOP sur le développement après une exposition *in utero* ont été évalués dans l'étude de Saillenfait *et al.* (2011). Dans cette étude, des rates gestantes ont été exposées par gavage (véhicule : huile d'olive) à 0, 250, 500, 1000 mg/kg/j de DnOP du 6<sup>ème</sup> au 20<sup>ème</sup> jour de la 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 de poids corporel net n'a été observé. Une augmentation statistiquement significative des transaminases hépatiques (ASAT (Aspartate Amino Transférase) et ALAT (Alanine Amino Transférase)) à la dose de 500 et 1000 mg/kg/j a été observée chez les petits, ainsi qu'une augmentation statistiquement significative mais non dose dépendante du taux de cholestérol à la dose de 500 mg/kg/j. Une diminution statistiquement significative du poids relatif et absolu du foie des petits a été observée à la dose la plus forte (1000 mg/kg/j). Aucune modification histopathologique n'a été observée. Une diminution statistiquement significative mais non dose dépendante du poids foetal des femelles et du poids foetal des mâles et femelles combinés a été retrouvée uniquement à la dose de 500 mg/kg/j. Il y a peu d'effet reprotoxique observé avec le DnOP mais les critères sensibles chez le rat (dosage de testostérone intratesticulaire, gonocytes multinucléés) n'ont pas été évalués. Le DnOP n'avait pas d'effet sur la distance anogénitale chez le rat mâle et femelle (en valeur absolu, corrigé par le poids du corps ou la taille des portées ou corrigé par la racine cubique du poids de corps). D'un point de vue morphologique, il a été noté un nombre de phalanges proximales réduit avec la dose de 1000 mg/kg/j de DnOP, néanmoins cet effet a été jugé non pertinent par les auteurs. Une incidence statistiquement significative de fœtus et de portée avec une côte cervicale a été observée à la dose de 1000 mg/kg/j. Une incidence statistiquement significative de fœtus et de portée avec une côte lombaire surnuméraire a été observée dès la plus faible dose testée de 250 mg/kg/j. Sur la base de cette expérience, aucun NOAEL n'a pu être identifié considérant l'augmentation de l'incidence d'une côte lombaire surnuméraire à toutes les doses.

D'autres études ont été retrouvées dans la littérature. Aucun effet testiculaire n'a été observé chez des rats Sprague-Dawley mâles exposés au DnOP à la dose de 2800 mg/kg/j pendant 6 jours par gavage (Foster *et al.*, 1980 cité dans CPSC, 2010) ou à des doses allant de 5 à 5000 ppm (équivalent à 0,4 à 345 mg/kg/j) pendant 13 semaines *via* l'alimentation (Poon *et al.*, 1997 cité dans CPSC, 2010). Des résultats similaires ont été rapportés chez des rats Wistar exposés au DnOP à la dose de 2000 mg/kg/j pendant deux jours par gavage (Jones *et al.*, 1993 cité dans CPSC, 2010) ou recevant de la nourriture contenant 20 000 ppm de DnOP de 3 à 21 jours (Mann *et al.*, 1985 cité dans CPSC, 2010). Aucun effet sur la fertilité ou le développement n'a été observé dans une étude chez des souris COBS CrI :CD-1(ICR)BR exposées sur deux générations de façon continue à de la nourriture contenant 1,25% à 5% de DnOP (suivant le protocole d'élevage en continu) (Morrissey *et al.*, 1989 ; Heindel *et al.*, 1989 cités dans CPSC, 2010). Dans une étude préliminaire sur le développement, le DnOP a été administré *in utero* à des souris femelles CD-1 gestantes par gavage du 6<sup>ème</sup> au 13<sup>ème</sup> jour de la gestation à la dose de 9780 mg/kg/j. Une diminution du nombre de petits vivants par portée et une diminution du gain de poids corporel ont été rapportées au 3<sup>ème</sup> jour post-natal. Cependant, les valeurs contrôles pour ces paramètres étaient particulièrement élevées (Hardin *et al.*, 1987 cité dans CPSC, 2010). Des malformations macroscopiques et une diminution du poids foetal ont été rapportées après administration intrapéritonéale de 5 ou 10 mL/kg de DnOP à des rates Sprague-Dawley au 5<sup>ème</sup>, 10<sup>ème</sup> et 15<sup>ème</sup> jour de gestation (Singh *et al.*, 1972 cité dans CPSC, 2010).

Enfin, quelques données mécanistiques sont résumées dans le rapport du NICNAS (2015). Le DnOP n'a pas montré d'activité oestrogénique dans des études *in vivo* et *in vitro*. Aucun effet anti-androgénique n'a été reporté *in vitro*.

**Tableau 3 : Liste des études clés évaluant la reprotoxicité du DnOP**

Protocole	Effets	LOAEL / NOAEL (mg/kg/j)	Référence
Rates Sprague-Dawley gestantes 0, 250, 500, 1000 mg/kg/j du 6 <sup>ème</sup> au 20 <sup>ème</sup> jour de la gestation	<p><u>Effets maternels</u> :</p> Aucun effet clinique ni diminution significative du poids corporel net	250 / -	Saillenfait <i>et al.</i> (2011)
	<p><u>Effets développementaux</u> :</p> Dès 250 mg/kg/j : ↑ incidence d'une côte lombaire surnuméraire Dès 500 mg/kg/j : ↑ ASAT et ALAT A 1000 mg/kg/j : ↓ du poids relatif et absolu du foie des petits, ↓ du nombre de phalanges proximales, ↑ incidence de côte cervicale		

### 3.3 Mécanismes d'action

A ce jour, une perturbation du système endocrinien, couramment rapportée avec d'autres phtalates, n'est pas observée dans les études disponibles avec le DnOP. Chez l'animal, le DnOP induit des effets mineurs sur le développement à fortes doses. Aucune donnée actuelle ne permet de conclure sur les effets du DnOP sur la reproduction chez l'animal. Le DnOP a été moins étudié que d'autres phtalates sur son potentiel reprotoxique avec une seule étude fiable sur la toxicité sur développement embryo-foetal et quelques études court-termes et subchroniques qui apportent des éléments d'information sur les effets du DnOP sur le système reproducteur (avec une absence de toxicité sur le testicule et la fertilité). Cependant, il faut noter que la présence chez le rat d'une côte surnuméraire (cervicale et/ou lombaire), observée dans l'étude de Saillenfait *et al.* (2011) est un effet rapporté également pour d'autres phtalates lors d'expositions prénatales. Aucune hypothèse mécanistique n'est formulée quant à cet effet pour le DnOP.

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

Les effets retrouvés avec le DnOP sur le développement embryo-foetal restent mineurs et n'ont pas été jugés pertinents pour la dérivation d'une VTR reprotoxique.

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

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

## 5 Proposition de VTR pour les effets reprotoxiques

### 5.1 Choix de l'effet critique

L'étude de Saillenfait *et al.* (2011) est réalisée sans biais méthodologique. Cependant, elle est essentiellement morphologique et aurait été plus sensible avec des analyses histologiques et fonctionnelles. De plus, elle 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, avoir un déterminisme varié (autres contaminants chimiques, stress maternel,...) et n'est qu'à l'état rudimentaire ou réversible, ce type d'anomalie peut être considéré comme normal par rapport au processus développemental et se révéler le plus souvent sans incidence sur la santé. Par conséquent, cet effet n'a pas été jugé adéquat 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 qu'une seule étude adéquate est disponible dans la littérature avec le DnOP ce qui ne permet pas une comparaison appropriée avec d'autres phtalates.

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

## 6 Conclusions du CES

Aucune VTR reprotoxique n'est proposée pour le DnOP considérant le jeu d'étude très limité et l'absence d'effet pertinent. Ainsi, le CES recommande de réaliser des études toxicologiques sur le DnOP afin de pouvoir construire une VTR pour ce composé.

**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

- Anses. Connaissances relatives à la réglementation, à l'identification, aux propriétés chimiques, à la production et aux usages des 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.
- Consumer Product Safety Commission (CPSC). Toxicity review of di-n-octyl phthalate (DnOP). 08 March 2010.
- INSERM. Reproduction et environnement. 2011
- NICNAS. Diisodecyl phthalate – Di-n-octyl phthalate. Priority Existing Chemical Assessment report 39. May 2015
- Saillenfait AM, Roudot AC, Gallissot F, Sabaté JP. Prenatal developmental toxicity studies on di-n-heptyl and di-n-octyl phthalates in Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol*. 2011 Nov;32(3):268-76.

**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)